

Actualidad en *Farmacología* *y* *Terapéutica*

AFT VOL.4 Nº2

JUNIO 2006

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Cultura y fármacos

*América del Sur: una fuente inagotable de fármacos
neuroactivos de origen natural*

Nuevos medicamentos

Farmacovigilancia

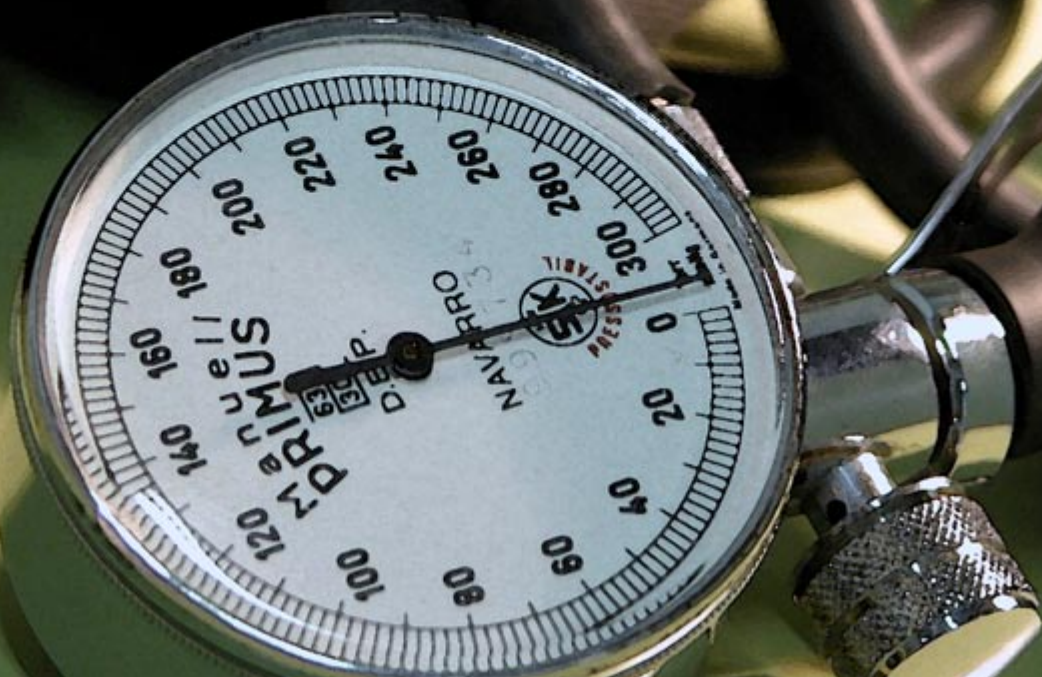
El fármaco y la palabra

Fronteras en terapéutica

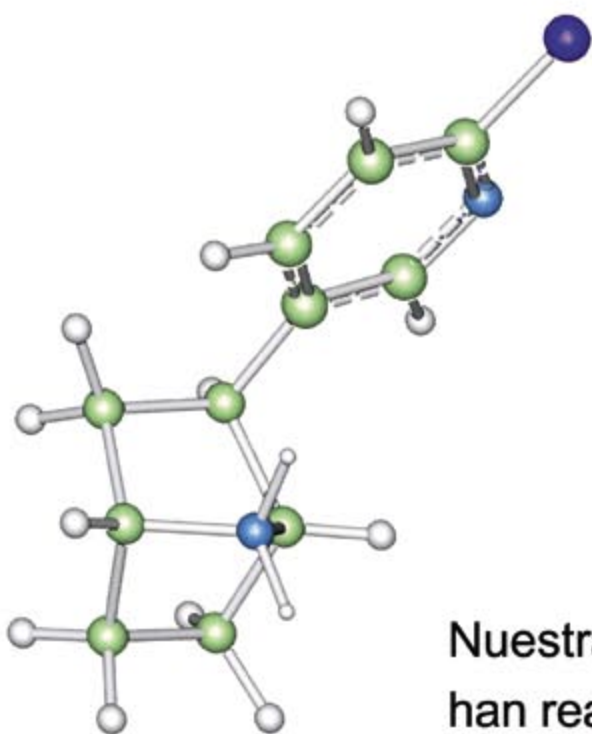
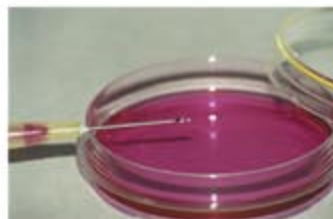
Historia de la Farmacología Española
Josep Laporte Salas



Efecto de los medicamentos que contienen sodio sobre la presión arterial



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



Trabajamos para mejorar
la **calidad** de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I y II
han realizado más de 50 estudios de bioequivalencia
y Fases I-II de nuevos fármacos.

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 Carrencá (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
Telf./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
Telf./Fax: 91 497 31 21/20
correo-e: ith@uam.es
http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesfar.com
www.iqb.es/farmacologia/revista/revista02.htm
www.ifht.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 Correa

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
Jesús Frías Iniesta
Pedro Sánchez García

Luis Gómez Casajus
Francesc Taxonera Roca
Marcel.II Carbó

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 (Madrid), 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 Dalmou (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga), Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (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); Rafaele Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruiz 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 Imitizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante), Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid), Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

SEF

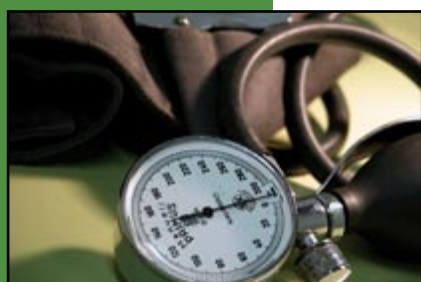
Fundaciones

Comités médicos

VOL 4 N^o2

ÍNDICE

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**



91



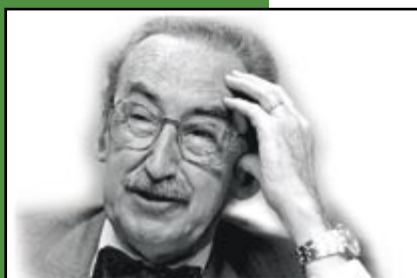
98

- 83** **Editorial del Presidente**
Agradecidos al medicamento
- 85** **Editorial del Director**
Investigadores burócratas
- 87** **Editorial Invitado**
Visitadores médicos
- 91** **Farmacoterapia**
Efecto de los medicamentos que contienen sodio sobre la presión arterial.
- 98** **Cultura y Fármacos**
América del Sur: una fuente inagotable de fármacos neuroactivos de origen natural.
- 103** **Nuevos medicamentos en España**
Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medicamentos aprobados en España recientemente.
- 109** **Farmacovigilancia**
Se recogen en esta sección notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.
- 114** **Casos farmacoterápicos**
Síndrome neuroléptico maligno asociado a olanzapina



Universidad de Valladolid

118



127



145

118 **AFT Especial: Historia de la Farmacología en la Universidad Española**

El Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

127 **Historia de la Farmacología Española**

Josep Laporte y Salas (1922-2005) y el inicio de la farmacología clínica española.

132 **El fármaco y la palabra**

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

138 **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.

134 **El rincón del Lector**

La Feria del Libro de Madrid y la ciencia. Se recogen en esta sección las principales novedades editoriales.

142 **Noticias**

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

145 **La SEF informa**

*Congresos.
Programa preliminar del XXVIII Congreso de la SEF*

150 **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).

Agradecidos al medicamento

Parece algo habitual que, a través de este editorial, se transmitan noticias de nuestra Sociedad referentes a cuestiones generales, líneas de actuación, congresos, etc.

Sin embargo, en esta ocasión me voy a permitir hablar (aún a costa de carecer de originalidad) del nexo de unión de todos los socios, que no es otro sino el medicamento.

Es cierto que a lo largo de las 74 páginas que compusieron el último número de la revista, se habla del medicamento. Además se presenta de una forma bien concatenada y dinámica (a mi juicio, al menos), que incita al lector a no abandonar la revista hasta haber consumado completamente su lectura. Este hecho constituye un excelente indicador del enorme atractivo que posee el medicamento.

Pero como contrapartida, se viene extendiendo en algunos sectores una tendencia a resaltar únicamente los efectos adversos de los fármacos y los problemas relacionados con su utilización, como si se tratase de demonizar a este bien inconmensurable –el medicamento– que tantos esfuerzos, tiempo y dinero cuestan para proporcionarnos salud, bienestar y prolongación de la vida.

Estudemos en profundidad los medicamentos, conozcámoslos bien y sabremos realizar una óptima selección que, con un adecuado manejo, nos ayudaran a evitar problemas.

Es cierto que en numerosas ocasiones, los efectos negativos e incluso tóxicos de los fármacos, han colocado a los investigadores en el punto de partida para conseguir los mejores medicamentos. No seamos ingratos con ellos ni injustos en cuanto a su consideración.

Un ejemplo de cuanto estoy diciendo lo comentaba recientemente durante una conferencia que tuve el honor de impartir en la Fundación Teófilo Hernando a la que fui invitado. En esta ocasión me refería al éxito que ha logrado la angioplastia transluminal per-

cutánea, técnica mínimamente invasiva que permite recuperar la luz de los vasos estenosados a muchos pacientes que sufren cardiopatía isquémica. Toda la comunidad científica está de acuerdo en resaltar el éxito de este tipo de intervencionismo cardiaco, pero no todos valoramos en la misma medida los fármacos que han hecho posible que dicha intervención se lleve a cabo satisfactoriamente.

Los antiagregantes plaquetarios utilizados son potentes y bloquean los receptores GP IIb/IIIa, pero han de reunir otra cualidad como es tener programada una semivida tal que permita realizar el cateterismo sin problemas pero que su efecto desaparezca en tiempo relativamente breve para evitar hemorragias.

Es difícil sustraerse a los temores sobre una posible complicación farmacológica, pero no es menos cierto que existe una amplísima experiencia en intervencionismo cardiaco con un balance eficacia/riesgo francamente positivo, lo que indica claramente el alto nivel de eficacia y seguridad de los medicamentos aprobados por las diferentes Agencias, incluso en los casos más comprometidos como el que acabo de mencionar.

Valoremos, pues, el medicamento en su justa medida, lo que conseguiremos mediante su estudio, desde el origen hasta su utilización.

En los próximos números comentaré algunas experiencias vividas en relación con determinados efectos aparentemente negativos de los fármacos que no están documentados en la literatura científica sino en los archivos judiciales.

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.*

Investigadores burócratas

La investigación en España está fraccionada, fracturada y burocratizada. Los investigadores estamos atrapados en redes, convocatorias, informes, controles, gestión de gastos...en cosas que nos alejan de la verdadera razón de ser del científico: plantear un problema y resolverlo.*

Generalmente los gobiernos financian la investigación valiéndose de convocatorias públicas y competitivas. Los investigadores debemos redactar una propuesta, que se evalúa anónimamente por científicos conocedores del tema. Visto así, el método parece irreprochable. Sin embargo, la creciente burocratización y la dispersión y heterogeneidad de las agencias financiadoras han convertido al sistema en un mal sueño. Cada mes tenemos que escribir proyectos para una u otra convocatoria, redactar un informe parcial o final para justificar el gasto y trabajo realizado, o acudir a una reunión de supervisión de la actividad científica.

La financiación de la investigación se ha fraccionado tanto que el mantenerse al día de tantas fuentes de información y convocatorias se ha convertido en una pesadilla. Desde la distancia de Bruselas, la Unión Europea (UE) financia proyectos generalmente multinacionales (minirredes). En España, la convocatoria nacional más clásica es la del Ministerio de Educación y Ciencia (MEC), lo que antiguamente hacía la denominada CICYT (Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología), y que ahora se llama Plan Nacional de I+D. El Ministerio de Sanidad financia proyectos biomédicos a través del Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria – FIS-, Redes de Grupos, de Centros, de Temas). Además, Sanidad tiene sus propios centros de investigación, reales (CNIO, Centro Nacional de Investigación Oncológica; CNIC, Centro Nacional de Investigación Cardiovascular) o virtuales (Red CIEN, Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas). Por su parte, las comunidades autónomas tienen también sus convocatorias de investigación. Como las tienen varias fundaciones (Juan March, Areces, Lilly, Caja Ma-

drid, La Caixa, Mutua Madrileña). Benditas sean todas estas convocatorias: ¡la ciencia española está necesitada de todos esos apoyos! Pero más ayuda necesitamos los investigadores, que nos obligan a cambiar la pipeta por la pluma (el ordenador) para cumplimentar, casi cada mes, unos extensos y complicados formularios.

Con la ayuda de sus funcionarios expertos, expertos en burocracia, el político elabora programas de I+D trienales o quinquenales que se implementan en forma de convocatorias. Por ejemplo, poco antes de la pasada Navidad el MEC sacó una convocatoria destinada a potenciar grandes grupos de investigación; la bautizó con el castellano nombre de “Consolider Ingenio 2010”. Un poco después, siempre en el marco del Programa Nacional de I+D, publicó otra convocatoria para grupos más pequeños, la que los investigadores llamamos CICYT de toda la vida. Aparte de la inoportuna fecha de las convocatorias (poco antes de las vacaciones de Navidad), del corto espacio de tiempo (los Reyes de 2006 para el Consolider, ese nombre tan castellano, y una semana después para la de pequeños grupos), de lo complicado de su texto (una verdadera novela en el papel Biblia del BOE), de la obligatoria presentación en soporte informático y de las múltiples consultas telefónicas que hemos tenido que hacer para entender muchos de sus apartados, los investigadores anduvimos de cabeza para coordinar a todos los grupos del programa Consolider (ese nombre tan español).

Una de las agencias financiadoras de la investigación más burocrática del mundo, quizás la más burocrática, es la de la Unión Europea. Pedir una ayuda en esta agencia es un verdadero suplicio. Después de tanto trabajo,

* Artículo publicado en el nº 3883 abril 2006 de la revista “Noticias Médicas”.

la Agencia Europea financia el 10%, cuando más el 20% de los proyectos que concurren a sus convocatorias. Pues bien, el MEC ha debido copiar este complicado sistema para entretener a los científicos en absurdos papeleos y acabar financiando un exiguo porcentaje de los proyectos presentados, como aconteció el año pasado. La convocatoria es tan compleja que casi dan ganas de tirar la toalla y dejar de investigar. No la tiramos porque los científicos tenemos pasión por nuestro trabajo, quizás uno de los más bellos y estimulantes de los cientos de trabajos que ha inventado el hombre, para complicarse cada vez más la vida.

Esta aplastante y molesta burocracia tendría justificación si el MEC fuera nuestra única fuente de financiación y costeara, con realismo, todos los gastos de infraestructuras, personal, equipamientos y material fungible de nuestra investigación. Pero el MEC nos da sólo un poquito. Los otros poquitos hay que buscarlos en el Instituto de Salud Carlos III, en las convocatorias del FIS, en las Comunidades Autónomas, en las Fundaciones. Diez mil euros de aquí, 8.000 de allá, 20.000 de acullá... Pero la burocracia no se termina con la cumplimentación de los enrevesados impresos en sus interminables secciones (datos de los investigadores, antecedentes del proyecto, hipótesis, objetivos, plan de trabajo, metodología, cronograma, beneficio social del proyecto, experiencia del grupo, viabilidad del proyecto, coordinación,...). Luego vienen los informes parciales (con la amenaza de que si no se envían en un plazo determinado no se ingresará la siguiente anualidad).

¿Y los investigadores, de dónde sacamos tiempo para hacer los experimentos, plantearnos una hipótesis y escribir un manuscrito científico para intentar publicarlo en una revista de la especialidad? Pues lo sacamos; a pesar de los ejecutivos, los políticos y los funcionarios, los científicos seguimos conectados a esa luz de la razón que nos empuja a trabajar sin descanso para conocer los entresijos de un determinado fenómeno biológico.

Muchas de las actividades humanas se han convertido en una especie de pirámide invertida absurda: arriba, en su parte más ancha, están los ejecutivos, políticos, funcionarios, gerentes, administradores, gestores, supervisores, pequeñas fundaciones de hospitales, universidades, centros de investigación, empresas; y abajo, en la parte más estrecha de la pirámide, nos encontramos los que producimos algo de ciencia. ¡Tanta regulación y programación para tan poca producción!

Conozco los entresijos de algunos premios de investigación dotados con 100 unidades monetarias

de las cuales 80 se gastan en reuniones, viajes, pagos de los miembros del jurado, publicidad y fastuosos actos académicos de entrega de los premios; para el investigador o grupo de investigación, el resto. Sin contar con los premios que sólo regalan "honor"; los euros se gastan en publicidad y en lustre para la institución convocante; para el investigador y su trabajo, el "honor".

La sociedad ve en el científico a una persona distraída, despistada, poco sociable, que vive en un mundo aparte. ¿Eran así Darwin, Galileo, Descartes, Newton, Einstein, Planck, Srödinger, Volta, Cajal, Bernard, Ochoa, Pasteur, Servet, Pauling, Watson y Crick? Me imagino a estos científicos solicitando de nuestro MEC, o del FIS, o de una Comunidad Autónoma, un proyecto pidiendo ayuda para financiar su investigación, y a los funcionarios de turno pidiéndoles que rellenen las siguientes casillas: proyectos financiados en los últimos 10 años, entidades que los financiaron, cuantía y relación con el proyecto actual que solicita (un 1 si está muy relacionado, un 2 si está poco relacionado, un 3 si no está relacionado...); o preguntas de este corte: ¿para qué sirve su investigación? ¿Espera usted que derive en patentes? ¿va a curar el Alzheimer? ¿Cuál es el cronograma, mes a mes, de su plan de trabajo? Y todo esto nos lo siguen pidiendo a investigadores que llevamos 40 años dejándonos las pestañas en el laboratorio y que hemos publicado, regularmente, centenares de artículos en revistas internacionales de calidad contrastada. ¡Ah!, ahora nos piden, además, el número de citas de nuestros trabajos publicados, como si se trataran de un acto político, de la moda, o de la filmografía de Woody Allen. ¿Cuál ha sido la taquilla de la última película de Allen, "Match Point"? ¿Cuántas veces han citado sus colegas su artículo del "Journal of Physiology", sufrido investigador?

¿Pero por qué no vienen esos centenares de funcionarios, políticos, gestores, administrativos y demás, a nuestros laboratorios, una vez al año, ven lo que hacemos en 1-2 horas, y deciden si financian o no nuestros experimentos para los próximos años? ¿No sería más barato y provechoso? Todos ganaríamos tiempo, que podríamos invertir en nuestras investigaciones. Es más, si se aficionaran a venir con frecuencia por nuestros laboratorios, podríamos reconvertir a muchos de ellos en becarios o técnicos de laboratorio por una temporada. Seguro que así comprenderían la naturaleza de nuestro trabajo, que exige largas horas diarias de meditación, razonamiento y crítica, actividades incompatibles con la idea del científico burócrata.

Antonio García García
Director



**Rafael Martínez
Sierra**

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

Visitadores médicos

Todos los niños tenían que haber pasado su infancia, como yo la mía, en un pueblo. Los pueblos eran enciclopedias donde por imbibición se aprendía lo que nunca habríamos aprendido en las ciudades.

Sin necesitar invitación ni que nos vistieran de nuevo, íbamos a los bautizos, bodas, velatorios y hasta entrábamos en las cámaras mortuorias de los agonizantes. Aprendimos el lenguaje de las campanas, de cuando tocaban a rebato y de cuándo y por quién doblaban. Nos arrodillábamos en la calle al oír el tintineo de la campanilla del monaguillo que precedía al cura con el Santo Viático.

El contacto con la muerte propicia un aprendizaje real del carácter de nuestra naturaleza, a pesar de la temprana edad. Repudiamos pronto la violencia cuando veíamos a los mayores dar vergajazos, entre risotadas, para que se separaran dos perros entrelazados por el celo y nos espantaban los desgarrados gemidos, entre copas de anís y coñac de matarifes y matanceras, en "la fiesta" de la matanza del cerdo. La proximidad con los animales nos enseñaba a quererlos y nos documentaba más que los libros de biología, sexología o los documentales de la dos que allí no se veían.

Los juegos en los pueblos no tienen nada que ver con los de los niños de las ciudades. Allí las calles, callejones, plazas, tejados y tapias no tenían puertas para nosotros, y convertidos unos en policías y otros en ladrones, nos perseguíamos sin encontrarnos hasta que el sol se ponía. Los pueblos pertenecen a los niños. A los hombres les bastaba con el bar, a las mujeres con las letanías y en la feria se aviaban con sangría y boleros en la caseta municipal. Esto dejaba aun más tiempo para que depredáramos el viento y las galaxias, hasta altas horas de la madrugada, por las serpentinadas callejuelas empinadas.

Nunca entendí porqué cuando los pueblos los convirtieron en ciudades no tuvieron en cuenta a los niños, sus auténticos dueños. En mis primeros viajes a centroeuropa descubrí que allí sí los consideraban, reservándoles en cada manzana cotos para que retozaran. Aún no he olvidado la humillación cuando, en mi pueblo reconvertido, el primer guripa que pasó rajó prepotente mi pelota porque allí, aunque no pasaran coches, los niños no podían jugar.

Había una hora en que en el pueblo ocurrían dos hechos insólitos y simultáneos: Las doce del medio día. Las campanas tocaban al Ángelus. Los ancianos del sol de la recacha se quitaban la boina, algunos se santiaguaban, los niños parábamos de correr. El pueblo quedaba sepulcralmente inanimado. Como un resorte, al último toque, todo recuperaba su alma y como una estampida salíamos veloces a la plaza. Era el momento de esperar con ansiedad quién venía en la camioneta que llegaba de la estación del tren, a once kilómetros de distancia. Al ver mujeres secándose las lágrimas sabíamos que llegaría su héroe de permiso, y fantaseábamos con el día que nosotros fuéramos tan importantes; con ese impresionante uniforme, su capote y con el gorro de borla roja que, con devoción, recogíamos del suelo pues con los estrujones de madres, tías, vecinas y novia lo destocaban.

Un día, la camioneta nos sorprendió con un letrero encima de la cabina: "Cabrilla-Estación y Viceversa". -¿Qué es Viceversa?- me preguntó Paquito el del bar. -No lo sé, - contesté- será un pueblo. Y Pepito, el hijo del ultramarinos, que siempre se metía donde no le llamaban, asintió con autoridad

-Sí, es una ciudad, mi padre me lo ha dicho y él ha estado en ella.

Por lo súbito del descubrimiento, "Viceversa" se convirtió para mí en un pueblo de ensueño. Me lo imaginaba como mis cuentos. Como Bagdad (qué ironía) con alfombras voladoras, enjaezados elefantes y camellos. Como las cuevas de Alí Babá llenas de tesoros... Y cuando un niño me quiso demostrar que los reyes eran los padres porque en la camioneta del día anterior había visto bajar la enorme burra de cartón que me echaron, con contundencia le conteste: -Los Magos tienen Palacios en "Viceversa" y desde allí me la mandaron.

Era para nosotros un orgullo, y nos creíamos importantes dando a quienes no estuvieron en la parada la primicia con todo lujo de detalles de los recién llegados. Eso nos hizo desarrollar una gran capacidad de observación y descripción. A mí, lo que me provocaba más sorpresa y hacía temblar de emoción, más que cuando venía Isabelita, la sobrina del cura, que ya jugábamos a mirarnos, era cuando llegaba "el representante".

Era alto pero no tanto como mi padre, elegante casi como mi padre, siempre con corbata como mi padre y hablaba más fino que mi padre. Mi padre no se echaba colonia y él sí, esto yo lo llevaba peor, pero lo disculpaba. Los niños de mi pueblo no entendíamos que los hombres se perfumaran como las mujeres. Pero aquel hombre no podía ser mariquita, no, nunca jamás. Discutí con amigos esa cuestión y nos rompimos las narices en alguna ocasión. Yo sabía que venía de "Viceversa" y su olor no era de Heno de Pravia; olía a los aromas, que todo lo impregnaban, de esa ciudad de fábula. Mis ojos no se separaban de la gran cartera de cuero que traía, intentando adivinar cuántas sorpresas contendría. A hurtadillas lo seguía hasta mi casa, como no podría ser de otra manera.

Se hacía eternidad la cantidad de tiempo que pasaba hablando en el despacho con mi padre. Mi madre ese día nos ponía a los niños la comida en el comedor de diario, como siempre, pero para ellos tenía preparada la mesa del comedor grande, donde comían con el obispo cuando la visita pastoral u otras personas importantes.

Fue al primer hombre que vi besar la mano a mi madre, y me sorprendió que ni ella ni mi padre se extrañaran. De todas formas ese detalle no se lo conté a mis amigos del pueblo. De la cartera sacaba y nos daba papel secante de muchos colores, láminas, recortables de futbolistas, libretas, cuentos, tebeos, lápices de colores y gomas de borrar grandes. He de confesar que me hacía tanta ilusión como cuando llegaban los Reyes Magos. Me

moría porque me contara cosas de "Viceversa". Mas nunca me atreví a vencer mi timidez. -De la próxima vez no pasa.

Para la hora de la cena mi padre terminaba la consulta y, si no tenía que hacer ninguna visita a domicilio, en la sobremesa comentaba con mi madre, que aunque no ejercía era farmacéutica, las novedades que "el representante" le había traído. Recuerdo con la especial emoción que le dijo: -Virtudes, la penicilina la tenemos ya muy cerca. En la plaza de toros de Granada tienen unos frascos por si hay una cogida y, de estraperlo en Madrid, Perico Chicote la vende. Yo escuchaba con disimulo, pintando con mis lápices nuevos, para oír las fantásticas noticias que trajo e intuí que aquella era tremendamente importante.

Mi pueblo lo convirtieron en ciudad y mi ciudad se convirtió en la capital de España, donde yo terminaba el doctorado en medicina. Para ayudarme a que mi mujer, Rafa y María subsitiéramos, mi maestro el profesor Velázquez me dijo: -un laboratorio farmacéutico, me ha pedido un asesor que sea médico-farmacólogo. Te he propuesto a ti. Será compatible con tu dedicación exclusiva y carrera académica.

Mi trabajo, que resolvía desde la facultad, era muy simple: Contestar por escrito a consultas de médicos sobre sus productos, traducir separatas, escribir las fichas para el Vademécum y hacer resúmenes para cartones que enviaban a los médicos con publicidad de sus medicamentos. Obsesionado con el sexo, más para él mismo que por comercializarlo, el director del laboratorio, pretendía que le investigara una sustancia para la disfunción eréctil (alucinó al saber que en mi laboratorio con la fenilalanina conseguía aumentar significativamente el *mounting* de los ratones).

Cuando me trajeron de la imprenta los impresos sudé. Aquella propaganda iba en papel secante, igual al que me regalaba "el representante". Tomé cuenta de algo excepcionalmente admirable y de una tremenda injusticia histórica.

En aquel mi lejano pueblo y tiempo, no llegaban revistas científicas ni de divulgación. No había conferencias ni internet. Las nuevas ediciones de libros, si se hacían, eran muy de tarde en tarde. Yo veía a mi padre leer y releer sus maravillosos libros, ahora mi más preciado tesoro, escribiendo al margen los tratamientos que utilizaba y los resultados obtenidos. Pero aquellos textos eran de cuando terminó la carrera, unos veinte años. ¿Quién actualizaba a aquellos médicos, en pueblos de donde no podían salir ni en invierno ni en verano? ¿Cómo podrían asistir a la facultad y reciclarse, si estaban solos tanto para un parto co-

mo para un angor? Ir a la Capital o Madrid, al no tener coche particular, a consultar con un compañero, significaba como mínimo dejar al pueblo cuatro o cinco días abandonado, pues ni practicantes había.

Fue entonces, al cabo de tantos años, cuando descubrí que "el representante" lo que le llevaba a mi padre no eran solo muestras gratuitas, ni mecheros de sobremesa, de un laboratorio concreto. Lo máspreciado era que le informaba de todos los avances terapéuticos. En definitiva, "el representante" era de la única "formación continuada" de la que mi padre, y casi todos los médicos, disponían.

El director de un laboratorio me dijo un día: -Tengo una convención con nuestros visitantes médicos y quiero que les de una charla de los nuevos fármacos que hemos comercializado. La imprimiremos para que luego la estudien en sus casas. Lo sentí como una de las propuestas más ilusionantes que profesionalmente podrían ofrecerme. Luego continuó: -Pero tenga en cuenta que no es conveniente que les hable de los efectos adversos de los medicamentos. Los representantes no son médicos, ni son sus alumnos de medicina. Tenemos que enseñarles a que, como discos rayados, repitan sólo los beneficios de los fármacos. Son capaces, si no lo hace así, de asustar a los facultativos y que no los

receten. Este es un gremio muy especial. Me pueden llevar a la ruina. Y ese ignominioso desprecio hizo que aquella súbita alegría se me convirtiera en un amargo día.

Di las conferencias, haciendo caso omiso de las vergonzantes recomendaciones del Sr. director, con la dignidad y rigor que me merecían los hombres que actualizaban a mi padre. Cuando terminé, superada por fin la timidez, me interesé por sus vidas y haciendas.

Al recibir las galeradas para que las corrigiera me indigné al comprobar que, al igual que la ficha para el vademécum, habían sido minimizados los efectos secundarios y colaterales de los medicamentos que yo había expuesto en mi disertación y escrito en mi revisión.

Salí del despacho del director en silencio, recordada la libertad e identidad de mi pueblo, ofreciendo como homenaje a "el representante" mi gesto. Fortalecí el aliento pensando que muchos laboratorios farmacéuticos serios invierten esfuerzos y dinero con escrupulosa ética y gran riesgo, por mitigar el dolor y mejorar la calidad de vida de la humanidad.

No volví a pisar ese laboratorio nunca jamás.

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL MAR
CURSOS DE VERANO 2006



FRONTERAS EN TERAPÉUTICA IV: COMUNICACIÓN NEURONAL

Director: Prof. Antonio García García
Subdirectora: Profa. 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)

COLABORAN:



Más información

BIOIBERICA FARMA, líder en líder ARMA, líder en condroprotección B

- Bioibérica investiga **desde 1975**
- Bioibérica es el **primer productor mundial** de Condroitín sulfato
- Más de **13 millones de pacientes** tratados en Europa
- Bioibérica ha sido **seleccionada por la FDA-NIH** como proveedor de Condroitín sulfato para realizar el mayor estudio mundial sobre artrosis
- Bioibérica exporta a más de **59 países**



Efecto de los medicamentos que contienen sodio sobre la presión arterial

B. Sádaba, V. Fernández Gallego y J. Honorato.

El aporte de sodio al organismo puede elevar las cifras de presión arterial y constituir un problema, en especial para los pacientes hipertensos. Algunos medicamentos pueden contener sodio en cantidades significativas por lo que convendría conocer exactamente su composición. Sin embargo, este dato no suele figurar en la información que habitualmente maneja el médico prescriptor. En general, salvo la administración por vía intravenosas de soluciones ricas en sodio, este aspecto no suele ser un problema relevante. Además este efecto solamente se produce con cloruro sódico y no cuando el sodio se administra en forma de otras sales.

En las diferentes guías de tratamiento de HTA se recomienda no consumir más de 6 g diarios de cloruro sódico o de 2,4 g de sodio.

1. INTRODUCCIÓN

Se dispone de suficientes evidencias como para poder relacionar las dietas ricas en sal con el desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y con un incremento, superior al habitual, de la presión arterial en relación con la edad.

En las sociedades que tradicionalmente consumen dietas con un contenido en sal inferior a 3 g diarios, se produce rápidamente un aumento de la incidencia de HTA cuando cambian a hábitos de consumo con dietas más ricas en sal. La sal es el factor más importante asociado al desarrollo de hipertensión o ictus, cuando se produce el paso de un estilo de vida oriental, casi vegetariano, al occidental, muy por encima de la influencia que puedan tener el incremento de peso, el sedentarismo, la ingesta de alcohol, la reducción en la ingesta de potasio o el estrés. En sociedades con una ingesta elevada de sal, más de 10 g al día, la prevalencia de hipertensión es alta, especialmente en los ancianos.

A pesar de esta evidencia, ha sido muy difícil correlacionar la ingesta de sal con el desarrollo de HTA, probablemente por la gran variabilidad interindividual que se produce tanto en la ingesta, como en la respuesta. No hay, por tanto, una forma clara de predecir la evolución de la presión arterial en relación con la ingesta de sal.

Pero además de esta influencia de la sal en la elevación de las cifras de presión arterial, también se ha sugerido que la sal es un factor de riesgo para sufrir un ictus, independientemente de

su impacto sobre la presión arterial. También se ha asociado al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda e hiperplasia arteriolar. La sal puede promover calciuria, pudiendo asociarse a osteoporosis, fracturas o cólicos renales. Incluso se ha asociado al desarrollo de úlceras y cáncer gástrico, en relación con una mayor virulencia del *Helicobacter pylori*. Hay datos que sugieren que podría asociarse la probabilidad de desarrollo de demencia a la ingesta elevada de sal.

En las diferentes guías de tratamiento de HTA se recomienda no consumir más de 6 g diarios de cloruro sódico o de 2,4 g de sodio. Pero no hay que olvidar que existen otras fuentes de sal diferentes a la alimentación que habría que tener en cuenta, una de ellas es la asociada a la administración de fármacos.

Durante el estudio de la influencia de la sal en diferentes aspectos de la salud, se ha evaluado la posibilidad de que sea el cloruro sódico la sal relacionada con las alteraciones descritas, y no otro tipo de sales sódicas, de forma que es necesaria la confluencia del sodio y el cloro para provocar modificaciones de la presión arterial. Los fármacos que habitualmente contienen sales sódicas no aportan cloruro sódico, sino otro tipo de asociaciones. Por tanto, es necesario conocer la repercusión de este aporte para evaluar la influencia que puede tener sobre la presión arterial la composición de los medicamentos que se prescriben con mayor frecuencia.

En esta revisión se pretende recordar el estado actual del conocimiento sobre este tema, para sa-

B. Sádaba, V. Fernández Gallego y J. Honorato.
Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina - Universidad de Navarra. Avenida Pío XII s/n 31008 - Pamplona

ber qué conclusiones o evaluaciones futuras pueden ser necesarias para mejorar el control de la presión arterial y de que forma evitar tratamientos que puedan descompensarla.

2. EFECTO DE LA SAL SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL: MECANISMOS

A pesar de que se acepta la relación entre ingesta de sal y la HTA, no se conoce claramente cual es el mecanismo de esta respuesta. Existen diferentes hipótesis.

2.1. Mecanismos renales.

Esta teoría considera que debe existir una alteración por la que el riñón es incapaz de corregir una sobrecarga de sal poniendo en marcha un aumento de su eliminación urinaria. Este es un mecanismo posible en personas con edades avanzadas, en las que se produce una acumulación de sodio por un déficit de su eliminación renal.¹

2.2. Incremento del volumen sanguíneo

Un exceso de aporte de sodio en relación con una disminución de la capacidad de eliminarlo conlleva a una retención de agua, y por tanto a un incremento del volumen sanguíneo. Este exceso de precarga incrementa el gasto cardíaco y como consecuencia eleva la presión arterial. La elevación de la presión arterial tiene como objetivo mejorar la función renal, para permitir la eliminación del exceso de sodio. Si existe una alteración renal, como se postula en la anterior hipótesis, puede perpetuarse este proceso de autorregulación, que a la larga se traduciría en una posible HTA y sobrecarga cardíaca. En estudios experimentales se ha observado que el desarrollo de una HTA de forma artificial como consecuencia de un exceso de sal en la dieta se inicia con una elevación transitoria del gasto cardíaco, seguida de un incremento mantenido de las resistencias periféricas².

A pesar de estos datos, ha sido imposible encontrar una relación cuantitativa entre la retención de sodio y el cambio en la presión arterial durante la sobrecarga de sal².

2.3. Hormona natriurética

Aunque controvertida, se considera la existencia de una hormona inhibidora de la bomba Na-K-ATPasa, de forma que su efecto consistiría en eliminar el exceso de sodio del organismo. Su secreción respondería a la detección de una concentración de sodio elevada en sangre. Su efecto sobre el riñón incrementaría la diuresis y la natriuresis. En el músculo liso vascular esta inhibición provocaría una despolarización de la membrana,

favoreciendo un flujo de calcio al interior de la célula e impidiendo su salida. El incremento de la concentración de calcio en el citosol promovería la contracción muscular responsable del aumento de las resistencias periféricas y por tanto de la presión arterial.

2.4. Incremento del tono del sistema nervioso simpático

El cloruro sódico puede activar el sistema simpático actuando directamente sobre las terminaciones nerviosas o como consecuencia de un incremento de las concentraciones de hormona natriurética. En el sistema nervioso central se describen dos posibles teorías. Por una parte la sal puede reducir la afinidad de los agonistas por los receptores centrales α_2 , causa de la hiperactividad simpática. Por otro lado, la inhibición de los canales de sodio como consecuencia de un exceso de sal podría reducir la actividad hipotalámica e incrementar la actividad periférica. De esta forma se favorece la vasoconstricción, lo cual potencia la retención renal de sodio y la elevación posterior del volumen sanguíneo.

Se han descrito incrementos paradójicos de neurotransmisores producidos por sobrecarga salina³.

2.5. Modificaciones del calcio y potasio

El exceso de sal en la dieta puede producir un incremento en la excreción de calcio en orina. Si esta situación se prolonga, se puede generar un déficit de calcio que se traduce en alteraciones del funcionamiento de la bomba Na/Ca, que conlleva un incremento de calcio intracelular. Además se estimula la secreción de parathormona y la activación de la vitamina D3, que también favorecen la entrada de calcio en la célula muscular lisa.

El exceso de sal también provoca un incremento en la eliminación urinaria de potasio. La hipopotasemia ocasiona una inhibición de la bomba Na-K-ATPasa en las células vasculares y tiene un efecto vasoconstrictor y de aumento de la contractilidad cardíaca.

2.6. Enfermedad de membrana

Algunos autores consideran que existe una verdadera enfermedad de la membrana celular, que asienta sobre anomalías físico-químicas, estructurales y funcionales de la membrana plasmática celular, de posible carácter hereditario, que afecta a una gran multitud de células y que se manifestaría únicamente en la HTA esencial. Estas alteraciones suponen modificaciones del transporte

de diferentes moléculas, entre ellas el calcio, sodio, potasio o bicarbonato. Estas alteraciones del transporte transmembrana de iones modificarían el control del medio iónico celular, responsable de la hipertensión arterial⁴.

2.7. Alteraciones en la producción de óxido nítrico

Estas alteraciones traerían como consecuencia una pérdida de la capacidad vasodilatadora inducida por el endotelio y en la síntesis y liberación de moléculas proinflamatorias y reguladoras del remodelado vascular⁵.

2.8. Factores genéticos

Se ha descrito una mayor respuesta presora a la sal en los hijos normotensos de padres hipertensos respecto a aquellos que no tenían antecedentes familiares. También se ha relacionado la sensibilidad a la sal con otros polimorfismos genéticos como el de la alfa-adducina, proteína del citoesqueleto celular o del sistema renina angiotensina aldosterona, concretamente el polimorfismo de inserción-delección del gen de la enzima convertidora de la angiotensina⁶.

3. ESTUDIOS DEL EFECTO DE UN APORTE EXCESIVO DE CLORURO SÓDICO SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

Se han realizado diversos estudios tratando de valorar la repercusión de una sobrecarga de sal sobre la presión arterial, en general puede afirmarse que son limitados y muy diferentes entre sí.

En normotensos se han realizado algunos estudios, con resultados dispares. En un estudio se evaluó la respuesta presora a la administración de una cantidad de cloruro sódico diario controlado: 10, 300, 600, 800, 1200 y 1500 mEq/día a 14 voluntarios sanos con edades comprendidas entre los 18 y 40 años. Se considera que la ingesta normal de sal es de 100 mEq diarios. Los voluntarios, se sometieron a cuatro dietas con cantidades de sal crecientes, todos ellos a 10 y 300 mEq/día, 6 recibieron además 600 y 1200 mEq/día y otros 8 recibieron 800 y 1500 mEq/día. Cada una de las dietas fue mantenida durante 3 días, excepto la de 10 mEq/día, que se mantuvo durante 7 días. Entre cada una de las dietas se estableció un día de lavado. Las dos dosis más altas requirieron hospitalización para la administración de la sobrecarga en forma de suero salino por vía intravenosa. Se observó un incremento estadísticamente significativo de la presión arterial con las dosis mayores, desde 800 mEq/día en personas de color y desde 1200 mEq/día en blancos, una media de 14

y 12 mmHg, respectivamente. El incremento de la presión arterial se atribuyó al incremento observado en el gasto cardíaco. En algunos voluntarios no se observó ninguna modificación de la presión arterial.

En otro estudio en el que se evaluó un incremento en el aporte de sal, por encima de 1000 mEq/día, a 8 voluntarios jóvenes (21-26 años) no se observaron modificaciones de la presión arterial. Los autores consideran que estos resultados tienen que ver con la capacidad de los voluntarios para eliminar el exceso de sal, debido a la adaptación renal y a las modificaciones neurohumorales observadas⁷. Se observó la aparición de edemas maleolares durante la administración de la sobrecarga salina en algunos voluntarios, así como un incremento en el peso (2,7 kg de media entre dieta normal y sobrecarga) y en el volumen de líquido extracelular (3,6 l de media entre dieta baja en sodio y sobrecarga).

Sobrecargas más moderadas, pero durante más tiempo, tampoco modifican las cifras de presión arterial. En un ensayo clínico 8 voluntarios normotensos, de edades comprendidas entre 24 y 47 años, fueron sometidos a una dieta con aporte controlado de sal durante 12 semanas, divididas en tres periodos de cuatro semanas. En cada uno de estos periodos recibieron de forma aleatorizada 10, 200 y 400 mmol/día de cloruro sódico. La administración de la mayor ingesta de sal se asoció a un ligero incremento del peso y del fluido extracelular en la mayoría de los voluntarios pero sin que se manifestaran modificaciones significativas de la presión arterial.

Tampoco se observaron modificaciones en las cifras de presión arterial en otros estudios similares, tras la administración de un suplemento de 250-300 mmol/día durante 8 días) o de 350 mmol/día durante dos días⁸. En cualquier caso, todos los estudios han sido limitados en el tiempo, por lo que sus resultados deben evaluarse con precaución a la hora de decidir la repercusión de un aporte de sal común elevado sobre la presión arterial.

En pacientes hipertensos también se ha estudiado la repercusión de la sobrecarga de cloruro sódico sobre la presión arterial.

En algunos estudios, la administración de dietas con un contenido en sal relativamente elevado, entre 200 y 350 mEq/día, no modificó las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos^{9, 10}. En cambio, en otro estudio se observó un incremento de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en 20 pacientes, con HTA leve a modera-

Es bastante complicado conocer con exactitud cual es la sobrecarga de sodio asociada a la administración de fármacos, dado que no siempre consta este dato en la información de las diferentes especialidades farmacéuticas.

En la mayoría de los preparados comerciales, el aporte de sodio junto con los fármacos no supone un aporte asociado de cloro. Los comprimidos efervescentes contienen fundamentalmente bicarbonato sódico, principal origen del aporte de sodio.

da, después de recibir durante un mes una dieta con un aporte extra de 200 mEq/día por vía oral. Los valores medios pasaron de 147/91 mmHg a 163/100 mmHg de media¹¹.

Otros estudios han evaluado la repercusión de la administración de cloruro sódico y sobrecarga de volumen por vía intravenosa en un intervalo de tiempo limitado, de 4 horas. En uno de ellos se incluyeron 198 pacientes con HTA esencial que recibieron 2 litros de solución salina al 0,9% en 4 horas. Tras la administración se observó un incremento en las cifras de presión arterial, similar al que se produjo en 378 normotensos que también recibieron la misma sobrecarga.

En un segundo estudio se administraron por vía intravenosa 3,88 mEq/kg en 4 horas en forma de suero salino al 0,9%. En los pacientes hipertensos se observó un incremento de las cifras de presión arterial media, de $107 \pm 6,9$ mmHg a $111 \pm 10,5$ mmHg.

En muchos casos no se ha observado una correlación directa entre la ingesta de sal, determinada a partir de la eliminación urinaria, y las cifras de presión arterial sistólica, diastólica o media en pacientes hipertensos¹².

A pesar de que los estudios sobre la sobrecarga de sal no son concluyentes respecto a su repercusión sobre las cifras de presión arterial, probablemente porque las intervenciones han sido cortas y bastante diferentes a lo que sucede en la vida real, en los estudios epidemiológicos se asocian cifras de presión arterial más elevadas con consumos de cloruro sódico altos.

Sí existe la evidencia contraria, es decir, una reducción del aporte de sal trae consigo en la mayor parte de los casos una reducción de las cifras de presión arterial¹³ y del riesgo cardiovascular.

Actualmente sabemos que se puede clasificar, en principio, a los pacientes hipertensos como sal-sensibles o sal-resistentes, al menos de forma teórica, de manera que únicamente los primeros podrían beneficiarse de una reducción en la ingesta de sal¹⁴. Los pacientes sensibles a la sal que desarrollan HTA son más susceptibles a presentar alteraciones renales, hemodinámicas o metabólicas, con el consiguiente incremento del riesgo cardiovascular y la morbilidad renal¹⁵.

4. APOORTE DE SODIO ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Las necesidades diarias de sal se sitúan en torno a medio gramo al día, pero como es sabido el so-

dio no se encuentra solamente en la sal común, sino también en una gran diversidad de productos, entre ellos, en muchos medicamentos.

Puede producirse hipernatremia al utilizar sales sódicas en diversas situaciones clínicas como con la infusión rápida de suero salino hipertónico, de bicarbonato sódico en la resucitación cardiopulmonar, con soluciones orales para hidratación con glucosa y electrolitos, por la ingestión accidental de soluciones hipertónicas de fosfato sódico en enemas o de sulfato sódico en el tratamiento de las crisis de hipercalcemia, de citrato sódico como antiemético, de cloruro sódico como emético y con antiácidos con alto contenido en sodio (trisilicato magnésico).

Diferentes fármacos aportan una cantidad importante de sodio al organismo, sobre todo los que se administran en forma de sales sódicas. Entre los fármacos con un mayor contenido en sodio se encuentran algunos laxantes, el bicarbonato sódico, las sales sódicas de la penicilina y de sus derivados, las sulfamidas, los preparados efervescentes de calcio, algunos complejos polivitamínicos, los alcalinizantes y algunos antiácidos, los antitusígenos, los barbitúricos o algunos analgésicos. En muchos casos los fármacos se administran en forma de sales sódicas, en otros el sodio forma parte de los excipientes de los preparados farmacéuticos.

En los manuales de farmacología se aconseja tener cuidado con el aporte de sodio asociado a la administración de algunos fármacos, sobre todo las penicilinas y la fosfomicina. El mayor riesgo lo constituye el contenido de sodio de los preparados inyectables: un paciente que requiere 6 g/día de fosfomicina, recibe unos 87 mmol de sodio, equivalentes a unos 5 g de sal común.

A pesar de esta recomendación general y de la larga lista de fármacos que aportan sodio, una revisión bibliográfica en Pub.Med no ha dado ningún resultado sobre esta asociación ("hypnatremia drug-induced" o "hypertension drug-induced sodium"), por lo que habría que considerar si esta administración de sodio es realmente contraproducente para el control de la presión arterial o existe algún otro factor a tener en cuenta. No hay que olvidar que muchos de los fármacos que aportan una cantidad elevada de sodio se administran en tratamientos cortos, aunque no ocurre lo mismo en el caso de los analgésicos-antiinflamatorios, que pueden necesitarse durante periodos largos de tiempo. Sería este un grupo de fármacos especialmente importante para evaluar la trascendencia del aporte de sodio sobre la presión arterial.

Es bastante complicado conocer con exactitud cual es la sobrecarga de sodio asociada a la administración de estos fármacos, dado que no siempre consta este dato en la información de las diferentes especialidades farmacéuticas. La circular 16/98 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios exigía informar en el prospecto cuando, sumando el contenido de sales, la dosis máxima diaria del fármaco constituía un aporte superior a 200 mg de sodio.

En una revisión al azar sobre prospectos de diferentes medicamentos, centrada en algunos de los productos más vendidos, queda claro que, en general, el aporte de sodio es inferior a esta cantidad, con la excepción de las formulaciones efervescentes. Se han observado cifras de sodio entre 120 mg con una ranitidina y 552 mg con un paracetamol, en ambos casos comprimidos efervescentes. En todo caso y como se mencionará posteriormente la relevancia de este aporte de sodio sobre la presión arterial no ha sido plenamente dilucidada.

Ambos elementos, sodio y cloro, son necesarios para producir una elevación de la presión arterial, efecto que no produce ninguno de ellos cuando se administran por separado o en forma de otras sales.

Desde la Comisión Europea se ha generado una normativa sobre excipientes publicada en el Volumen 3B de "Notice to Applicants" con fecha 23 de julio de 2003. En esta normativa, que deberá trasponerse a nuestro país, se exige informar en el etiquetado sobre la cantidad cuando el aporte de sodio sea superior a 23 mg (1 mmol) por unidad de dosificación. Incluso con esta normativa más restrictiva, la mayoría de los fármacos administrados por vía oral no deberán modificar su etiquetado, dado que tienen un aporte inferior, exceptuando nuevamente los comprimidos efervescentes.

En la mayoría de los preparados comerciales, el aporte de sodio junto con los fármacos no supone un aporte asociado de cloro. Los comprimidos efervescentes contienen fundamentalmente bicarbonato sódico, principal origen del aporte de sodio. En muy pocos casos aparece entre los excipientes la presencia de cloruro sódico, y parece que este es un factor importante a tener en cuenta.

5. EFECTO SELECTIVO DE LOS IONES DE SODIO Y CLORO SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

Las primeras observaciones que pusieron en evidencia la relación entre la ingesta de sal y el incremento de la presión arterial se realizaron en modelos experimentales o en humanos utilizando la sal común por lo que se supuso que el culpable de este efecto era el sodio. Sin embargo, actualmente disponemos de numerosas evidencias a favor de que no es el sodio como tal el responsable

sino que el incremento de la presión arterial depende de la sal del sodio que se utilice y que no es lo mismo la respuesta al cloruro sódico que a otras sales del sodio. Por lo tanto parece necesaria la asociación del cloro y del sodio para que se produzca la respuesta hipertensiva.

Algunos autores han comprobado que la administración de sodio en forma de citrato, bicarbonato o fosfato no se asociaba con el incremento de presión arterial que sí puede observarse con cloruro sódico, tanto en estudios experimentales como en humanos.

En ratas Dahl, sensibles al sodio, se ha observado que la administración de una sobrecarga de sodio en la dieta no produce un incremento de la presión arterial si no se administra en forma de cloruro. Los animales que reciben una dieta rica en cloruro de sodio incrementan la presión arterial mientras que los que reciben sodio en forma de bicarbonato o de otras sales, que no sean cloruros, no experimentan ningún cambio en las cifras de presión arterial en relación con las ratas que reciben una alimentación con contenido normal de cloruro sódico. Por otro lado la sobrecarga de cloro en la dieta, solo, sin sodio, mediante cloruro de glicina, también en ratas DAHL, no produce ninguna modificación en las cifras de presión arterial a pesar de que se les administró la misma cantidad de cloro que la que se había utilizado en el ensayo en el que se administró cloruro sódico¹⁶.

En ratas tratadas con acetato de desoxicorticosterona una dieta que contiene sobrecarga de sodio en forma de yoduro o de bromuro induce hipertensión más rápidamente que otras sales de sodio que no sean cloruros, lo que sugiere que posiblemente el efecto hipertensivo pueda estar en relación con una propiedad común de los halógenos.

En clínica hace ya más de 70 años que se demostró que la presión arterial se incrementaba en 7 pacientes hipertensos con una ingesta alta de cloruro de sodio pero no se incrementaba con una ingesta elevada de bicarbonato sódico. Posteriormente este tipo de observaciones se ha confirmado en diferentes estudios^{17, 18}.

En pacientes hipertensos con una administración basal de 10 mmol/día de sodio la administración durante 5 días de un suplemento de 122 mmol de cloruro sódico produce un incremento de la eliminación urinaria de sodio y de la presión arterial. Si el suplemento de la misma cantidad de sodio se realiza en forma de fosfato sódico también se incrementa su eliminación urinaria pero no se produce ningún cambio en la presión arterial¹⁹. En pacientes con insuficiencia renal crónica

ca, la administración de 200 mmol/día de cloruro sódico produce un incremento significativo de la presión arterial mientras que la misma cantidad de sodio administrada en forma de bicarbonato no produce ningún efecto en este sentido²⁰.

Además se ha constatado que el volumen plasmático en pacientes hipertensos sensibles a la sal con dietas ricas en cloruro sódico es superior que cuando la ingesta elevada de sodio se hace en forma de citrato. Este hecho, junto con observaciones realizadas en modelos experimentales hace pensar en la hipótesis de que el ión ingerido junto con el sodio afecte a su distribución entre los compartimentos extra e intracelular¹⁸.

En conjunto toda esta serie de datos sugiere que ambos elementos, sodio y cloro, son necesarios para producir una elevación de la presión arterial, efecto que no produce ninguno de ellos cuando se administran por separado o en forma de otras sales¹⁷.

6. CONCLUSIONES

A pesar de que se dispone de numerosos datos al respecto aun no se conoce de manera definitiva cuales son los mecanismos íntimos que pueden relacionar el incremento de la ingesta de sodio con el desarrollo de HTA.

En la situación actual no es posible adoptar una opinión contundente sobre como actuar en relación con el aporte de sodio que supone la administración de medicamentos. En primer lugar no es fácil conocer la cantidad de sodio o de cloruro sódico que se aporta con cada uno de los fármacos, ni siquiera de aquellos que están etiquetados como peligrosos en este sentido. En la actualidad, no siempre consta, ni en la ficha técnica ni en los catálogos ni en el vademécum información completa ni precisa al respecto, por lo que el médico prescriptor no tiene elementos para conocer los posibles riesgos de un tratamiento concreto. Próximamente será obligatorio hacer constar un aporte de sodio por unidad de dosificación superior a 23 mg. Aún considerando esta cifra y conociendo los aportes superiores, se trata de cantidades de sodio pequeñas, si comparamos los 3-6 g que se sitúan como límite de las dietas hiposódicas.

Por otra parte, dado que el responsable de los posibles efectos cardiovasculares no es únicamente el sodio, sino su asociación con el cloro, los riesgos no parecen ir ligados tanto a la sal sódica de un determinado fármaco, sino a los excipientes, que únicamente en contados casos incluyen cloruro sódico. Por tanto, parecería más razonable que el prospecto tuviera que indicar la cantidad de cloruro sódico, más que el aporte de sodio.

Con los datos conocidos hasta el momento, parece que el efecto del aporte de sodio relacionado con los fármacos, sobre todo por vía oral, sin que medie la administración de soluciones intravenosas, no parece excesivamente relevante. Si además tenemos en cuenta que para llegar a tener un cierto efecto sobre la presión arterial sería necesario el aporte de dosis significativas no de sodio sino de cloruro sódico y que la mayor parte de los medicamentos contienen otras sales de sodio distintas al cloruro puede concluirse que la repercusión sobre la presión arterial es, en principio, poco relevante. En cualquier caso, convendría en un futuro próximo profundizar en el conocimiento de este asunto en orden a definir más concretamente su importancia con el objetivo de que el médico prescriptor cuente con la información necesaria para tener en cuenta este aspecto en el tratamiento de sus pacientes.

RESUMEN

A través de numerosos estudios epidemiológicos se ha demostrado una relación entre la ingesta excesiva de sal y la prevalencia de HTA. El principal papel de esta alteración se ha achacado al sodio.

Actualmente existen recomendaciones internacionales que aconsejan una ingesta de sodio limitada para evitar la aparición de HTA.

No es solo la sal de los alimentos la que conviene vigilar sino que hay otras fuentes de cloruro sódico que aportan sodio al organismo.

Los medicamentos pueden suponer un aporte de sodio y conviene considerar cuales pueden ser peligrosos.

En general las administraciones por vía IV. de medicamentos o soluciones ricas en sodio pueden representar un problema en este sentido.

Sin embargo, los fármacos que se administran por vía oral suponen en general un aporte muy limitado de sodio.

Parece demostrado que para que el sodio produzca un cierto efecto hipertensivo es necesario que vaya acompañado del cloro o de otro halógeno. Por ello todas las otras sales de sodio que figuran frecuentemente en los medicamentos no son problemáticas.

De todas formas sería recomendable que los médicos tuvieran una información más precisa sobre el contenido de sodio de los medicamentos y en que tipo de sal se encuentra incluido.

Para llegar a tener un cierto efecto sobre la presión arterial sería necesario el aporte de dosis significativas no de sodio sino de cloruro sódico y la mayor parte de los medicamentos contienen otras sales de sodio distintas al cloruro por lo que la repercusión sobre la presión arterial es, en principio, poco relevante.

BIBLIOGRAFÍA

- Zemel, M.B.; Sowers, J.R. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *The American Journal of Cardiology*, 1988; 61: 7H-12H.
- Muntzel, M.; Drucke, T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *American Journal of Hypertension*, 1992; 5 (4Pt 1): 43S-44S.
- De la Sierra, A.; Lluch, M.M.; Coca, A.; Aguilera, M.T.; Giner, V.; Bragulat, E.; et al. Fluid ionic and hormonal changes induced by high salt intake in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients. *Clinical Science*, 1996; 91: 155-161.
- Parés, I.; de la Sierra, A.; Coca, A.; Lluch, M.M.; Urbano-Marquez, A.; Garay, R. Detection of a circulating inhibitor of the Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransport system in plasma and urine after high salt intake. *American Journal of Hypertension*, 1995; 8: 965-969.
- Fujiwara, N.; Osanai, T.; Kamada, T.; Katoh, T.; Takahashi, K.; Okumura, K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension. *Circulation*, 2000; 101: 856-861.
- Poch, E.; Gonzalez, D.; Giner, V.; Bragulat, E.; Coca, A.; de la Sierra, A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism. *Hypertension*, 2001; 38: 1204-9.
- Roos, J.C.; Koomans, H.A.; Dorhout Mees, E.J.; Delawi, I.M. Renal sodium handling in normal humans subjected to low, normal, and extremely high sodium supplies. *The American Journal of Physiology*, 1985; 249 (6 Pt 2): F941-947.
- Nella, G.A.; Markandu, N.D.; Buckley, M.G.; Miller, M.A.; Singer, D.R.; MacGregor, G.A. Hormonal responses to gradual changes in dietary sodium intake in humans. *The American Journal of Physiology*, 1989; 256(6 Pt 2): R1171-1175.
- Gill, J.R. Jr.; Gullner, G.; Lake, C.R.; Lakatua, D.J.; Lan, G. Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension. *Hypertension*, 1988; 11(4): 312-319.
- Parfrey, P.S.; Markandu, N.D.; Roulston, J.E. Relation between arterial pressure, dietary sodium intake, and renin system in essential hypertension. *British Medical Journal*, 1981; 283: 94-97.
- MacGregor, G.A.; Markandu, N.D.; Sagnella, G.A.; Singer, D.R.; Cappuccio, F.P. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet*, 1989; 2(8674): 1244-1247.
- Luque Otero, M.; Fernández Pinilla, C.; Martell Claros, N.; Ruiz Tovar, M.; Fernández-Cruz, A. Sal e hipertensión arterial: excreción de sodio en la hipertensión arterial no tratada. *Revista Española de Cardiología*, 1984; 37 (5): 312-315.
- Niarchos, A.P.; Weinstein, D.L.; Laragh, J.H. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake in isolated systolic hypertension. *The American Journal of Medicine*, 1984; 77: 1061-1068.
- Luque, M. ¿Es necesario restringir la sal en el tratamiento del paciente hipertenso? *Nefrología*, 1992; 12 (1): 16-18.
- Campese, V.M. Salt sensitivity in hypertension-Renal and cardiovascular implications. *Hypertension*, 1994; 23: 531-550.
- Kotchen, T.; Kotchen, J.M. Dietary sodium and blood pressure: interactions with other nutrients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1997; 65(suppl): 708S-711S.
- Boegehold, M.A.; Kotchen, T.A. Importance of dietary chloride for salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension*, 1991; 17 (Suppl 1): I-158 - I-161.
- Kurtz, T.W.; Al-Bander, H.A.; Morris, R.C. "Salt sensitive" essential hypertension in men. Is de sodium ion alone important? *The New England Journal of Medicine*, 1987; 317 (17): 1043-8.
- Shore, A.C.; Markandu, N.D.; MacGregor, G.A. A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 1988; 6 (8): 613-7.
- Husted, F.C.; Nolph, K.D.; Maher, J.F. NaHCO and NaCl tolerance in chronic renal failure. *The Journal of Clinical Investigation*, 1975; 56: 414-419.

Curiosidades terapéuticas

La risoterapia: ¿algo para tomarse a risa?



La risoterapia no es una técnica nueva, pues ya la Biblia menciona: "Cuando el corazón está alegre, la vida es más larga, pues un corazón lleno de alegría cura como una medicina, por el contrario, un espíritu triste lo desechan hasta los huesos".

En el siglo XVI, el médico François Rabelais, señalaba: "La Risa es propia del hombre", aconsejando a muchos de sus pacientes, la risa como método de curación.

La risoterapia es una técnica que lleva más de 25 años aplicándose en países como Estados Unidos, Francia, Canadá o Suiza, y mediante la cual se quiere amortiguar el impacto emocional que producen las enfermedades. Se trata de conseguir que el niño, o cualquiera que sea el paciente, se abstraiga de su situación dolorosa, que libere su mente de la tensión que le produce la enfermedad y centre su atención en ideas y situaciones alegres que le permitan sonreír.

Según investigaciones recientes, la risa ahuyenta las enfermedades y prolonga la vida, mientras que la tristeza y la depresión atraen los virus, creando enfermedades. Esta es la conclusión más importante a la que ha llegado la nueva ciencia dentro del campo de la medicina, la psiconeuroinmunología, cuyo lema es "Evita la tristeza y la depresión, pues puede ser la escotilla moral por donde se desliza un maremoto de virus y bacterias".

Hace diez años, unos científicos de la Universidad Estatal de Nueva York se propusieron encontrar la explicación científica de tal creencia. Después de años de estudio descubrieron que la risa, incluso siendo artificial, es capaz de estimular la producción de potentes hormonas que fortalecen nuestro sistema inmunológico. El estudio reveló que un grupo de hormonas llamadas citocinas fomentan la actividad de los glóbulos blancos de la sangre, que son imprescindibles para protegernos de los virus, de las bacterias y que son capaces de destruir las células potenciales del cáncer. Las citocinas son tan solo algunas de las diversas sustancias cuyos niveles se incrementan de forma considerable, por el simple hecho de reír. La estrecha relación entre las citocinas y la risa ha llevado a algunos investigadores a referirse a éstas como las hormonas felices. Por todo ello, deducimos que la risa puede ser una magnífica receta para una vida larga y sana.

América del Sur: una fuente inagotable de fármacos neuroactivos de origen natural.

Jorge Fuentealba Arcos

Tras mi doctorado en el ITH, en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) me he incorporado recientemente a un grupo de investigadores, en la Universidad de Concepción en Chile, dirigido por el Dr. Luis Aguayo Hernández. El interés principal de este grupo es la búsqueda de compuestos neuroactivos de origen natural, con posible utilidad en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Es bien conocido el impacto que tienen hoy en día enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson, y la necesidad de explorar nuevas opciones o herramientas terapéuticas que nos ayuden a aliviar sus consecuencias. Hoy solo podemos aliviar algunos de sus síntomas, principalmente en las etapas tempranas de estas enfermedades, pero no contamos ni con un tratamiento preventivo ni con uno que sea capaz de frenar su evolución. Resaltaré algunos ejemplos de neurofármacos de origen natural.

Por ejemplo, la galantamina, que está indicada en enfermedad de Alzheimer leve y moderada, proviene del mundo vegetal (Arroyo y col., 2002). Las penicilinas y el ácido acetilsalicílico constituyen otros dos excelentes ejemplos. Por otra parte, el *curare* es una toxina obtenida de la planta americana *Strychnos toxifera*, que fue utilizada por los indígenas centroamericanos para untar las puntas de las flechas con las que daban caza a animales menores. Esta toxina provocaba la parálisis muscular de las piezas de caza y les permitía apoderarse de ellas con facilidad. Del estudio de los efectos del *curare* y el esclarecimiento de su mecanismo de acción, nace uno de los hitos más importantes en la farmacología clínica, ya que este compuesto es el precursor de los bloqueantes neuromusculares, hoy utilizados en la relajación muscular preoperatoria. Esta importante herramienta farmacológica le permitió a Claude Bernard en 1856 demostrar su idea de que en la placa motora había un sitio para la acción de este fármaco. Más tarde, se describe su uso clínico en pacientes con tétano, espasmos musculares (1932), hasta su uso como co-adyuvante en anestesia general (1942).

Otro clásico de la farmacología es la cocaína.

Este alcaloide se obtiene del *Erythroxylum coca*, una planta que se encuentra principalmente en las regiones altiplánicas de América del Sur, y que era utilizada comúnmente por los indígenas como suplemento alimenticio para desarrollar actividades en una región que, dada su altura, tienen una presión parcial de oxígeno menor, lo que limita la actividad física. Por ello, las hojas de *coca* les ayudaban a realizar actividad física con menor dificultad. A manera de ejemplo anecdótico, un equipo de fútbol o atletismo, que compita en ciudades como La Paz en Bolivia (una de las más altas del mundo), debe llegar con varios días de antelación para someterse a un proceso de aclimatación previa a la altura, para que no sufran un cuadro de fatiga aguda; cosa que los indígenas evitaban, con infusiones o masticando la hoja de la coca. Después de su aislamiento (Albert Niemann, 1860), la cocaína se perfiló como el precursor de los anestésicos locales que utilizamos hoy en día en la práctica clínica; sólo por nombrar algunos, contamos con lidocaína, procaína o benzocaína entre otros.

La pregunta casi ingenua es: ¿qué podemos encontrar en la naturaleza que las herramientas de la química (combinatoria o sintética) no puedan igualar?. La respuesta nos la han proporcionado una gran cantidad de estudios estructura/actividad con moléculas de origen natural, que poseen una riqueza ilimitada de recursos estructurales como por ejemplo heterociclos, varios centros quirales por molécula, enantiómeros y biciclos de compleja obtención por química sintética. Pero... ¿cuál es la desventaja?. La principal es que las plantas u organismos presentes en la naturaleza no tienen marcadas en una etiqueta sus usos potenciales, lo que significa para los investigadores un esfuerzo impor-

La pregunta casi ingenua es: ¿qué podemos encontrar en la naturaleza que las herramientas de la química (combinatoria o sintética) no puedan igualar?

Jorge Fuentealba Arcos
Laboratorio de Neurofisiología,
Departamento de Fisiología,
Facultad de Ciencias
Biológicas, Universidad de
Chile, Concepción.

Tal vez muchas de las bondades con que nos regala la naturaleza han pasado por delante de nuestros ojos, sin darnos cuenta por no hacer la pregunta adecuada.

tante de tiempo y recursos para realizar cribados farmacológicos para conocer la utilidad de los compuestos naturales aislados; la cuestión es, primero, lograr su purificación, luego enfrentarlos a los modelos adecuados para responder preguntas específicas. Durante mis cuatro años de estancia en el Instituto Teófilo Hernando (ITH) de la UAM, el profesor Pedro Sánchez García siempre me interrogaba sobre la pregunta que quería formular a mis células, y si esa era la pregunta adecuada en ese modelo experimental. Tal vez muchos de los secretos terapéuticos que esconde la naturaleza han pasado por delante de nuestros ojos sin darnos cuenta por no hacer la pregunta adecuada.

Una limitación importante en la búsqueda de principios activos de origen natural es que los organismos los producen en cantidades suficientes para su funcionamiento; sin embargo, para purificarlos son cantidades ínfimas. Leí en una reciente revisión que para obtener 1 mg de una neurotoxina, se requerían cerca de 750 ejemplares de la especie nativa que la produce (Lee & Loh, 2005); además, muchos animales que producen toxinas no pueden ser mantenidos en cautiverio porque pierden la capacidad de sintetizarlas.

Centremos nuestra atención en la amplia biodiversidad de América, como una fuente exquisita de moléculas de una riqueza estructural difícilmente igualable. Sin desconocer la importancia de los hitos recientemente comentados, en las últimas dos o tres décadas el continente americano nos ha proporcionado nuevas y sorprendentes herramientas, signo inequívoco de que la naturaleza y el continente americano en particular, tienen muchas cosas que aun no somos capaces de descubrir; una de ellas es la **epibatidina**, un alcaloide obtenido de un pe-

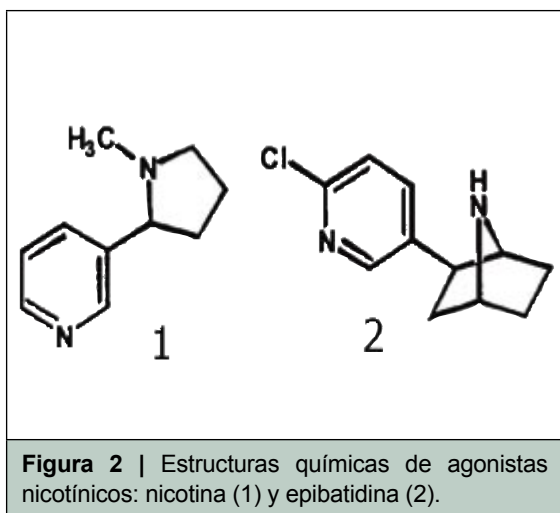
queño anfibio (*Epipedobates tricolor*, dendrobatidaeae), originario de América del sur y que es posible encontrar desde los Andes ecuatorianos, hasta el norte de Perú (figura 1). La **epibatidina** (figura2) demostró tener una poderosa actividad sobre receptores nicotínicos, lo que ayudó a entender la potente actividad analgésica que presentaba. Si nos detenemos brevemente en los atributos químicos de la molécula, nos encontramos con una estructura heterocíclica que está clorada en la posición 2' y que posee 3 centros quirales y dos enantiómeros, ambos más potentes que la nicotina. Hasta el momento de su descubrimiento (de la **epibatidina**), el dogma sobre el núcleo farmacóforo que tenía la máxima capacidad de activar el receptor nicotínico era, como indica su nombre, la nicotina; sin embargo, todos sus atributos han sido destronados por esta molécula que como ya hemos dicho es más potente y representa un farmacóforo estructuralmente distinto a la nicotina, cuya única cercanía podría ser la distancia entre los nitrógenos presentes en ella y los contenidos en la nicotina (Carroll, 2004).

El desarrollo de nuevas moléculas nacidas a partir de la epibatidina ha permitido un rico y extenso estudio de relación estructura/actividad que ha posibilitado establecer aspectos importantes de su afinidad y selectividad. De acuerdo a ello, se ha establecido que tanto la epibatidina como sus análogos tienen mayor afinidad por los receptores nicotínicos heteroméricos que contienen subunidades β en su conformación. No olvidemos que los receptores nicotínicos son receptores pentaméricos (formados por 5 subunidades iguales, *homoméricos* o distintas, *heteroméricos*) y son además ionotrópicos (permeables a cationes), los cuales son activados fisiológicamente con la acetilcolina (ACh). Esto adquiere gran importancia, cuando ponemos atención



Figura 1 | *Epipedobates tricolor* (Dendrobatidae), anfibio capaz de sintetizar la epibatidina.

sobre uno de los receptores que tiene una excelente respuesta a **epibatidina** y que es el $\alpha 4\beta 2$, un subtipo de receptor que ha sido descrito ampliamente en el SNC y que estaría relacionado con el efecto analgésico de agentes analgésicos no opiáceos (Dukat y Glennon, 2003). Esto es de suma importancia en lo que al tratamiento del dolor se refiere. Lamentablemente la toxicidad de la **epibatidina** y sus análogos aún no permiten su uso en la clínica como analgésicos, pero son una herramienta farmacológica valiosa, tanto en la investigación básica como en el desarrollo de nuevos derivados con proyección clínica. Gracias a la ayuda de la síntesis y la retrosíntesis química, hemos rebasado la limitante que significaba disponer de aproximadamente 700 de estos pequeños anfibios para la obtención de 1 mg de **epibatidina**.



Pensar en la batracotoxina como un potencial anestésico local nos abre las puertas al estudio de derivados de esta molécula como posibles agentes terapéuticos en el tratamiento del dolor local.

Otro gran ejemplo lo constituye la **batracotoxina** un pirrol-carboxilato (figura 3) que es el principal componente del veneno de otro anfibio que se encuentra fundamentalmente en la selva colombiana, y que ostenta el título de ser el alcaloide más potente de los aislados hasta hoy (Daly *et al.*, 1980). Su mecanismo de acción radica en la activación irreversible de los canales de Na^+ , posee una dosis letal 50 (LD_{50}) de 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ en ratones, su acción provoca un desplazamiento de la curva de activación de los canales de Na^+ hacia potenciales más hiperpolarizantes (Bosmans *et al.*, 2004). Ello permite que el canal esté abierto, impidiendo que se cierre y dejándolo en un estado de semiconductancia permanente. Ello resulta en un incremento de las corrientes de Na^+ resistentes a TTX (tetrodotoxina), lo que se asocia a un subtipo de canal de Na^+ ($\text{Na}_v1.8/\beta_1$), que ha sido relacionado

específicamente con la transmisión nociceptiva. Este efecto permite pensar en la **batracotoxina** como un potencial anestésico local, y abre las puertas al estudio de derivados de esta molécula como posibles agentes terapéuticos en el tratamiento del dolor local.

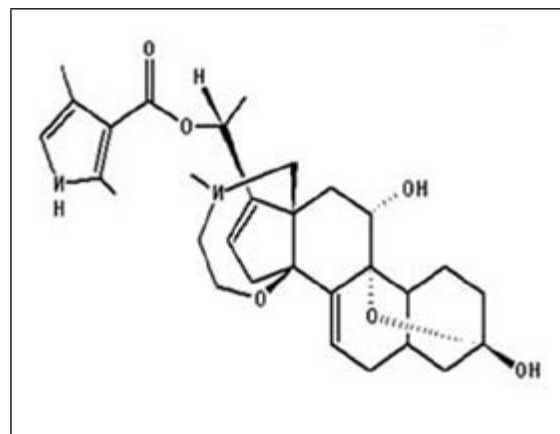


Figura 3 | Estructura química de la batracotoxina.

Como hemos visto no solo la diversidad de plantas americanas nos ha proporcionado grandes herramientas farmacológicas para el desarrollo científico y clínico; los pequeños anfibios de América del Sur constituyen otro aporte significativo a la farmacología actual.

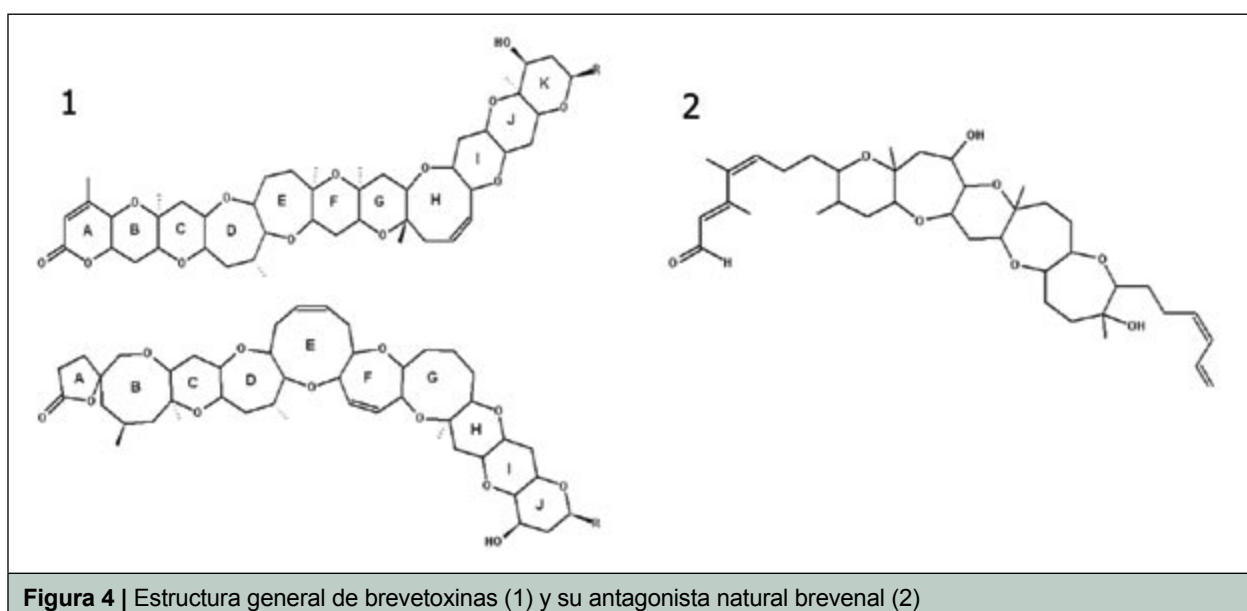
Pero cuando seguimos mirando hacia nuestro entorno y su riqueza nos podemos encontrar con más sorpresas, como por ejemplo las **brevetoxinas**, un conjunto de toxinas que se han aislado de una microalga presente en el golfo de México llamada *Karenia brevis*. Esta microalga es la responsable de provocar un cuadro clínico respiratorio grave que se produce por la ingestión de mariscos contaminados con sus toxinas. Las brevetoxinas (figura 4) son moléculas constituidas por cadenas de heterociclos de entre 6 y 8 anillos que presentan pequeñas variaciones en sus sustituyentes, pero que en general presentan una alta toxicidad para el ser humano. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente establecido, sí sabemos que estaría basado en la modulación de la apertura y cierre del canal de Na^+ , lo que nos ayuda a entender su alta toxicidad; sin embargo, sorprende la variación estacional de la toxicidad de esta microalga. Además de las brevetoxinas, las microalgas también contienen otros compuestos denominados brevenales (figura 4), antagonistas naturales de las **brevetoxinas**. Poseen también largas cadenas de heterociclos como si se tratara de un código de barras de un producto comercial, la secuencia

de heterociclos varía entre 6 a 8 átomos, con lo cual consigue manifestar su actividad antagonista más o menos pronunciada con la estación del año (Baden *et al.*, 2005).

Estos son solo algunos ejemplos de los muchos que hay. Actualmente el grupo al que pertenezco en el laboratorio de Neurofisiología de la Universidad de Concepción, ha establecido una serie de alianzas estratégicas para potenciar el desarrollo de nuevos compuestos principalmente de origen americano y chileno, y que presenten propiedades neuroactivas; así tenemos un convenio de colaboración con la empresa *Patagonia Neuroactive Biotech Inc*, para el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas en el

área agrícola y veterinaria; de la misma forma que estamos colaborando con *Proximagen* en el Reino Unido y con el *Instituto Teófilo Hernando* en Madrid, para el desarrollo de compuestos neuroactivos que tengan una aplicación clínica en medicina humana.

En suma, las posibilidades que brinda la biodiversidad de flora y fauna americana constituyen un escenario excitante para desarrollar proyectos de investigación dirigida (I+D+i) que permitan la transferencia tecnológica de conocimientos para su aplicación clínica como nuevas alternativas para enfermedades emergentes, como las neurodegenerativas.



BIBLIOGRAFÍA

- Arroyo G, Aldea M, Fuentealba J & Garcia AG. (2002). [Nicotinic Receptor, galantamine and Alzheimer disease]. *Rev Neurol* 34, 1057-1065.
- Baden DG, Bourdelais AJ, Jacocks H, Michelliza S & Naar J. (2005). Natural and derivative brevetoxins: historical background, multiplicity, and effects. *Environ Health Perspect* 113, 621-625.
- Bosmans F, Maertens C, Verdonck F & Tytgat J. (2004). The poison Dart frog's batrachotoxin modulates Nav1.8. *FEBS Lett* 577, 245-248.
- Carroll FI. (2004). Epibatidine structure-activity relationships. *Bioorg Med Chem Lett* 14, 1889-1896.
- Daly JW, Myers CW, Warnick JE & Albuquerque EX. (1980). Levels of batrachotoxin and lack of sensitivity to its action in poison-dart frogs (*Phylllobates*). *Science* 208, 1383-1385.
- Dukat M & Glennon RA. (2003). Epibatidine: impact on nicotinic receptor research. *Cell Mol Neurobiol* 23, 365-378.
- Lee CL & Loh TP. (2005). Gram-scale synthesis of (-)-epibatidine. *Org Lett* 7, 2965-2967.

La Sociedad Española
de Farmacología
convoca el:

Premio en Farmacología 2006

Al mejor proyecto en el área de Farmacología a realizar principalmente en España con el fin de promover la investigación.

Bases

- 1 Podrán participar en el concurso todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacología.
- 2 Se otorgará el premio al mejor proyecto de investigación en Farmacología a realizar principalmente en España durante el periodo 2006-2007.
- 3 La dotación del premio será de 9.000 €.
- 4 Los participantes enviarán el proyecto original y tres copias al Centro de Investigación de Almirall indicando en el sobre "Para el premio en Farmacología 2006" (C/Laureano Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat). La fecha límite de recepción de los proyectos será el 15 de Junio de 2006.
- 5 La extensión del proyecto, que constará de objetivos y metodología, así como de las publicaciones más recientes del grupo candidato, no deberá de exceder de las 15 páginas DIN A4.
- 6 El jurado calificador estará constituido por tres científicos designados por Almirall.
- 7 El fallo del jurado se considerará inapelable y será hecho público durante el año 2006. El premio será entregado durante el congreso Anual de la Sociedad Española de Farmacología de 2006.
- 8 El premio podrá declararse desierto si, a juicio del jurado, los proyectos presentados no alcanzan el mínimo necesario, quedando acumulado para el año siguiente.
- 9 Cualquier publicación que se origine como resultado del premio deberá mencionarlo explícitamente en el apartado correspondiente.
- 10 Los resultados del proyecto premiado serán presentados públicamente durante el congreso de la Sociedad Española de Farmacología del año siguiente.
- 11 La participación en el concurso implica la total aceptación de estas bases.



Sociedad Española
de Farmacología

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

SISTEMA RESPIRATORIO

ASMA

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une de forma específica a la IgE y previene la unión de ésta con sus receptores fisiológicos, reduciéndose la reacción alérgica en pacientes asmáticos.

La prevalencia actual del asma en España está entre el 4 y el 8% en los adultos, y el 8-20% en niños. Por su parte, la tasa de mortalidad es de 1-2 casos por 100.000 habitantes/año. El asma es considerada como una de las diez enfermedades más frecuentes, aceptándose generalmente que está infra-diagnosticada, al menos en la mitad de los casos. En España se ha estimado que la adhesión al tratamiento farmacológico es del 30-50%.

Entre los principales factores desencadenantes del asma la alergia es el más frecuente. Las enfermedades alérgicas o atópicas son el resultado de la sobreexpresión de inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a los alérgenos existentes en el ambiente. La IgE específica del alérgeno se fija sobre receptores de superficie de alta afinidad en diversas células, tales como mastocitos y basófilos, dando lugar a la liberación de mediadores proinflamatorios de las vías bronquiales, entre ellos histamina, prostaglandinas, leucotrienos, quimiocinas y citocinas.

La mayor parte de los alérgenos involucrados son proteínas tanto de origen animal como vegetal, siendo en España los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae* los más comunes. Otros alérgenos comunes son pólenes de gramíneas (cebada, trigo), plantas herbáceas (plátano, parietaria, etc.), árboles (avellano, olivo, etc.); así como hongos (*Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cladosporium spp.*, etc.) y epitelios y fluidos biológicos de diversos animales (gato, perro, rata, etc.).

El desencadenante alérgico implica dos fases en la patogénesis del asma. La primera o *fase inmediata* se caracteriza por la aparición de un espasmo en el músculo liso bronquial, producido tras la interacción del antígeno con el mastocito que había expresado y fijado la IgE a sus receptores en la sensibilización, liberando principalmente histamina y leucotrienos (LTC₄ y LTD₄), responsables del broncoespasmo. También se liberan otros mediadores (PGD₂, neurocinina A, LTB₄), los cuales provocan una migración de células inflamatorias – eosinófilos y monocitos – hacia esa zona anatómica.

La *fase tardía* o de respuesta diferida ocurre 6-8 horas después de la exposición inicial al antígeno y suele ser nocturna. Supone la progresión de la reacción inflamatoria iniciada en la primera fase, la cual conlleva una acumulación local de eosinófilos. Se piensa que los gránulos de los eosinófilos infiltrantes liberan mediadores citotóxicos que afectan al epitelio respiratorio ciliado.

En general, en el tratamiento farmacológico del asma hay que distinguir la terapéutica de mantenimiento y las actuaciones durante las crisis.

En el tratamiento crónico, la combinación adecuada de broncodilatadores y antiinflamatorios bronquiales, de forma progresiva y escalonada según la gravedad, es el objetivo de las guías actualmente empleadas en el tratamiento del asma.

En el asma leve intermitente se recomienda únicamente el empleo de agonistas beta2-adrenérgicos durante los síntomas. El inicio del tratamiento antiinflamatorio con esteroides inhalados o, en algunos casos, con antileucotrienos, debe realizarse de forma precoz, con el fin de evitar la progresión del proceso. Se suele comenzar con la dosis mayor de esteroides inhalados que logre controlar la enfermedad, para reducir posteriormente a la mínima dosis posible (25% cada 2-3 meses). En pacientes con asma moderado o grave que requieren dosis de corticoides superiores a 800-1.000 µg, es recomendable la introducción de agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración.

En el asma grave, la falta de control de la enfermedad a pesar de utilizar dosis altas de esteroides y agonistas beta2 de larga duración, aconseja la utilización de otros broncodilatadores o añadir antileucotrienos.

Santiago Cuéllar

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

El tratamiento con omalizumab debe restringirse a aquellos pacientes asmáticos mal controlados con la terapia estándar, en los que se haya constatado la existencia de títulos elevados de IgE

El tratamiento de las exacerbaciones debe realizarse en función de la gravedad de la crisis e incluye fundamentalmente la administración repetida de agonistas beta2-adrenérgicos de acción rápida y corticoides.

El **omalizumab** (Xolair®, Novartis) es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante técnicas de ADN recombinante, que se une de forma específica a la inmunoglobulina E (IgE) humana. La formación de un complejo entre el omalizumab y la IgE previene la unión de esta última con sus receptores fisiológicos de alta afinidad (FCεRI) y reduce la cantidad de IgE libre disponible para provocar la reacción alérgica. La administración de omalizumab produce una marcada reducción tanto de los receptores FCεRI (regulación a la baja) como de la liberación de histamina en basófilos.

Ha sido autorizado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV₁ <80%), así como síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración. El tratamiento deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE.

La eficacia del omalizumab ha quedado claramente demostrada frente a placebo. El fármaco reduce la tasa de exacerbaciones asmáticas y el consumo de corticosteroides, siendo más pronunciado los efectos en pacientes con formas graves de asma, hasta el punto que en algunos de los primeros ensayos clínicos, realizados con pacientes con niveles diversos de gravedad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el placebo. En cualquier caso, el análisis completo de los datos clínicos es claro a favor del omalizumab.

En principio, el tratamiento con omalizumab debe restringirse a aquellos pacientes asmáticos mal controlados con la terapia estándar, en los que se haya constatado la existencia de títulos elevados de IgE (>75 UI/mL).

Se trata de un fármaco con un perfil toxicológico prácticamente indistinguible del placebo, siendo los eventos adversos más comunes las molestias en el punto de inyección (que suelen desaparecer tras una hora, como máximo) y la cefalea. En cualquier caso, la posibilidad de suspender el tratamiento por este motivo es muy remota.

En definitiva, se trata de una nueva vía terapéutica para los pacientes asmáticos mal controlados con el tratamiento estándar (inhaladores corticosteroides/beta-2 adrenérgicos), que alcanza sus mejores resultados en pacientes con historial de exacerbaciones graves y con títulos elevados de IgE. Todo ello, acompañado de un perfil toxicológico benigno y de una cómoda pauta de administración SC (cada dos o cuatro semanas, según el tipo de paciente).

El erlotinib es un inhibidor específico y selectivo de la tirosina cinasa acoplada al receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), implicado en el crecimiento celular neoplásico.

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El cáncer de pulmón es la forma más común de cáncer en el mundo (1.352.000 casos en 2002), seguido del de mama (1.151.000), colorrectal (1.023.000), estómago (933.000), próstata (679.000), hígado (626.000), cérvix (494.000) y esófago (462.000). No obstante, hay notables diferencias entre sexos y entre países. Los cánceres más frecuentes en el sexo femenino son los de mama, cérvix, colorrectales y pulmón. En el masculino son los de pulmón, próstata, estómago y colorrectales.

Aunque el cáncer más frecuente en España es el colorrectal (26.000 nuevos casos al año), el de pulmón ocupa el segundo lugar (19.000), seguido de los de mama (16.000), vejiga (14.500) y próstata (13.500). Los más frecuentes en el sexo femenino son los de mama, colorrectal y ginecológicos (cuerpo de útero, cérvix y ovario), mientras que en el masculino los de pulmón, próstata, colorrectal y vejiga.

La incidencia del cáncer de pulmón en España es de 52 casos por cada 100.000 habitantes, 4 menos que la media europea, lo que ha sido atribuido a que en nuestro país las mujeres han comenzado a fumar más tardíamente y este tipo de cáncer aparece tras dos o más décadas de tabaquismo. Concretamente, la incidencia es de 70 casos en los hombres y de solo 7 entre las mujeres españolas.

Tradicionalmente, el cáncer de pulmón se divide en dos grandes grupos, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama *cáncer de pulmón de célula pequeña o microcítico*. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al *cáncer de pulmón no microcítico o de célula no pequeña*. Esta distinción responde no sólo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. En muy raras ocasiones los cánceres del pulmón tienen características de los dos tipos celulares; estos

La inhibición de esta tirosina cinasa provoca la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células implicadas.

cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

El carcinoma indiferenciado de células pequeñas o microcítico es el tumor de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces. Supone el 20-25% de todos los casos de cáncer de pulmón.

Por su parte, dentro del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de célula no pequeña se pueden definir tres grandes variantes:

- *Carcinoma epidermoide o de células escamosas*: es el más frecuente (alrededor del 50% de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco. Los *carcinomas adenoesquamosos*, representan menos del 1% de todos los carcinomas de pulmón, y tienen rasgos epidermoides e imágenes pseudoglandulares.
- *Adenocarcinomas*: representan alrededor del 15-20% de todos los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Su frecuencia ha aumentado considerablemente en estos últimos años con una variante que es el *carcinoma bronquioloalveolar*.
- *Carcinoma de células grandes*: representa sólo el 5% y el diagnóstico se suele hacer por exclusión de los demás tipos. Tiene un crecimiento agresivo y con mala respuesta terapéutica

El tratamiento indicado en los estadios precoces (estadios I y II) del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es la resección quirúrgica, sin haberse demostrado todavía beneficio con el tratamiento quimioterápico adyuvante. El estadio IIIA, caracterizado por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada, es susceptible de tratamiento quirúrgico tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia, con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

Sin embargo, más del 65% de los casos son diagnosticados cuando ya se encuentran en fases más avanzadas (IIIB y IV). En el estadio IIIB tradicionalmente el tratamiento estándar es la asociación de quimioterapia y radioterapia, considerándose tradicionalmente irreseccables quirúrgicamente. Sin embargo, son cada vez más los estudios que incluyen a determinados pacientes en este estadio (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimiorradioterápico o quimioterápico solo, y en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser resecables.

Con todo, prácticamente ningún paciente en fase IIIB o IV llega a curarse, por lo que el objetivo del tratamiento es meramente paliativo. A pesar de ello, la introducción de los complejos de platino supuso un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes.

Varios estudios han demostrado el beneficio del tratamiento quimioterápico en los pacientes con enfermedad estadio IV frente al mejor tratamiento de soporte en los pacientes con una situación funcional aceptable y pérdida de peso inferior al 10%.

Los fármacos más activos en el CPNM son los complejos de platino, la gemcitabina, la vinorelbina y los taxanos. De la misma forma que en la enfermedad metastásica, el tratamiento quimioterápico en estos estadios se realiza con la combinación de 2 ó 3 quimioterápicos, con tasas de supervivencia del 33% a un año y del 11% a dos. La administración concomitante de la quimioterapia y la radioterapia ha demostrado mejores resultados que la administración secuencial.

Más recientemente se ha demostrado el beneficio de los tratamientos de segunda línea, sobre todo con taxanos y pemetrexed. A ellos se ha incorporado un nuevo grupo de fármacos dirigidos contra dianas moleculares muy específicas. Están tomando un interés creciente los *inhibidores de la tirosina cinasa*, los "inib" (imatinib, gefitinib, etc.).

En realidad, existen múltiples isoformas de *tirosina cinasa*, algunas de las cuales están implicadas en procesos de proliferación, angiogénesis y metástasis tumoral en diferentes formas de cáncer. Entre ellas cabe citar al *Factor de Crecimiento Epidérmico* (EGFR), el *Factor de Crecimiento Endolial Vascular* (VEGFR), el *Factor Estimulante de Colonias de tipo 1* (CSF-1R), el *Factor Neurotrófico derivado de Células Gliales* (RET), etc.

El EGFR es una proteína enzimática que actúa como reguladora de diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento celular neoplásico, tanto en lo que se refiere a la proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración y angiogénesis. De ahí, que se convirtiera en un objetivo terapéutico de primer orden.

Los ligandos específicos del EGFR son el propio EGF (Factor de crecimiento epidérmico) y otros péptidos relacionados con éste, entre los que cabe incluir el Factor de Crecimiento Transformante alfa (TGF- α) y la amfiregulina, entre otros.

Tanto el EGF como el TGF- α son capaces de desencadenar, tras su acción sobre el EGFR, una serie de eventos citoquímicos necesarios para continuar con el ciclo de división celular.

La familia de *erbB* está formada, actualmente, por cuatro receptores (*Human Epidermic Receptor*, HER):

El erlotinib ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático, tras fallo, al menos, de un tratamiento quimioterápico anterior.

EGFR (HER-1, erbB1, c-erbB), HER-2 (erbB2/neu), HER-3 (erbB3) y HER-4 (erbB4), que en condiciones normales se encuentran en la membrana de la célula. Las anomalías en el EGFR están involucradas en el complicado proceso de carcinogénesis que incluye entre otras la proliferación celular incontrolada, la migración celular, invasión del estroma, angiogénesis y resistencia a la apoptosis.

Los erbB están presentes en células de otros tumores sólidos; en este sentido, se detecta en el 40-80% de los cánceres no microcíticos de pulmón, en el 95-100% de los cánceres de cabeza y cuello, en el 40-50% del cáncer renal, en el 25-80% de los tumores colorrectales y en el 25-35% de los cánceres de mama (en este caso, específicamente como HER2/neu).

El **erlotinib** (Tarceva®, Roche) es un inhibidor específico y selectivo de la tirosina cinasa acoplada al receptor del *Factor de Crecimiento Epidérmico* (EGFR), implicado en diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento celular neoplásico, tanto en lo que se refiere a la proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración y angiogénesis.

La inhibición de la *tirosina cinasa* específica del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR o HER1), impide la fosforilación intracelular del EGFR, que se expresa en la superficie de células normales y cancerígenas. La principal consecuencia de ello es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células implicadas.

El erlotinib ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático, tras fallo, al menos, de un tratamiento quimioterápico anterior.

La eficacia del erlotinib ha sido contrastada frente a placebo, obteniéndose tasas de supervivencia global de 6,7 meses con erlotinib y de 4,7 meses con placebo, con unas tasas de supervivencia anual del 31,2% y 21,5%, respectivamente. Esta eficacia es especialmente relevante en los pacientes EFGR+, con tasas de supervivencia de 10,7 meses, frente a 3,8 meses con placebo. No se ha demostrado ningún efecto relevante en pacientes EFGR-. Igualmente, el estatus de fumador parece que es determinante en la respuesta al tratamiento. Así, en subgrupo de pacientes que eran EFGR+ y nunca han fumado, la supervivencia media es de 18 meses con erlotinib y de 12 meses con placebo.

La supervivencia libre de progresión de la enfermedad es de 9,9 meses con erlotinib y de 7,9 con placebo. Por su parte, la tasa de respuesta es del 8,9% en el grupo de erlotinib, con una duración media de la respuesta de 34,3 semanas, frente a menos del 1% en el del placebo, siendo la duración media de la respuesta de 7,9 y de 3,6 meses, respectivamente. También en este caso respuesta al erlotinib es mayor en los pacientes EFGR+ (11,6%) que en los EFGR- (3,2%).

Hay algunos aspectos discutibles en el ensayo clínico primordial del erlotinib, en el sentido de que la actuación doblemente ciega fue más teórica que real, dada la elevada incidencia de erupciones cutáneas, muy superior con erlotinib que con placebo, que identificaba claramente el tratamiento utilizado por la mayoría de los pacientes. En cualquier caso, no es probable que esto haya tenido una repercusión relevante sobre la respuesta terapéutica.

La tolerabilidad del erlotinib es, probablemente, un aspecto de interés, habida cuenta de que los efectos adversos no fueron motivo de suspensión del tratamiento más que en el 1% de los pacientes, una tasa realmente baja para este tipo de tratamientos.

Aunque por el momento no se dispone de estudios directamente comparativos con otros fármacos antineoplásicos indicados como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, los datos procedentes de un ensayo multicéntrico y aleatorizado¹ con docetaxel y pemetrexed, muestran resultados similares a los obtenidos con erlotinib: supervivencia media de 8,3 meses con pemetrexed y 7,9 meses con docetaxel. La tasa de supervivencia a 12 meses fueron del 29,7% con pemetrexed y exactamente igual con docetaxel. Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad fue de 2,9 meses con ambos tratamientos y el tiempo hasta la progresión (mediana) de 3,4 y 3,5 meses.

Por otro lado, tanto pemetrexed como docetaxel muestran un perfil toxicológico muy relevante, con una marcada toxicidad, tanto hematológica (neutropenia, leucopenia, trombopenia) como digestiva (náuseas, vómitos, anorexia, etc).

En definitiva, la incorporación del erlotinib permite ampliar el arsenal de fármacos antineoplásicos para el tratamiento de segunda línea en el cáncer de pulmón no microcítico, con tasas de respuesta clínica equiparables a pemetrexed o a los taxanos, y con un perfil toxicológico relativamente benigno. A ello hay que agregar la facilidad de la administración oral, especialmente importante si se considera los riesgos inherentes a la administración parenteral (generalmente IV) de antineoplásicos.

El erlotinib viene a consolidar el grupo de los antineoplásicos inhibidores de la *tirosina cinasa*, iniciado en su momento por imatinib y con varios fármacos en espera de comercialización. Es un grupo que previsiblemente irá ampliando indicaciones a diversos tipos de cáncer. En cualquier caso, conviene no olvidar que la eficacia de este grupo de medicamentos está en buena parte determinada por el estatus biológico de los pacientes, en el sentido de ser EGFR+ o EGFR-.

INFECCIONES

INFECCIÓN POR VIH

El tipranavir es un agente antirretroviral, activo sobre el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) que actúa como un señuelo bioquímico para la proteasa viral, interfiriendo una etapa esencial en el ensamblaje de nuevos viriones y en la diseminación del virus.

A pesar del arsenal terapéutico disponible, al menos un 60% de los pacientes infectados por el VIH se vuelven parcial o totalmente refractarios al primer tratamiento antirretroviral con cierta rapidez. Lo peor es que la segunda línea de tratamiento antirretroviral suele producir aun peores resultados. Esto muestra la necesidad de desarrollar nuevos fármacos y estrategias terapéuticas capaces de hacer frente a este problema.

Por otro lado, aunque la mayor parte de los agentes antirretrovirales se administran por vía oral, muchos de ellos requieren varias administraciones diarias y la ingestión de un elevado número de unidades (cápsulas, comprimidos), lo que dificulta el cumplimiento terapéutico por los pacientes. De ahí, que también la mejora de las condiciones farmacocinéticas sea un objetivo preferente en el desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales.

El **tipranavir** (*Aptivus*[®], Boehringer Ingelheim) es un agente antirretroviral, activo sobre el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Se trata de un peptidomimético, que actúa como un señuelo bioquímico para la proteasa viral, interfiriendo una etapa esencial en el ensamblaje de nuevos viriones y en la diseminación del virus.

Se utiliza en forma combinada con ritonavir, como potenciador farmacocinético. En esta forma combinada, ha sido autorizado para el tratamiento antirretroviral combinado de la infección por VIH-1 en pacientes adultos con virus resistentes a múltiples inhibidores de la proteasa ampliamente pretratados.

El tipranavir ha demostrado actividad frente a diversas cepas de VIH-1 resistentes a otros inhibidores de la proteasa. En este sentido, tipranavir mantiene una actividad antiviral significativa frente a la mayoría (80-90%) de las cepas clínicas que después del tratamiento muestran una disminución de la susceptibilidad a amprenavir, atazanavir, indinavir, nevirapina, lopinavir, ritonavir, nelfinavir y saquinavir.

La eficacia y la seguridad clínicas del tipranavir han sido adecuadamente contrastadas fundamentalmente mediante dos ensayos clínicos abiertos (RESIST-1 y 2) de 48 semanas de duración, con asignación aleatoria de tratamientos y multicéntricos, sobre cerca de 1.500 pacientes VIH-positivos, de América, Europa y Australia.

Ambos estudios han demostrado una significativa superioridad sobre los comparadores utilizados (otros inhibidores de la proteasa: indinavir, saquinavir, lopinavir y amprenavir). Los resultados mostraron un porcentaje de respuesta a las 48 semanas del 33,1% con tipranavir y del 15,9% con el comparador. A las 24 semanas los índices de respuesta fueron del 41,2% (tipranavir) y 18,9% (comparador).

El tipranavir es un medicamento con una toxicidad significativa. En los ensayos clínicos, más del 80% de los pacientes tratados durante más de 24 semanas experimentaron eventos adversos, principalmente de naturaleza gastrointestinal, infecciones e infestaciones. Los eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron diarrea y náuseas. También se observaron importantes alteraciones de diferentes valores analíticos, registrándose importantes elevaciones en los valores séricos de transaminasas, colesterol y triglicéridos en porcentajes diversos. La incidencia acumulada de efectos adversos valorados como graves fue del 13-19%, en comparación con el 12-15% con el tratamiento comparador.

Adicionalmente, el tipranavir presenta un perfil muy complejo de interacciones farmacocinéticas, que obligan a un cuidadoso control de este aspecto, además de la interacción buscada con el ritonavir.

Con todo, los datos clínicos permiten establecer que el tipranavir es una interesante opción terapéutica como tratamiento de rescate para aquellos pacientes que hayan manifestado un fracaso terapéutico con otros inhibidores de la proteasa, debido a la existencia o desarrollo de resistencia por parte del VIH-1. No obstante, dado su perfil de toxicidad y el potencial de interacciones que presenta, se recomienda que sea considerado como última opción, cuando la resistencia del VIH-1 no aconseje el uso de otros inhibidores de la proteasa.

NOTAS A PIE DE PÁGINA:

1. Ayres Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9):1 589-97. 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:

Omalizumab

1. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004; 59(7): 701-8.
2. Belliveau PP, Lahoz MR. Evaluation of omalizumab from a health plan perspective. *J Manag Care Pharm.* 2005; 11(9): 735-45.
3. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91(2):182-8.
4. Canham EM, Martin RJ. Current treatment options for asthma in adults. *Panminerva Med.* 2005; 47(2): 109-22.
5. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Xolair. EMEA/H/C/606. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 15 de marzo de 2006).
6. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(6): 583-93. 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.

7. Dodig S, Richter D, Cepelak I, Benko B. Anti-IgE therapy with omalizumab in asthma and allergic rhinitis. *Acta Pharm.* 2005; 55(2): 123-38.
8. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2): 278-84.
9. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(4): 632-8.
10. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60(3): 309-16.
11. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001; 108(2): E36.
12. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003559.

Erlotinib

1. Brown ER, Shepherd FA. Erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005; 5(5): 767-75.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Tarceva. EMEA/H/C/618. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 15 de marzo 2006).
3. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist.* 2005; 10(7): 461-6.

4. Edelman MJ. An update on the role of epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2005; 32(6 Suppl 10): S3-8.
5. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al; TRIBUTE Investigator Group. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(25): 5892-9.
6. Johnson JR, Cohen M, Sridhara R, et al. Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(18): 6414-21.
7. Nemenoff RA, Winn RA. Role of nuclear receptors in lung tumorigenesis. *Eur J Cancer.* 2005; 41(16): 2561-8.

Tipranavir

1. Anónimo. RESIST-1 results released. *AIDS Patient Care STDS.* 2005; 19(1): 58-9.
2. Anónimo. Tipranavir favored in RESIST-2. *AIDS Patient Care STDS.* 2005; 19(1): 59.
3. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Aptivus. EMEA/H/C/631. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 3 de abril de 2006).
4. Croom KF, Kearn SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs.* 2005; 65(12): 1669-77.
5. Harris M, Montaner JS. Management of HIV-infected patients with multidrug-resistant virus. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2004; 1(3): 116-21.
6. Kandula VR, Khanlou H, Farthing C. Tipranavir: a novel second-generation nonpeptidic protease inhibitor. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005; 3(1): 9-21.
7. Temesgen Z, Cainelli F, Vento S. Tipranavir. *Drugs Today (Barc).* 2005; 41(11): 711-20.



Términos farmacológicos

Abandono: Sujeto o paciente que no capaz de continuar, o no quiere hacerlo, con las visitas de seguimiento de un estudio y decide voluntariamente no seguir en la investigación. También se aplica a los pacientes que no finalizan el estudio por razones no relacionadas claramente con éste (por ejemplo, revocación del consentimiento, cambio de domicilio). **Véase Retirada.**

Retirada: separación del paciente del ensayo clínico cuando aparecen situaciones que encierren un peligro injustificado u otras que así lo aconsejen (por ejemplo, reacciones adversas, insuficiencia del tratamiento, violación o incumplimiento del protocolo o la falta de seguimiento de la intervención). Con frecuencia también se consideran retiradas los **abandonos**, aunque estrictamente no son iguales: en los abandonos, la iniciativa parte del paciente, y en las retiradas la iniciativa es del investigador. En cualquier caso, el protocolo debería especificar la necesidad de recoger todas las causas de pérdidas de pacientes para proceder a un análisis adecuado.

Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad

Recogemos en esta sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos, publicada el 13 de marzo de 2006. (Ref. 2006/01)

A la luz de varios estudios recientemente publicados^{1,2}, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (amoxiclavulánico) en España y ha recomendado a la AEMPS informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones de su evaluación, las cuales fueron las siguientes:

1. El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España. El patrón funcional de hepatotoxicidad puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad más avanzada. El mecanismo fisiopatológico de producción de la toxicidad es desconocido, si bien una proporción relevante de pacientes presenta signos concomitantes de hipersensibilidad.
2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.
3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento¹. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la duración de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.
4. En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud se han dispen-

sado más de 5,6 millones de cursos de tratamiento de amoxiclavulánico en adultos y 1,6 millones en niños, representando el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.

5. De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta². Esto se debe al elevado uso que se realiza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.
6. La asociación amoxicilina-a. clavulánico solo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe de recordarse que:
 - La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
 - Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.

Luis Gandía Juan
 Director científico
 Instituto Teófilo Hermando
 Departamento de Farmacología
 Facultad de Medicina, UAM
 Avda. Arzobispo Morcillo, 4
 28029 - Madrid
 c.e.: luis.gandia@uam.es

- Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas³⁻⁵. A modo de orientación, se incluye como anexo a esta nota un resumen de las recomendaciones de tratamiento de las infecciones más frecuentes en la comunidad, extractado de los protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)³, Asociación Española de Pediatría⁴, Academia Americana de Pediatría⁵ y expertos consultados. También se recomienda seguir el documento sobre utilización de antibióticos en atención primaria recientemente publicado por varias sociedades científicas⁹.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, quiere destacar que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico es un medicamento muy eficaz para las infecciones causadas por bacterias habitualmente sensibles a amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta lactamasas. Por tanto, el uso de amoxicilina-ácido clavulánico debería reservarse para este fin. Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ácido clavulánico es muy favorable.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

ANEXO A LA NOTA INFORMATIVA 2006/01

Tratamiento empírico en las infecciones más frecuentes en Atención Primaria (extractado de los protocolos de Sociedades Científicas³⁻⁵ y expertos consultados)

Tabla 1 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR.		
Infección	Bacterias (% prevalencia)	Antibiótico recomendado y pauta
Faringo-amigdalitis	<i>S. pyogenes</i> (15-20) (el 80% de los episodios son de etiología vírica)	Niños menores de 12 años: Penicilina V* 250 mg/12 horas x 10 días (estómago vacío). Alternativa: Amoxicilina* 50 mg/Kg/día en 2 tomas/día x 10 días) Adultos y niños mayores de 12 años: Penicilina V* 500 mg/12 horas x 10 días(estómago vacío);Amoxicilina* 750 mg en 1 toma/día x 10 días (válido para cualquier edad)
Otitis media aguda	<i>S. pneumoniae</i> (35), <i>H. influenzae</i> (25)	Niños menores de 2 años: Amoxicilina* 80-90 ó 40-50 mg/kg/día en 3 tomas/día x 10 días según existan o no factores de riesgo Niños mayores de 2 años: Diferir tratamiento antibiótico 48-72 horas. Si éste se inicia: Amoxicilina* 40-50 mg/kg/día en 3 tomas/día x 5-7 días Si fracaso en 3 días: Amoxi-clavulánico 80-90 mg/kg/día en 3 tomas/día x 10 días.
Sinusitis aguda	<i>S. pneumoniae</i> (30-40) <i>H. influenzae</i> (20)	Niños: Amoxicilina* 40-50 o 80-90 mg/kg/día en 3 tomas/día x 7 - 10 días, según el riesgo de baja susceptibilidad del neumococo. Adultos: Amoxicilina* 875-1000 mg/ 8 horas x 10 días Si fracaso en 3 días: Niños: Amoxi-clavulánico* 80-90 mg//kg/día en 3 tomas/día x 10 días Adultos: Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 mg en 3 tomas/día x 10días
* Macrólidos en pacientes alérgicos a penicilinas		

Tabla 2 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR.		
Infección	Bacterias (% prevalencia)	Antibiótico recomendado y pauta
Reagudización bronquitis cónica	<i>H. influenzae</i> (50) <i>S. pneumoniae</i> (15-25) <i>M. catarrhalis</i> (10-30)	Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 x 3 tomas x 10 días
Neumonía Adquirida en la Comunidad	<i>S. pneumoniae</i> (20-65) <i>H. influenzae</i> (3-10) <i>Legionella</i> (2-10) <i>Mycoplasma</i> (2-18) Virus	<u>Si no requiere hospitalización[§]:</u> <u>Neumonía típica:</u> Niños: Amoxicilina* 80-90 mg/kg/día en 3 tomas x 10 días. Alternativa: Amoxi-clavulánico* 80-90 mg/kg/día x 8 horas x 10 días. Adultos: Amoxicilina* 1000 mg/8 horas x 10 días Si bronquitis crónica: Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 mg/8 horas x 10 días <u>Neumonía atípica:</u> Niños: Macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina a dosis habituales. Adultos: Claritromicina 250 mg/12 horas x 14 días <u>Etiología indeterminada (adultos):</u> Claritromicina 250 mg/12 horas x 14 días, o bien Levofloxacino 500 mg/24 horas x 14 días
* Macrólidos o quinolonas en pacientes alérgicos a penicilinas § Criterios de hospitalización: Edad avanzada (>70 años), enfermedad basal grave, insuficiencia respiratoria, neumonía extensa, alteración de la conciencia, inestabilidad hemodinámica, derrame pleural, absceso, falta de respuesta a las 48 h, alta probabilidad de incumplimiento.		

Tabla 3 INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO BAJO		
Infección	Bacterias (% prevalencia)	Antibióticos recomendados y pauta en adultos. (Niños: consultar guías)
Bacteriuria asintomática	Cultivo y antibiograma	Según antibiograma (recomendable 7 días). Sólo en pacientes de riesgo y embarazadas.
Cistitis (no complicada de origen extrahospitalario)	<i>E. coli</i> (90) (aconsejable urocultivo y antibiograma, excepto en mujeres, a menos que haya recurrencia)	Cualquiera de las pautas siguientes: Fosfomicina trometamol monodosis de 3 gr. Ciprofloxacino 250 mg/12 horas x 3 días Ofloxacino 200 mg/12 horas x 3 días Cefadroxilo 500 mg/12 horas x 3-5 días

REFERENCIAS:

- De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71-80
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Protocolos Clínicos. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>.
- Asociación Española de Pediatría. Protocolos: infectología. Disponible en: <http://aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
- American academy of Pediatrics. Clinical Practice guidelines (sinusitis, otitis). Disponible en: <http://aappolicy.aappublications.org>.
- Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book. 2005
- Scottish Intercollegiate guidelines network. Dosis and management of childhood otitis media in primary care. 2003. Disponible en: www.sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf.
- Martín Muñoz P, Ruiz-Canela Cáceres J. Manejo de la otitis media aguda en la infancia. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias de Andalucía. 2001
- Documento de consenso sobre utilización de antibióticos en atención primaria AEPap, REAP, SEFaC, SEFCy semFYC. Disponible en: www.reap.es.

Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de tenofovir

Recogemos en esta sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos, publicada el 21 de marzo de 2006. (Ref. 2006/02)

Tenofovir es un análogo de nucleósido indicado en el tratamiento de la infección por el virus VIH-1 en adultos. Se encuentra comercializado como monofármaco (Viread®) y en asociación con otro análogo de nucleósido, la emtricitabina (Truvada®).

Asociadas al tratamiento con tenofovir pueden presentarse alteraciones renales (insuficiencia renal incluyendo casos agudos, tubulopatías incluyendo síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica). Estas potenciales reacciones adversas se describen en la ficha técnica de Viread® y de Truvada®, en las cuales también se incluyen recomendaciones concretas sobre la vigilancia de la función renal de pacientes tratados con tenofovir y pautas de administración en pacientes con insuficiencia renal con objeto de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de alteraciones renales.

No obstante, a pesar de esta información y de la distribuida con anterioridad por la Compañía titular de la autorización de comercialización (Gilead Sciences), se han notificado casos de alteraciones renales en pacientes en los que no se habían puesto en práctica las referidas recomendaciones de la ficha técnica. Actualmente se está evaluando en Europa toda la información disponible al respecto.

En consecuencia, con objeto de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de alteraciones de la función renal, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario recordar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto al tratamiento con tenofovir, recogidos en las fichas técnicas de Viread® y Truvada®:

- Se recomienda la monitorización de la función renal (mediante medición del aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento con tenofovir, cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses en todos los pacientes. En pacientes con riesgo o historia de disfunción renal, y en pacientes con insuficiencia renal, se debe-

ría considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia (ver sección 4.4. de las fichas técnicas).

- Si se observase un valor del fosfato sérico <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a <50 ml/min (ver sección 4.2 de las fichas técnicas), la evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa y potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal) y ajustarse el intervalo de dosis (ver sección 4.4. de las fichas técnicas).

Además, debería considerarse la interrupción del tratamiento con tenofovir en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina a <50 ml/min o disminución del fosfato sérico a <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l):

- Es necesario un ajuste del intervalo de dosis en los pacientes con insuficiencia renal previa que reciben tenofovir, o en pacientes que por cualquier razón desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento (ver sección 4.2. de las fichas técnicas).
- Debe evitarse el uso de tenofovir de forma concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de tenofovir y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal (ver sección 4.4 y 4.5 de las fichas técnicas).

Se puede consultar esta información de forma más detallada de las fichas técnicas de Viread® y Truvada®, las cuales se encuentran disponibles junto con esta nota informativa en la página web de la AEMPS: (www.agemed.es/farmacovigilancia/alertas).

Elidel[®]/Rizan[®] (pimecrolimus) y Protopic[®] (tacrolimus) y riesgo de tumores

Recogemos en esta sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos, publicada el 29 de marzo de 2006. (Ref. 2006/03, actualización de la nota informativa 2005/07, de abril de 2005).

Como continuación de la nota informativa 2005/07, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunica que el pasado 27 de marzo la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha hecho público el resultado final de la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) acerca de la seguridad de pimecrolimus (Elidel[®]/Rizan[®]) y tacrolimus (Protopic[®]), iniciada para evaluar la posible asociación entre el uso de estos productos y la aparición de tumores, fundamentalmente de tipo cutáneo y linfomas.

Las conclusiones finales del CHMP son las siguientes:

1. El balance beneficio/riesgo de estos productos se mantiene favorable, aunque deben ser utilizados con gran precaución al objeto de reducir en lo posible el riesgo potencial de cáncer de piel y linfomas.
2. Sobre la base de los datos actualmente disponibles, el CHMP no puede concluir en que medida el uso de Elidel[®]/Rizan[®] o Protopic[®] puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma. El CHMP ha solicitado a las Compañías titulares de la autorización de estos productos la obtención de mayor información relativa a la seguridad a largo plazo.
3. El CHMP ha recomendado introducir cambios en la ficha técnica y el prospecto el fin de informar a médicos y pacientes sobre los potenciales riesgos a largo plazo asociados con el uso de estos productos
4. Las indicaciones autorizadas de Elidel[®]/Rizan[®] y Protopic[®] después de la revisión realizada por el CHMP son las siguientes:
 - Elidel[®]/Rizan[®]: tratamiento en pacientes de 2 años de edad o mayores de la dermatitis atópica leve o moderada, cuando el tratamiento con corticosteroides tópicos no es aconsejable o no es posible. Esto puede ser debido a:
 - Intolerancia a corticosteroides tópicos.
 - Falta de efecto de corticosteroides tópicos.
 - Uso en la cara y cuello donde el tratamiento con corticosteroides tópicos puede ser inadecuado.

- Protopic[®]: tratamiento en adultos (crema al 0.1 y al 0.03%) o niños de 2 años de edad o mayores (únicamente crema al 0.03%) con dermatitis atópica moderada o grave que no responden adecuadamente o son intolerantes a los tratamientos convencionales como los corticoides tópicos.

Se puede consultar una información más detallada sobre las conclusiones del CHMP en la nota de prensa y en el documento de preguntas y respuestas de la EMA sobre Protopic/Elidel.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea recordar a los profesionales sanitarios las recomendaciones indicadas en la nota informativa 2005/07 sobre los siguientes aspectos:

1. Elidel[®]/Rizan[®] y Protopic[®] están indicados para el tratamiento de la dermatitis atópica en adultos y en niños a partir de los dos años de edad que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales (corticoides tópicos). No deben utilizarse como primera línea de tratamiento.
2. No deben utilizarse en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años.
3. Ambos productos deben administrarse durante periodos cortos de tiempo y en el tratamiento a largo plazo se hará de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para controlar la sintomatología del paciente. En el caso de que la sintomatología no mejore o empeorase, debe confirmarse el diagnóstico y considerarse otras opciones terapéuticas
4. El tratamiento con Elidel[®]/Rizan[®] o Protopic[®] debe iniciarse únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dermatitis atópica.

La AEMPS en coordinación con la EMA y con el resto de autoridades sanitarias europeas está actualizando la ficha técnica y el prospecto de estas especialidades farmacéuticas. Una vez completada esta actualización se podrá consultar las fichas técnicas y prospectos en esta nota informativa y en ([www.agemed.es/aplicaciones/fichas técnicas](http://www.agemed.es/aplicaciones/fichas_tecnicas))

Síndrome neuroléptico maligno asociado a olanzapina

M^a José Puche García, Verge González, Enrique López Torres, M^a Isabel Lucena González.

El síndrome neuroléptico maligno es un proceso potencialmente mortal por lo que su sospecha requiere una intervención inmediata por parte del médico. No obstante, también es importante que no se interrumpa la terapia cada vez que un paciente sometido a tratamiento neuroléptico desarrolle rigidez y un proceso febril.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 26 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes familiares de esquizofrenia, vía paterna (padre) y materna (tío). Madre fallecida de esclerosis múltiple. Fumadora habitual. No presenta antecedentes personales de enfermedad mental, ni consumo de tóxicos.

Tratamiento habitual: Alprazolam, 1 mg, un comprimido por la noche.

La paciente ingresa en la unidad de psiquiatría, de forma involuntaria y urgente, debido a un episodio psicótico agudo con imposibilidad de contención familiar. Cinco días antes del ingreso comienza con ideación delirante autorreferencial y paranoide referida a la familia, con trastornos sensorio-perceptivos con distorsión visual e insomnio pertinaz.

Una vez ingresada se le realiza tratamiento con olanzapina (10 mg) a dosis creciente y cloracepato dipotásico (10 mg). Pasada una semana, a pesar del tratamiento persiste mutismo, inquietud y conducta desorganizadas por lo que se asoció haloperidol a dosis de 15 mg en dos ocasiones. Una semana después del tratamiento con haloperidol y mientras continuaba tratamiento con olanzapina a dosis de 30 mg, sufre cuadro de fiebre, rigidez muscular, movimientos anormales e inestabilidad autonómica, ingresando en Unidad de Medicina Intensiva (UMI) donde alcanza temperaturas de 41°C, presenta estado estuporoso y fracaso renal.

Exploración física al ingreso en UMI: TAS:130 mmHg, TAD: 75 mmHg, FC: 80 ppm, Apache ingreso: 7. Glasgow ingreso: 10.

Exploración general: Desconectada del medio con apertura ocular espontánea, sin obedecer, ni responder a estímulos nociceptivos, con musi-

tación inteligible ocasional como único lenguaje, hipertensión de las extremidades inferiores, con actitudes catatónicas que alternan con fases de movimientos rítmicos de las piernas (similares a pedaleo) y braceo o golpeteo de la barandilla. Aparato cardio-respiratorio: normal. Abdomen: normal. Extremidades inferiores: Escaras en talones, pies en actitud de equino, así como las alteraciones del tono muscular descritas.

Exploraciones complementarias:

Ingreso: Hemograma: Hemoglobina: 12 mg/dL, Hematocrito: 38 %. Leucocitos: 14.950/mm³ (Segmentados: 77, Cayados: 1). Plaquetas: 275.000/mm³. Bioquímica: Glucosa: 94 mg/dL, Urea: 41 mg/mL, Creatinina: 0,8 mg/dL, Sodio: 153 mEq/mL, Potasio: 3,7 mEq/mL.

Tras ingreso en UMI: Hemograma: Leucocitos: 23.430/mm³, Plaquetas: 429.000/mm³, resto normal. Bioquímica: Glucosa: 115 mg/dL, Urea: 56,2 mg/dL, Creatinina: 1,42 mg/dL, Sodio: 153,1 mEq/L, Potasio: 4,87 mEq/L, GOT: 95,6 U/L, CK: 3.315 U/L, resto normal. Gasometría arterial: Normal. Orina: Normal. LCR: Normal. Hemocultivo: negativo. TAC cráneo normal. EEG: Ritmos rápidos microvoltados difusos y un componente theta difuso, indicativo de un leve grado de afectación cerebral difusa o inducido por medicamentos. No se registran anomalías focales o paroxísticas. RMN de cráneo: normal. ECG: Ritmo sinusal. Rx tórax: Normal. Ecografía de abdomen: normal. Ecografía de partes blandas: Nódulo sólido subcutáneo supraclavicular izquierdo sugestivo de lipoma.

Virología: Epstein Barr IgG positivo, resto negativo.

La paciente es diagnosticada de síndrome neuroléptico maligno (SNM), y se inicia tratamiento con dantroleno, bromocriptina, y posteriormente car-

**M^a José Puche García,
Verge González, Enrique
López Torres, M^a Isabel
Lucena González.**

Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital Clínico
Universitario Virgen de la
Victoria, Facultad de Medicina,
Universidad de Málaga.

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

bamacepina. Permaneció en estado de estupor y rigidez catatónica durante 48-72 horas, presentando una lenta mejoría y resolución del cuadro de SNM, a partir del 4º día. Tras el alta de UMI, presenta una reactivación del episodio psicótico, iniciándose tratamiento con benzodiazepinas, alprazolam a dosis de 3 mg cada 8 horas. Tras un mes de la estancia hospitalaria, los trastornos cognitivos, perceptivos, así como deterioro de su memoria, especialmente a corto plazo y la capacidad de atención fueron remitiendo hasta su normalización. De igual forma los problemas osteoarticulares, secundarios a la rigidez sufrida, y los trastornos secundarios de la marcha fueron mejorando quedando secuelas menores que desaparecieron con la rehabilitación.

Una vez dada de alta hospitalaria, la paciente se muestra colaboradora, coherente con buen contacto visual. Se reinició tratamiento antipsicótico con risperidona a dosis bajas (1 mg/ 8 horas) incrementándose hasta 2 mg en la noche. Transcurrido un tiempo y dada la ausencia de trastorno psicótico se procedió a suspenderlo progresivamente.

DISCUSIÓN:

La incidencia del síndrome neuroléptico maligno (SNM) es aproximadamente de 0.4-2.4% de los pacientes tratados con neurolépticos siendo mayor en hombres con una proporción 2:1. La existencia de un patrón constante de incidencia más elevada en hombres que en mujeres es atribuida a que los hombres psicóticos son más violentos que las mujeres enfermas. La aparición de los síntomas se produce en el 66% de los casos durante la primera semana del tratamiento neuroléptico¹.

El 80% de los pacientes es menor de 40 años, con una edad de máxima frecuencia entre los 25 y los 50 años y aunque el paciente típico con SNM es el adulto joven, este síndrome puede aparecer en niños que ingieran accidentalmente neurolépticos y en pacientes ancianos

El diagnóstico previo más frecuente de los pacientes que sufren SNM fue el de esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar.

El cuadro clínico característico del SNM comienza con un estadio prodrómico de ansiedad difícil de identificar que precede a las alteraciones de conciencia (estupor y negativismo) y a la aparición de la sintomatología extrapiramidal.

La instauración del cuadro clínico suele aparecer en los primeros tres días desde el inicio del tratamiento (aunque puede aparecer de forma más tardía).

Los signos clínicos fundamentales del SNM son la **hipertermia** y la **rigidez muscular**.

La temperatura se sitúa entre los 38.5°C y los 40.5°C, pero se han alcanzado valores de hasta

42°C. La mayor parte de los autores consideran la elevación de la temperatura como un hecho cardinal esencial para el diagnóstico que distingue estos trastornos de otras reacciones adversas a los neurolépticos. A veces se han descrito casos considerados como formas incompletas en los que la elevación de la temperatura es moderada.

El síndrome neuroléptico maligno se manifiesta como un cuadro que incluye hipertermia, síntomas extrapiramidales incluyendo rigidez muscular (opistótonos y trismus), disfunción autonómica (taquicardia, taquipnea, incontinencia urinaria o fecal, y diaforesis) y alteración del nivel de conciencia (con estupor, mutismo y coma).

La hipertonía muscular es descrita como rigidez plástica o en "tubo de plomo", característica de los estados extrapiramidales.

El aumento del tono muscular de la orofaringe puede causar disartria, disfagia y sialorrea. La disminución de la distensibilidad torácica desemboca con frecuencia en hipoventilación y disnea lo bastante graves como para requerir ventilación artificial.

Otros hallazgos comunes son las alteraciones vegetativas: taquipnea, taquicardia, diaforesis, palidez cutánea, incontinencia de esfínteres, hipo e hipertensión, siendo más frecuente la hipertensión.

En algunas ocasiones acaece la muerte por colapso cardiovascular, pero no se han descrito disfunciones cardíacas específicas tales como bloqueos, atrofias o fallo cardíaco congestivo.

El nivel de conciencia varía desde el estado de alerta con obnubilación y mutismo hasta el estupor y coma. El EEG puede ser normal o mostrar anomalías específicas como enlentecimiento generalizado de las ondas sin signos focales. El TAC, y el LCR son normales. Raramente se describen otros síntomas como: alteración de reflejos osteotendinosos, Babinski positivo, opistótonos, convulsiones generalizadas, movimientos involuntarios de tipo coreiforme, temblores o crisis oculogiras.

La rabdomiolisis secundaria a la hiperpirexia y a la rigidez muscular, con cifras de CK por encima de 10.000 U/L, aparece en uno de cada tres enfermos. En casos de rabdomiolisis severas, la biopsia muscular muestra vacuolización del sarcolema. La electromiografía muestra un trazado neuropático con latencias distales prolongadas y velocidades de conducción motoras disminuidas.

El fallo renal aparece hasta en un 30% de los casos y empeora el pronóstico del cuadro; es debido a que la mioglobulinuria induce una necrosis aguda tubular y a la deshidratación secundaria a la intensa diaforesis.

Las causas de muerte más frecuentes son: fallo

cardíaco, neumonía, embolismo pulmonar, sepsis, y fallo hepato-renal.

Para el diagnóstico del SNM el cuadro clínico debe cumplir bien los tres criterios diagnósticos mayores o bien dos criterios mayores establecidos (fiebre, rigidez muscular y elevación de la CK) y cuatro menores (taquicardia, taquipnea, pulso sanguíneo anormal, alteración de conciencia, sudoración profusa, leucocitosis), siempre que el diagnóstico sea congruente con la historia clínica.

Puesto que el SNM es un proceso potencialmente mortal, su sospecha requiere una intervención inmediata por parte del médico, pero también es importante que no se interrumpa la terapia cada vez que un paciente sometido a tratamiento neuroléptico desarrolle rigidez y un proceso febril.

El diagnóstico diferencial habrá que hacerlo con:

- La aparición de un **proceso infeccioso** del SNC.
- La **catatonía letal**.
- El **golpe de calor**: es un trastorno potencialmente mortal que puede verse en pacientes tratados con neurolépticos.
- **Hipertermia maligna**: síndrome también, potencialmente fatal en el que se produce un hipermetabolismo muscular tras la administración de agentes anestésicos halogenados o relajantes musculares despolarizantes.
- **Atropinismo**: por sobredosis de anticolinérgicos, puede originar somnolencia y elevación de la temperatura. La diaforesis y la inestabilidad autonómica no suelen aparecer.
- Habría que realizar también diagnóstico diferencial con el **síndrome serotoninérgico** (que puede aparecer cuando se utilizan inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) y fluoxetina, o IMAO y L-triptófano, IMAO y tricíclicos), la toxicidad por litio, síndrome anticolinérgico central, estatus epiléptico o encefalopatía tóxica, entre otros.

Aunque los neurolépticos llamados de máxima potencia (haloperidol, flufenazina) han sido los más frecuentemente asociados a la aparición del SNM, otras sustancias como levodopa, cocaína, carbamazepina, y neurolépticos de baja potencia como clorpromazina y neurolépticos atípicos como clozapina, risperidona, amoxapina, olanzapina, se han relacionado con la aparición del síndrome.

La olanzapina es un nuevo neuroléptico atípico que produce menos síntomas extrapiramidales y disquinesia tardía. Además, presenta ventajas sobre clozapina ya que presenta menor riesgo de agranulocitosis. Sin embargo, existen descritos casos de síndrome neuroléptico maligno, a pesar de presentar menos síntomas extrapiramidales²⁻⁴.

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos, lo que la relacionaría con el síndrome neuroléptico maligno.

Con los nuevos neurolépticos se pretende, incrementar la eficacia y eficiencia de los neurolépticos clásicos, actuar sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, disminuir los efectos secundarios de los neurolépticos clásicos, principalmente los extrapiramidales.

Debemos destacar la mayor frecuencia de aparición del cuadro en las siguientes situaciones (factores de riesgo)⁵:

- Referentes al fármaco:

1. Forma Depot (o retardada). Relacionado con el mantenimiento de niveles de neuroléptico de forma más prolongada en sangre, y asociado a mayor mortalidad.
2. La administración a dosis elevadas del neuroléptico.
3. Administración de neurolépticos de alta potencia.
4. Administración repetida por vía intramuscular.
5. El uso concomitante de fármacos como Litio o IMAOs (Inhibidores de la monoamino-oxidasa).
6. Abruja retirada de agentes anti-parkinsonianos o de anticolinérgicos.

- Referentes al estado médico del paciente:

1. La presencia de deshidratación, secundarias a proceso diarreico, sudoración excesiva, mínima ingesta de agua.
2. Presencia de agitación psicomotriz.
3. Antecedente de enfermedad médica intercurrente.
4. Antecedente de enfermedad neurológica intercurrente.
5. Reciente historia de alcohol u otras sustancias de abuso o dependencia.
6. Desequilibrio electrolítico.
7. Tirotoxicosis.
8. Idiosincrasia y predisposición genética.

- Referentes a la exposición medio-ambiental:

1. Elevada temperatura ambiental.

Además del soporte ventilatorio y cardiovascular, la base del tratamiento del SNM se basa en los siguientes fármacos:

- Puesto que el SNM resulta de un bloqueo do-

paminérgico a nivel del SNC, el empleo de sustancias que estimulen la transmisión dopaminérgica tales como la amantadina y L-Dopa han sido utilizados con resultados variables. El uso de agonistas de los receptores dopaminérgicos tipo 2 tales como la bromocriptina, parece más eficaz que la actuación a nivel presináptico de los otros fármacos. La bromocriptina logra disminución de la rigidez, la obnubilación, el temblor, la temperatura corporal y la normalización de la presión sanguínea en unos días. La dosis de bromocriptina es de 2.5 mg cada 8-12 horas al inicio del tratamiento, por vía intravenosa, y dosis de mantenimiento que oscilan entre 10-20 mg/8 h por vía oral. Como efectos indeseables, la hipotensión arterial y la aparición de náuseas son frecuentes.

- El dantroleno sódico, derivado de la hidantoína, es un relajante de la musculatura esquelética de acción directa (periférica), que constituye el tratamiento de elección en la hipertermia maligna y ha demostrado su utilidad en el SNM logrando una rápida disminución de la rigidez muscular, temperatura corporal, consumo de oxígeno y niveles séricos de CK. Las dosis oscilan entre 0.8-4 mg/kg/día, repartidas cada 6 horas sin sobrepasar los 10 mg/kg, dada la toxicidad hepática cuando esta dosis es superada.
- Las benzodiazepinas, por disminuir la ansiedad, la agitación y disminuir la hiperactividad adrenérgica son esenciales para prevenir el agotamiento físico.
- La clozapina, antipsicótico con mayor acción sobre los receptores dopaminérgicos tipo 4, puede ser utilizado para restaurar la medicación neuroléptica.

Una vez estabilizado el paciente, se valorará la reintroducción de un nuevo neuroléptico, para lo cual se aconsejan las siguientes recomendaciones⁶⁻⁷.

- No es una contraindicación el uso de un nuevo neuroléptico.
- Esperar entre 5 y 15 días antes de reiniciar la nueva dosis de neuroléptico.
- Usar neuroléptico a dosis bajas y aumentar

muy lentamente.

- Usar un neuroléptico de distinta estructura química.
- Posibilidad de asociación, a dosis bajas, con benzodiazepinas, carbamacepina y valproico.
- Monitorización de niveles de electrolitos y evitar deshidratación.
- Reevaluar al paciente frecuentemente, manteniendo un elevado nivel de alerta ante la aparición del más mínimo síntoma relacionados con el SNM, como fiebre, sudoración, agitación o alteraciones bioquímicas como aumento de CK o disfunción renal o hepática.
- No existe monitorización de neurolépticos en el momento actual.

CONCLUSIONES

- Un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado disminuyen la mortalidad del síndrome neuroléptico maligno.
- Con los nuevos neurolépticos se pretende incrementar la eficacia y eficiencia de los neurolépticos clásicos, actuar sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia y disminuir los efectos secundarios de los neurolépticos clásicos, principalmente los extrapiramidales. Sin embargo, también se relacionan con la aparición de SNM.
- Evitar los factores predisponentes en relación con la aparición del SNM como asociación de varios neurolépticos, administración parenteral de los mismos, formas depot, dosis elevadas, neurolépticos de alta potencia, uso asociado con antidepresivos tricíclicos, sales de litio o agentes antiparinsonianos. Evitar la presencia de deshidratación en el paciente, tratar las enfermedades intercurrentes, así como estar alerta ante la agitación psicomotriz.
- Esperar al menos 15 días para la reintroducción de un nuevo neuroléptico. Se debe utilizar un neuroléptico de distinta estructura química, a dosis bajas (que se incrementarán lentamente), manteniendo en todo momento la monitorización de electrolitos, así como de la función hepática y renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keck PE, Pope HG, Cohen BM, McElroy SL and Nierenberg AA. Risk Factors for Neuroleptic Malignant Syndrome. Arch Gen Psychiatry 1989; 46 (10): 914-918.
2. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Alberque C, Landis T. Olanzapine-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome. Arch Gen Psychiatry 1999; 56 (1):101-102.
3. Goveas JS, Hermida A. Olanzapine induced typical neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychopharmacol 2003; 23 (1):101-102.
4. Margolesse HC, Chouinard G. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome with mental retardation. Am J Psychiatry 1999; 156 (7):1115-6.
5. Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, Lapidot M, Mayor C and Munitz H. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients. Br J Psychiatry 1992; 161: 254-257.
6. Wells AJ, Sommi RW and Crismon L. Neuroleptic Rechallenge After Neuroleptic Malignant Syndrome: Case Report and Literature Review. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1988; 22:475-480.
7. Davis JM, Chen N, Glick ID. A Meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 553-564.

Historia de la Farmacología en la Universidad Española

Historia de la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. (Período 1851-1979)

A. Velasco Sendra, C.M^a. Pérez-Accino Picatoste, A. Velasco Martín

En 1857 el Ministro de Fomento Don Claudio Moyano, antiguo Rector de la Universidad de Valladolid, con su Ley de Instrucción Pública restableció los estudios de Medicina en Valladolid. En este trabajo se analiza la labor docente e investigadora de los catedráticos y encargados de la cátedra de Farmacología y Terapéutica a lo largo del periodo analizado. La investigación en Farmacología alcanzó su apogeo en el periodo 1964-1976 con relevantes publicaciones en revistas internacionales del más reconocido prestigio.

1. INTRODUCCION

La Universidad de Valladolid fue fundada en el siglo XIII al amparo del Cabildo de la Colegiata de Santa María la Mayor, aunque la bula pontificia que la convertiría en Estudio General fue otorgada por el papa Clemente VI en 1346 a petición del Rey Don Alfonso XI. En 1404 por orden del Rey Don Enrique III se creó la Cátedra de Física de la Universidad de Valladolid (embrión de la futura Escuela de Medicina) que alcanzó su máximo apogeo en los siglos XVI y XVII con figuras de la talla de Don Dionisio Daza Chacón en Cirugía y Don Luis de Mercado en Clínica Médica; en la segunda mitad del siglo XVII sufrió un importante proceso de decadencia que se prolongaría a lo largo del siglo XVIII¹. En 1731 Don Lorenzo Pinedo Catedrático de Prima de la Universitas Studiorum Vallisoletana fundó la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, la segunda más antigua de España después de la de Sevilla y anterior a la Real Academia Nacional de Medicina (antigua Matritense)².

hubo de pasar la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, viendo cómo sus aulas eran cerradas en múltiples ocasiones debido a los cambios políticos de uno y otro signo. Hasta 1857 no se consiguió la necesaria estabilidad para poder impartir una adecuada formación académica, y ello se obtuvo de la mano del Ministro de Fomento y antiguo Rector de la Universidad de Valladolid Don Claudio Moyano quien con su Ley de Instrucción Pública hizo posible el inicio de una labor docente que, aunque con altibajos, alcanzó renovado prestigio^{3,4}.

La Nueva Facultad de Medicina fue terminada en Abril de 1889, en la que además de impartirse la docencia se contaba con un centro anexo asistencial, superando así las clásicas concepciones puramente teóricas. En 1959 se procedió a la remodelación de la Facultad de Medicina y las obras terminaron en 1965. En este periodo la Cátedra de Farmacología estuvo instalada en unos locales del Instituto de Anatomía y con los traslados se perdieron gran parte de las colecciones de plantas que habían sido el orgullo de la Cátedra. En 1978 se inauguró el nuevo Hospital Clínico Uni-



Universidad de Valladolid

A. Velasco Sendra, C.M^a. Pérez-Accino Picatoste, A. Velasco Martín

Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Fueron innumerables las vicisitudes por las que

Don Mariano de Monserrate Abad y Maciá fue muy estimado entre sus alumnos; con motivo de su jubilación, éstos le dedicaron una placa conmemorativa.

versitario que incluía un Servicio de Farmacología Clínica⁴.

El obispado de la ciudad de Valladolid se transformó en arzobispado también en 1857 y Valladolid se convirtió en una ciudad administrativa de primer orden con Capitanía General y Audiencia Territorial. En la segunda mitad del siglo XIX llegó el ferrocarril y comenzó el proceso de industrialización de la ciudad que en la segunda mitad del siglo XX triplicó su población¹. En 1983 Valladolid se convirtió en capital de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

La creación de la Junta de Ampliación de Estudios tuvo lugar en 1907 y fue el primer signo de institucionalización de la ciencia; su actividad inicial se dirigió fundamentalmente a la formación del investigador siguiendo las inspiraciones de Don Santiago Ramón y Cajal que era su presidente. Don Teófilo Hernando Ortega, primer catedrático de Farmacología de la Universidad Central (hoy Complutense) fue miembro de dicha Junta⁵; es interesante destacar que el Prof. Dr. D. Vicente Belloch Montesinos que ocupó la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid entre 1931 y 1934, se desplazó a Madrid en la década de los años veinte a realizar su tesis doctoral bajo la dirección de Don Teófilo Hernando y al finalizar sus estudios de doctorado marchó pensionado por la Junta de Ampliación de Estudios a Alemania y Holanda. Después de la Guerra Civil se creó el Consejo Superior de Investigaciones Científicas que en el periodo 1948-1971 tuvo una sección de Farmacología Experimental en la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

2. HISTORIA DE LA CÁTEDRA DE TERAPÉUTICA, MATERIA MÉDICA Y ARTE DE RECETAR DURANTE EL PERIODO 1851-1906

A partir de la refundación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid la asignatura se denominaba Terapéutica, Materia Médica y Arte de Recetar; a principios del siglo XX se desdobló en Farmacología Experimental que se impartía en los cursos tercero o cuarto y Terapéutica Clínica que se impartía en los últimos cursos de la Licenciatura de Medicina (plan Callejo de 1928)⁶.

El primer catedrático que explicó Terapéutica, Materia Médica y Arte de Recetar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid fue el Dr. Don Cristóbal Dámaso García que fue nombrado por Real Orden (R.O.) de 12 de Septiembre

de 1851, tomó posesión el 22 de Septiembre del mismo año con una dotación anual de 20.000 reales, cesó en el desempeño de esta asignatura por jubilación que le fue concedida por R.O. de 20 de Noviembre de 1861.

Al quedar vacante la cátedra fue encargado interinamente para explicar la asignatura por el Sr. Rector, el Dr. Don Eugenio Alau Comas el día 27 de Septiembre de 1862, por R.O. de 15 de Noviembre de 1862 se le señaló una gratificación anual de 2.000 reales, cesó el 8 de Mayo de 1863.

El 9 de mayo de 1863 tomó posesión de la cátedra el Dr. Don Agustín Morte y Gómez, procedente de la Universidad de Valencia y que fue nombrado para la cátedra de Terapéutica de Valladolid por R.O. de 3 de Abril de 1863. Por R.O. de 30 de Diciembre de 1865 se trasladó a la Cátedra de Patología General vacante en la Universidad de Valencia, cesando en Valladolid el 26 de Enero de 1866.

Durante el curso 1866-1867 empezó a explicar la asignatura el Dr. Don Victoriano Diez Martín que desempeñaba la cátedra de Anatomía descriptiva de la Universidad de Sevilla por R.O. de 8 de Mayo de 1866, tomando posesión el día 28 de Mayo de 1866, después pasó a explicar Fisiología.

En 1869 se hace cargo de la cátedra el Dr. Don Silvestre Cantalapiedra Hernández procedente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada de la que era catedrático supernumerario. El 18 de Octubre de 1884 fue nombrado vicedecano por el rector y el 27 de Julio de 1890 se encargó del Decanato de la Facultad de Medicina, fue condecorado con la Cruz de Epidemias durante la invasión epidémica del cólera por R.O. de 20 de Diciembre de 1901.

El 1 de Marzo de 1902 tomó posesión de la cátedra el Dr. Don Raimundo García Quintero que había sido nombrado catedrático de esta asignatura por R.O. de 15 de Febrero de 1902, con la misma antigüedad y sueldo de 6.000 pesetas anuales que venía disfrutando como catedrático de Clínica Quirúrgica de la misma Facultad de Medicina, cesó por fallecimiento ocurrido el 12 de Marzo de 1905, siendo sucedido por el Dr. Don Mariano de Monserrate Abad y Maciá.

3. DON MARIANO DE MONSERRATE ABAD Y MACIÁ. PERIODO 1906-1931

Don Mariano de Monserrate Abad y Maciá ocupó la Cátedra de Terapéutica, Materia Médica y

Arte de Recetar durante el periodo 1906-1931, nació en Barcelona, se licenció en Medicina y Cirugía y en Farmacia por la Universidad de Barcelona y realizó sus estudios de Doctorado en Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid, asistió a las Fuerzas Armadas en Cuba entre 1883-1884, fue Médico de Baños en Otalva, Molgas, Martos y Medina del Campo (1894), fue Ayudante de Clases Prácticas y Profesor Auxiliar de Terapéutica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid siendo catedrático Don Benito Hernando⁵.

De la lectura de los trabajos publicados por Don Mariano y de algunas notas suyas manuscritas sobre estructura química de los alcaloides del opio archivadas en la cátedra se deduce su formación farmacéutica, sus trabajos fueron publicados en revistas locales de escasa difusión. Conviene destacar el preceptivo discurso que pronunció en 1923 en la solemne apertura del Curso Académico 1923-1924 en la Universidad de Valladolid titulado: "Introducción al estudio de los Venenos Mentales".

En el archivo del Departamento existen facturas que si se transforman en pesetas actuales indican que se realizaba un elevado gasto principalmente en material médico y en reactivos.

Don Mariano fue un profesor benévolo examinaba de forma oral y en cinco ocasiones dio aprobado general (uno el año de su jubilación y otro el año anterior a la misma). El porcentaje medio de suspensos a lo largo de los 25 años que estuvo en activo fue del 5.20 ± 0.74 y el porcentaje de no presentados fue de 4.20 ± 1.07 .

Don Mariano Abad fue muy estimado entre sus alumnos, con motivo de su jubilación, éstos le dedicaron una placa conmemorativa que en la actualidad se encuentra en la Cátedra de Farmacología.

Don Mariano era soltero y no se integró en la ciudad, ni perteneció a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Su retrato se reproduce en la *figura 1* y la placa conmemorativa en la *figura 2*.



Figura 1 | D. Mariano de Monserrate Abad



Figura 2 | Placa conmemorativa de D. Mariano de Monserrate Abad

4. LA CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA DURANTE EL PERIODO 1931-1936

Don Vicente Belloch Montesinos era natural de Valencia y licenciado en Medicina y Cirugía y en Ciencias Químicas de dicha universidad; en la década de los años veinte se trasladó a Madrid para realizar los estudios de Doctorado, fue discípulo de Don Teófilo Hernando y era un profesor con una muy sólida formación como se ha comentado en un párrafo anterior; llega a Valladolid en 1931 por traslado desde la Facultad de Medicina de Cádiz donde era catedrático de Farmacología por oposición, su labor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid fue prácticamente nula, porque gran parte de los tres años que estuvo destinado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid los pasó en comisión de Servicio en la Universidad de Valencia a la que se trasladó en 1934, siendo nombrado Profesor Encargado de Cátedra el Dr. Fernández.

La vida y la obra científica de Don Vicente Belloch Montesinos ha sido comentada por el Dr. Don Juan Esplugues Requena en su Discurso de Ingreso en la Real Academia de Medicina de Valencia titulado: "Tradición Farmacológica Valenciana: Sus momentos estelares" publicado en 1975, donde se recoge la vida y la obra científica del Dr. Belloch Montesinos, sus estancias en el extranjero pensionado por la Junta de Ampliación de Estudios y sus publicaciones entre las que destaca su libro de texto titulado: "Arte de Recetar y Formulario" publicado en 1953. La Revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" en Diciembre de 2003 ha publicado una resumida biografía de Don Vicente Belloch Montesinos⁷.

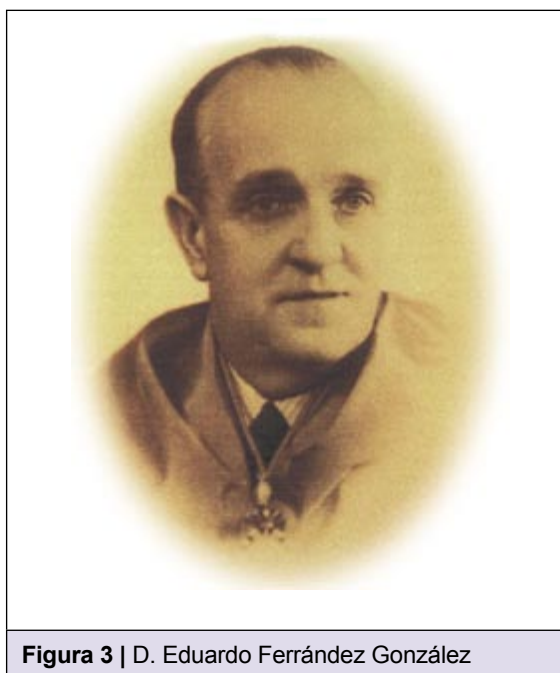


Figura 3 | D. Eduardo Ferrández González

Don Ramón Pérez-Cirera y Jiménez-Herrero fue nombrado catedrático por oposición el 7 de Febrero de 1936 y el día 15 del mismo mes fue declarado excedente, incorporándose al Instituto Técnico de Farmacobiología de Madrid; fue un profesor de muy sólida formación, discípulo y colaborador de Don Teófilo Hernando, de Don Juan Negrín y de Don Rafael Méndez de quien era íntimo amigo; tiene publicaciones en revistas internacionales del más reconocido prestigio; junto con Don Teófilo Hernando y Don Rafael Méndez demostró que la carencia de sodio en la dieta produce hipertrofia de la corteza suprarrenal, uno de los primeros trabajos que relaciona el sodio con la corteza suprarrenal y que se presentó en el XVI Congreso Internacional de Fisiología⁸. Terminada la Guerra Civil se exilió a Méjico donde fue Profesor de Farmacología en la Universidad Autónoma Nacional de Méjico, junto con otro exiliado español Don Francisco Guerra y Pérez Carral que escribió uno de los mejores tratados de Ejercicios de Farmacología Experimental. En el libro de Giral⁹ se glosa la figura de Don Ramón Pérez-Cirera, también es comentada su labor científica en la autobiografía de Don Rafael Méndez¹⁰ y en el trabajo de García Valdecasas de 1975¹¹.

5. DON EDUARDO FERRÁNDEZ Y GONZÁLEZ. 1931-1949

Don Eduardo Ferrández y González nació en Valladolid donde se licenció en Medicina y Cirugía; fue responsable de las asignaturas de Farmacología Experimental y de Terapéutica Clínica durante un largo periodo de tiempo. Se hizo cargo de la docencia en unas circunstancias muy difíciles, influyendo factores tales como la inestabilidad política y académica de la II República, la Guerra Civil y los peores años de la Posguerra. En Farmacología Don Eduardo fue un profesor poco exigente; el porcentaje medio de suspensos en el periodo 1931-1949 fue de 6.49 ± 2.03 y el de no presentados de 13.63 ± 3.15 y en Terapéutica Clínica el porcentaje de suspensos fue de 0.71 ± 0.70 y el porcentaje de no presentados de 2.92 ± 0.41 , dio varios aprobados generales, algunos de carácter patriótico durante la Guerra Civil y otros el año de su cese y otro el año anterior al mismo⁶. La asignatura de Terapéutica Clínica fue introducida en los Estudios de Medicina a propuesta de Don Teófilo Hernando en el Plan Callejo de 1928⁵ y se suprimió en 1944 en el plan de Estudios del Ministro Ibáñez Martín de 1944, siendo sustituida por la Terapéutica Física. Su retrato aparece en la figura 3.

Don Eduardo Ferrández fue Secretario General de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y profesor de Terapéutica y Dietética de la Escuela de Ayudantes Técnicos Sanitarios de

la Universidad de Valladolid. Se jubiló como Profesor Adjunto de Farmacología durante el curso 1961-1962.

En virtud de concurso-oposición fue nombrado por primera vez Catedrático de Farmacología Don Perfecto Diego García de Jalón y Hueto, pero cesó en virtud de permuta con la Universidad de Sevilla (Facultad de Medicina de Cádiz) siendo nombrado en su lugar Don Manuel de Armijo Valenzuela.

6. DON MANUEL DE ARMIJO VALENZUELA. 1949-1963

Don Manuel de Armijo Valenzuela nació en Zaragoza, obtuvo el Premio Extraordinario de Licenciatura en Medicina y Cirugía y el Premio Extraordinario de Doctorado, fue nombrado en virtud de Permuta desde Madrid Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid en 1949, es discípulo directo del Prof. Lorenzo-Velázquez, su expediente académico es brillantísimo, tiene gran facilidad de palabra y extraordinaria capacidad de síntesis, mejora mucho la docencia tanto teórica como práctica (aunque esta última sigue siendo meramente demostrativa), publicó un libro de Prácticas junto con el Dr. Mateo Tinao (Catedrático de Farmacología de la Universidad de Zaragoza) del que se hicieron varias ediciones.

Era un profesor justo y muy exigente, realizaba un examen oral final de toda la asignatura, pero como el porcentaje de suspensos era muy alto, a mediados de la década de los cincuenta modificó el método de evaluación, realizando tres exámenes parciales liberatorios trimestrales que debía superar el alumno para obtener la calificación de aprobado y si aspiraba a sobresaliente y matrícula de honor tenía que realizar el examen oral final de toda la asignatura al igual que el que suspendía alguno de los exámenes trimestrales liberatorios. El porcentaje medio de suspensos entre 1949-1963 fue del 17.49 ± 1.99 y el de no presentados del 32.60 ± 3.15 ⁶.

Con Don Manuel de Armijo Valenzuela comenzó la labor investigadora de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, se creó una Sección del Instituto de Farmacología Experimental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se presentaron comunicaciones científicas a las Reuniones Nacionales de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, en el III Congreso Internacional de Terapéutica de 1952, en los Congresos Internacionales de Hidrología y Balneoterapia; los trabajos científicos eran publicados en la Revista "Archivos

del Instituto de Farmacología Experimental (Medicina)" editada por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas⁶.

Don Manuel de Armijo no ingresó en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid ni como Académico Corresponsal, ni como Académico de Número. Su retrato aparece en la *figura 4*.



Figura 4 | D. Manuel de Armijo Valenzuela

Al trasladarse el Dr. Armijo a Madrid para hacerse cargo de la Cátedra de Hidrología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense en Junio de 1963 fue nombrado Profesor Encargado de Cátedra Don Luis Balmaseda Zabaleta durante el curso 1963-1964.

Don Luis Balmaseda nació en Valladolid donde cursó la Licenciatura de Medicina y Cirugía y los Estudios de Doctorado, fue Profesor Adjunto de Farmacología en virtud de concurso-oposición, continuó la docencia de forma semejante al Dr. Armijo añadiendo al Programa de la asignatura una lección de Hidrología Médica; el método de evaluación era similar al del Dr. Armijo, el porcentaje de suspensos fue del 6.16% y el de no presentados del 22.75%, la labor investigadora fue prácticamente nula, fue un año de transición y el siguiente catedrático fue Don Perfecto Diego García de Jalón y Hueto.

7. DON PERFECTO DIEGO GARCÍA DE JALÓN Y HUETO. 1964-1971

Don Perfecto Diego García de Jalón y Hueto nació en Viana de Navarra, realizó sus estudios de

Don Manuel de Armijo Valenzuela comenzó la labor investigadora de la Cátedra de Farmacología de la Universidad de Valladolid y dignificó la docencia.

Don Perfecto Diego García de Jalón y Hueto dotó de medios materiales al Departamento y publicó en revistas internacionales del más reconocido prestigio.

Don Perfecto Diego García de Jalón pronunció la Lección Inaugural del curso 1967-1968 sosteniendo la tesis de que no puede haber un crecimiento infinito en un mundo finito.

Licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad de Zaragoza y los de Doctorado en la Universidad de Madrid, es discípulo directo del Profesor Lorenzo-Velázquez, fue nombrado por primera vez Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid por concurso-oposición el 1 de Marzo de 1949, pero cesó en virtud de Permuta en la Universidad de Sevilla (Facultad de Medicina de Cádiz) el 31 de Agosto del mismo año y por concurso de traslado fue nombrado por segunda vez Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid el 1 de Julio de 1964, tomando posesión en el Consulado General de España en Nueva York, por estar becado en la Universidad de Siracusa (Estado de Nueva York) por dos años.

El Dr. García de Jalón es el primer catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid adscrito al Régimen de Dedicación Exclusiva, trabajando en la cátedra y en el laboratorio por la mañana y por la tarde. Se rodeó de un equipo de colaboradores jóvenes y totalmente dedicados, muchos de los cuales han llegado a catedráticos de Farmacología: Don José Serrano Molina, Don Julio Moratinos Areces, Don Juan Tamargo Menéndez y Don Fernando de Andrés-Trelles. Dotó al Departamento de medios materiales por su cargo de Vicerrector de la Universidad de Valladolid y por su colaboración con la Industria Farmacéutica, aumentando también el número de revistas a las que el Departamento estaba suscrito; publicó en revistas internacionales del más reconocido prestigio como el *British Journal of Pharmacology* donde publicó un importante trabajo sobre antiarrítmicos¹². En 1969 presentó una comunicación al Congreso Mundial de Farmacología de Basilea. El Departamento de Farmacología alcanza un prestigio extraordinario que continuará e incluso se incrementará en los años siguientes con los Doctores Don Pedro Sánchez García y Don Antonio García García.

Durante el curso 1965-1966 la Cátedra de Farmacología se trasladó a las dependencias que ocupa en la actualidad en la sexta planta de la Facultad de Medicina y se transformó en Departamento⁶.

A partir de 1964 comienza la masificación de las Facultades de Medicina con lo que se degrada la docencia. El porcentaje de suspensos durante el periodo 1964-1971 fue de 25.64 ± 3.36 y el de no presentados de 29.76 ± 2.90 .

En Octubre de 1967 el Dr. García de Jalón pronunció el Discurso de Apertura del curso 1967-68 titulado "Consideraciones entre las Reacciones Biológicas y el futuro evolutivo del saber humano"

en el que sostenía la tesis de que no puede haber un crecimiento infinito en un mundo finito.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid inicialmente nombró Académico Corresponsal al Dr. García de Jalón y posteriormente Académico de Número, pero no llegó a pronunciar su discurso de ingreso por su traslado al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense el día 9 de Diciembre de 1971, siendo sustituido al frente de la Cátedra por un discípulo suyo el Dr. José S. Serrano Molina. El retrato del Dr. García de Jalón se presenta en la *figura 5*.

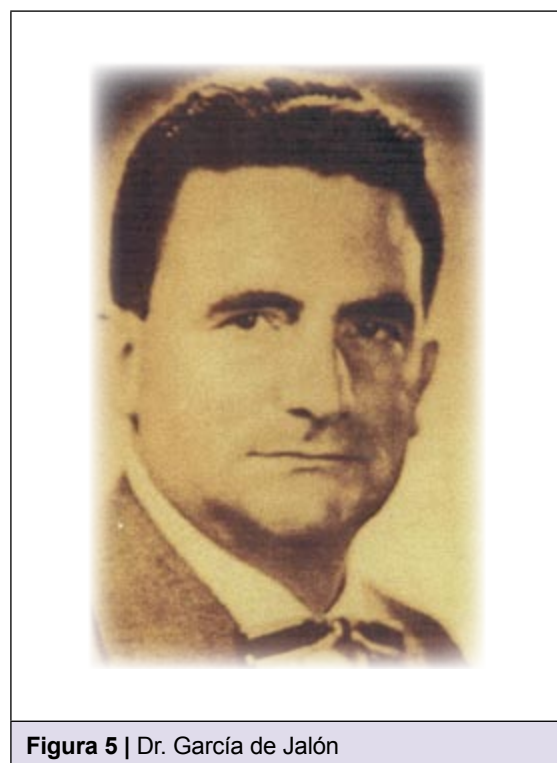


Figura 5 | Dr. García de Jalón

8. DON JOSE S. SERRANO MOLINA. 1971-1972

El Dr. Serrano Molina era Profesor Agregado de Farmacología Experimental en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y ocupó la plaza de Profesor Encargado de Cátedra de Farmacología el curso 1971-1972; el Dr. Serrano es un profesor muy competente doctorado en Filosofía y Farmacología por la Universidad de Marquette, Milauke, Estados Unidos de Norteamérica. Continuó la labor investigadora del Dr. García de Jalón. El porcentaje de suspensos fue del 45.30% y el de no presentados del 30.84% seguía incrementándose la masificación⁶.

El Dr. Serrano Molina en virtud de Concurso de Acceso fue nombrado Catedrático de Farmacolo-

gía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia en 1973 y en 1979 se trasladó a la Universidad de Sevilla.

9. DON PEDRO SÁNCHEZ GARCÍA. 1972-1975

Don Pedro Sánchez García nació en Ávila, fue Premio Extraordinario de Licenciatura en Medicina y Cirugía por la Universidad de Madrid en la que también se doctoró. Tomó posesión de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid en Abril de 1972 y cesó por traslado a la Universidad Autónoma de Madrid el día 5 de Octubre de 1975.

El Dr. Sánchez García es discípulo directo del Profesor Lorenzo-Velázquez, realizó estancias prolongadas en el extranjero (Italia, Francia, El Salvador, Estados Unidos) y tiene una muy sólida formación; se rodeó de colaboradores jóvenes con dedicación completa a la docencia y a la investigación, algunos de los cuales han llegado a Catedráticos de Farmacología como los Doctores García García y Horga de la Parte, la investigación farmacológica vallisoletana vivió su edad de oro con publicaciones en revistas como *Journal of Physiology*, *British Journal of Pharmacology* y *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. En 1975 el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid presentó varias comunicaciones al Congreso Mundial de Farmacología de Helsinki⁶.

El Dr. Sánchez García estuvo adscrito al régimen de dedicación exclusiva a la universidad y ocupó el cargo de Vicedecano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

La docencia también mejoró de forma considerable y la asignatura gozó de enorme popularidad entre los alumnos. El Doctor Sánchez García tiene facilidad de palabra, es dialogante y su formación en universidades norteamericanas le confirió una impronta de modernidad. Por primera vez las prácticas fueron regladas y los alumnos participaban en ellas con unos guiones claros. El porcentaje de suspensos fue de 16.66 ± 0.36 y el de no presentados fue de 34.72 ± 0.61 . En Febrero de 1975 fue cerrada la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid por el Ministro de Educación y Ciencia Dr. Martínez Esteruelas.

El Doctor Sánchez García creó el Servicio de Farmacología Clínica en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, pero con motivo de su traslado a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid fueron sus sucesores: Antonio García García, Julio Moratinos Areces

y Arturo Brugger Aubán quienes lo montaron y consolidaron⁶.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid le nombró Académico Corresponsal. En la figura 6 se presenta un retrato de Don Pedro Sánchez García.



Figura 6 | Dr. Pedro Sánchez García

10. DON ANTONIO GARCÍA GARCÍA. 1975-1976

El Dr. Don Antonio García García nació en Molina de Segura (Murcia), realizó sus estudios de Licenciatura y Doctorado en Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, era Profesor Agregado Numerario de Farmacología Experimental en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y pasó a ser Profesor Encargado de Cátedra durante el curso 1975-1976. Es discípulo del Dr. Sánchez García y continuó su labor docente e investigadora publicando en las mejores revistas internacionales. El porcentaje de suspensos fue del 4.25% y el de no presentados del 16.07%. El 29 de Enero de 1976 se trasladó a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. En 1981 obtuvo por Concurso de Acceso la Cátedra de Farmacología de la Universidad del País Vasco, trasladándose posteriormente a la Universidad de Alicante y luego a la Universidad Autónoma de Madrid donde continúa en la actualidad.

Con los Doctores Pedro Sánchez García y Antonio García García la investigación farmacológica vallisoletana alcanzó su edad de oro.

11. DON JULIO MORATINOS ARECES. 1976-1977

Don Julio Moratinos Areces nació en Barcelona, cursó sus estudios de Licenciatura y de Doctorado en Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Es discípulo directo del Dr. García de Jalón, realizó prolongadas estancias en el Reino Unido y en Estados Unidos de Norteamérica, continuó la obra de sus predecesores publicando en revistas internacionales del más reconocido prestigio. Se incrementó el número de alumnos de forma notable y el cierre académico de 1975 aumentó la indisciplina de los mismos, el porcentaje de suspensos fue de $43.4 \pm 12,20$ y el de no presentados de 33.27 ± 1.72 .

El Dr. Moratinos Areces en Septiembre de 1977 se trasladó al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, en 1982 obtuvo por oposición la plaza de Profesor Agregado de Farmacología de la Universidad de Salamanca y en 1984 la Cátedra de Farmacología de la misma Universidad.

12. DON ARTURO J. BRUGGER AUBÁN. 1977-1979

Don Arturo Brugger Aubán fue nombrado Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid en virtud de Concurso de Acceso entre Profesores Agregados de Universidad en 1977, natural de Valencia es discípulo de los Profesores Belloch Montesinos y Esplugues Requena. Tuvo que reunir un nuevo equipo de colaboradores, pues los discípulos de los Doctores García de Jalón y Sánchez García se trasladaron a Madrid siguiendo a sus maestros, pero fue algo que no consiguió en tan corto espacio de tiempo. La masificación fue enorme y el número de alumnos matriculados en Farmacología superó el millar. El porcentaje de suspensos fue de 33.9 ± 2.70 y el de no presentados de 31.6 ± 6.80 . El Dr. Brugger Aubán se trasladó en 1979 a la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, siendo

sucedido por el Dr. Alfonso Velasco Martín procedente de la Universidad de Córdoba, nombrado en virtud de Concurso de Traslado; la labor docente e investigadora del Dr. Velasco Martín se recoge en una publicación de la Revista "Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid" realizada con motivo de su vigésimo quinto aniversario de su toma de posesión como Catedrático de Farmacología de la Universidad Española¹³.

13. RESUMEN

Se revisa la Historia de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid durante el periodo comprendido entre 1851-1979. Se han revisado los expedientes de los catedráticos y profesores encargados de cátedra y legajos de calificaciones del Archivo Histórico Universitario de Valladolid, Libros de Actas de las Juntas de Facultad y de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Durante el periodo comprendido entre 1906 y 1979 ocuparon la cátedra los Doctores: Abad (1906-1931), Belloch (1931-1934), Pérez-Cirera (1936), Ferrández (1936-1949), Armijo (1949-1963), Balmaseda (1963-1964), García de Jalón (1964-1971), Serrano (1971-1972), Sánchez-García (1972-1975), García García (1975-1976), Moratinos (1976-1977) y Brugger (1977-1979). El Dr. Armijo comenzó la labor investigadora y dignificó la docencia, el Dr. García de Jalón dotó al Departamento de medios materiales y publicó en revistas internacionales de gran prestigio y los Doctores Sánchez y García llevaron a su cenit la investigación farmacológica vallisoletana. El periodo comprendido entre 1931-1936 fue de gran inestabilidad y decadencia en Farmacología debido a la inestabilidad política de la II República Española y a la falta de dedicación del profesorado; otro periodo de inestabilidad y decadencia fue el comprendido entre 1976-1979 debido quizás al cierre de la Facultad y la falta de dedicación y motivación del alumnado y de cierto sector del profesorado.

BIBLIOGRAFÍA

- Almuina, C., Martín-González, J.J.: La Universidad de Valladolid: Historia y Patrimonio, 2a Edición. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Editorial, Valladolid, 1986
- Zapatero, E.: Historia de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, Editorial Sever Cuesta, Valladolid, 1950
- Aguado, P.: Historia de la Facultad de Medicina de Valladolid (1857-1939), Valladolid, Tesis Doctoral dirigida por el Prof. Riera Palmero, 1981
- Rojo, A., Riera, J. (Coordinadores): Cien años de Medicina Vallisoletana (1889-1989), Gráficas Andrés Martín S.A. Valladolid, 1989
- García del Carrizo, Ma.G.: Historia de la Facultad de Medicina de Madrid (1843-1931). Tesis Doctoral dirigida por el Prof. Lain Entralgo, Madrid, 1963
- Velasco, A., Gómez-Muñoz, Ma.A., Pérez-Accino, C.Ma.: Historia de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Periodo 1906-1979, Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, 1998, 36: 125-138
- Esplugues, J.: El Profesor Vicente Belloch Montesinos, Actualidad en Farmacología y Terapéutica, 2003, 1 (3): 146-148
- Hernando, T., Méndez, R., Cirera, P.: The lack of sodium in the diet produces hypertrophy of the adrenal cortex, XVI Int. Physiol. Congr., 1934, 85
- Giral, F.: Ciencia Española en el exilio (1939-1989). El exilio de científicos españoles, Anthropos, Barcelona, 1994
- Méndez, R.: Caminos inversos. Vivencias de ciencia y guerra, Fondo de Cultura Económica, México D.F. 1987
- Valdecasas, F.J.: History of Highlights of Spanish Pharmacology, Ann. Rev. Pharmacol., 1975, 15: 453-463
- García de Jalón, P.D., Moratinos, J.P., Serrano, J.S.: Experimentally induced automatism in rat isolated ventricle, Brit. J. Pharmacol., 1972, 46: 167-169
- Velasco, A.: Veinticinco años como Catedrático de Farmacología (1976-2001). Algunas reflexiones. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, 2001, 39: 133-150



XXXVII PREMIO FUNDACIÓN URIACH 1838 DE HISTORIA DE LA MEDICINA

En su deseo de impulsar los estudios sobre el pasado de las Ciencias Médicas, la Fundación Uriach 1838 tiene instituido un Premio anual de ámbito internacional, el cual será adjudicado al mejor estudio que a juicio de un Jurado designado al efecto, investigue y analice un tema de Historia de las Ciencias de la Salud.

Su concesión se adaptará a las siguientes

BASES

1. El XXXVII Premio Fundación Uriach de Historia de la Medicina correspondiente a 2006, está dotado con 1.500 euros, pudiendo optar a él los historiadores de cualquier país.
2. Las monografías que opten al Premio deberán ser originales e inéditas, no siendo aceptadas aquellas que en el momento de la adjudicación hayan sido publicadas total o parcialmente, así como tampoco las presentadas a otros concursos.
3. Los trabajos que se presenten deberán estar escritos mediante programa Word, con un máximo de 70.000 caracteres, incluyendo espacios y bibliografía o referencias documentales, además de iconografía complementaria.
4. Los originales, una copia impresa a doble espacio y un disquete, redactados en lengua castellana, serán remitidos a esta Fundación hasta el día 15 de octubre de 2006 bajo el sistema de lema y plica, sin firma del autor o autores, cuya identificación (no deducible a través de las notas bibliográficas), domicilio y teléfono o correo electrónico, deberá figurar en un sobre cerrado a su vez identificado con el mismo lema del trabajo original.
5. El XXXVII Premio Fundación Uriach de Historia de la Medicina será otorgado por un Jurado cuyo fallo, inapelable, se hará público durante el mes de enero de 2007, pudiéndose otorgar un accésit dotado con 500 euros en el caso que el Jurado así lo determinase.
6. La, o las monografías premiadas quedarán propiedad de la Fundación Uriach 1838 la cual, previa la recomendación del Jurado, podrá publicarlas en la revista *Medicina e Historia*, en cuyo caso pedirá a los autores las correcciones oportunas con el fin de adaptar el texto a las características de dicha publicación.
7. Tras la adjudicación del Premio, el secretario del Jurado procederá a la apertura de la plica correspondiente al ganador y, en su caso, a la del accésit, procediendo a la destrucción de los originales y plicas no premiados.
8. La participación en el presente concurso implica la aceptación total de las Bases de esta convocatoria.

Palau-solità i Plegamans, enero de 2006



FUNDACIÓN URIACH 1838

Josep Laporte y Salas (1922-2005) y el inicio de la farmacología clínica española

Josep-Eladi Baños

Para los miembros más jóvenes de la SEF que residen fuera de Cataluña, es muy probable que Josep Laporte sea prácticamente desconocido. Para sus compañeros catalanes, su figura se asocia más a la de un político que a la de un farmacólogo.

Es lógico que sea así, pues Laporte desapareció de los escenarios farmacológicos hace treinta años cuando accedió al rectorado de la Universitat Autònoma de Barcelona. Pero él nunca olvidó la disciplina en que se formó y, por ejemplo, no dudó en escribir la presentación de un manual de farmacología clínica que publicamos en 2002. Tuve ocasión de saludarle de nuevo con motivo de la inauguración de un seminario sobre el empleo del catalán como lengua de comunicación científica organizado por el *Institut d'Estudis Catalans*, que Laporte presidía, y la *Deutschen Katalanistenverbands e.V.*, celebrado en Barcelona el mes de junio de 2003. Estas dos anécdotas ilustran sobre algunas de las cosas que más le interesaron durante su vida: la investigación científica y el catalanismo cultural y político. No debe olvidarse su dedicación a la Universidad, pues Laporte contribuyó a desarrollar el sistema universitario público catalán hasta dotarle de la extensión que tiene en la actualidad.

LA FIGURA DE JOSEP LAPORTE

Josep Laporte y Salas nació en Reus el 18 de marzo de 1922 y a los 12 años su familia se trasladó a Barcelona por motivos de trabajo de su padre. Este hecho no le impidió seguir vinculado a su ciudad natal durante toda su vida. En Barcelona estudió el Bachillerato en el Institut Tècnic Eulalia, un centro con una orientación docente moderna basada en el método Montessori. Estudió en la Facultad de Medicina de Barcelona donde se licenció (1939-1945). Tras su graduación se interesó por la endocrinología y se formó en el servicio de Pedro-Pons con Boi Danés y César Pérez-Vitoria, este último discípulo de Gregorio Marañón. Con ellos Lapor-

te aprendió a realizar metabolismos basales, así como las características generales de la visita médica, pues su formación en este área era reducida por la ausencia de prácticas durante la licenciatura que acababa de cursar. Después decidió orientarse a la investigación y realizar la tesis doctoral. Un conocido suyo, Antoni Oriol Anguera, le presentó a Francisco García-Valdecasas, entonces joven catedrático de farmacología, que para entonces ya tenía un grupo de investigación que funcionaba bien a pesar de las penurias de la época. Laporte fue aceptado y a finales de 1947 inició la tesis doctoral bajo su dirección. La finalizó diez años después con el título de «Interrelaciones farmacodinámicas de la hormona tiroidea». Fue una tesis brillante por la que se le concedió el premio extraordinario en 1957 y recibió el premio Marañón concedido por la Academia Médico-Quirúrgica de Madrid. Su dedicación a la investigación la compatibilizó con su tarea asistencial a la endocrinología y llegó a ser jefe del dispensario de esta especialidad en la cátedra de Juan Gibert Queraltó, profesor suyo en el último año de carrera. Más adelante obtuvo por oposición una plaza del Instituto de Investigaciones Médicas de la Diputación de Barcelona, que venía a ser la continuidad del ilustre *Institut de Fisiologia* fundado por August Pi Sunyer unas décadas antes. En 1950 abandonó la práctica clínica y pasó a director de investigación de los Laboratorios Dr. Esteve donde realizó una importante labor en el descubrimiento de nuevos fármacos colaborando con su fundador, Antoni Esteve Subirana.

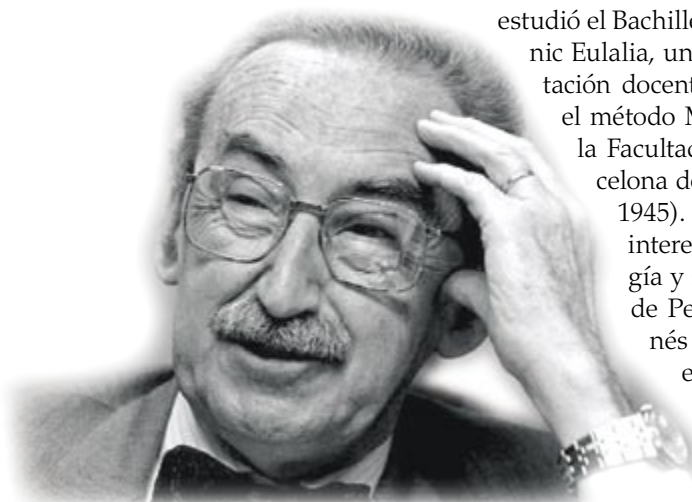
En la Cátedra de Farmacología de la Universidad de Barcelona, Laporte coincidió con José Antonio Salvá Miquel con quien trabajó durante largo tiempo y con el que volvió a encontrarse en la Universitat Autònoma de Barcelona tiempo después. En aquellos años también formaban parte de la cátedra Josep Maria Massons y Pere Puig Musset. Más tarde llegarían Eduardo Cuenca, Máximo Bartolomé, Xavier Forn y Francesc Jané, entre otros.

Josep-Eladi Baños

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra

Agradecimientos

El autor desea agradecer a Félix Bosch, Sergi Erill y Josep Antoni Saló la revisión del manuscrito y las sugerencias que han ayudado a mejorarlo.



Durante su vida universitaria sus principales intereses estuvieron en el campo de la farmacología vegetativa, la endocrinología, la hemostasia, las drogas de abuso y de la farmacología clínica, especialmente en lo referente a los efectos indeseables de los medicamentos.

En los años siguientes Laporte completó su formación con dos estancias en centros extranjeros, primero en el departamento de Farmacología de la Universidad de Oxford (1962) con el profesor Paton y más tarde en el *Instituto di Recherche Farmacologica Mario Negri* de Milán (1966) con el profesor Silvio Garattini. Entre 1960 y 1967 fue profesor adjunto de farmacología en la Universitat de Barcelona hasta su nombramiento como catedrático en la Universidad de Cádiz (1967) cuando Salvá, que había ganado esta cátedra en 1965, la dejó vacante para trasladarse a Valencia. Más adelante, con la partida de Salvá para ocupar la cátedra de la recién creada Universitat Autònoma de Barcelona, Laporte pidió el traslado a Valencia y se incorporó en el mes de enero de 1970. Permaneció poco tiempo, porque el 1 de agosto del mismo año tomaba posesión como el primer catedrático español de Farmacología clínica.

Durante su vida universitaria sus principales intereses estuvieron en el campo de la farmacología vegetativa, la endocrinología, la hemostasia, las drogas de abuso y de la farmacología clínica, especialmente en lo referente a los efectos indeseables de los medicamentos. En 1970 fue elegido presidente de la *Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears*, una importante institución biomédica catalana que en la actualidad cuenta con más de veinte mil miembros de las profesiones sanitarias. Durante su mandato estimuló la publicación del *Vocabulari mèdic* (1973), una importante obra destinada a la normalización del empleo del catalán en las ciencias médicas y a la recuperación del espíritu de *Diccionari de Medicina* de Manuel Corachán que vio la luz en 1936 y que nunca más se reeditaría. En 1976 fue elegido rector de la Universitat Autònoma de Barcelona, cargo que abandonó para presentarse a las primeras elecciones al Parlament de Catalunya en 1980. Fue escogido parlamentario e inició una vida política que ya no abandonaría, a pesar de que intentó volver a la Universidad en diversas ocasiones. Sus responsabilidades políticas no le alejaron del todo del mundo académico y en 1993 fue nombrado presidente de la Real Academia de Medicina de Catalunya (1993-2002) donde había sido académico numerario desde 1978.

Tras su elección como parlamentario, Laporte fue nombrado consejero de Sanidad y Seguridad Social (1980-1988) en el primer gobierno de la Generalitat de Catalunya. Laporte fue el principal responsable del desarrollo del modelo sanitario catalán que incluía una profunda reforma de la asistencia primaria, un concepto de salud basado en la prevención y en el desarrollo de los hospitales comarcales. Más tarde pasó a dirigir el Departamento de Enseñanza (1988-1992),

donde afrontó con éxito la delicada tarea de hacer compatible el sistema público de educación con la tradicional importancia de los centros privados en Cataluña. Además, amplió de forma notable el sistema universitario público con la creación de las universidades de Girona, Lleida, Pompeu Fabra y Rovira Virgili. Al dejar el Departamento de Enseñanza, fue nombrado Comisario de Universidades e Investigación (1992-1995). Desde este cargo, contribuyó a la creación de la prestigiosa Universitat Oberta de Catalunya en 1994, mostrando una visión clarividente sobre la importancia de la formación universitaria a distancia, y del empleo de las nuevas tecnologías de la información, que entonces empezaban a estar disponibles. Cuando dejó este cargo pasó a presidir la Fundación de Gestión del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau hasta el año 2002. En este tiempo colaboró en el diseño del nuevo centro que poco a poco está sustituyendo a la magnífica obra modernista de Domènech y Muntaner. Abandonó la Fundación tras ser elegido presidente del Institut d'Estudis Catalans, la institución científica catalana de más prestigio y mayor tradición histórica, fundada por Prat de la Riba a principios del siglo XX. Laporte había sido elegido miembro adjunto del *Institut d'Estudis Catalans* en 1978 y numerario en 1980 dentro de la Sección de Ciencias Biológicas.

El 16 de febrero de 2005, Laporte asistía a la presentación de un informe sobre el cambio climático en Cataluña, que se celebraba en el Palau de la Generalitat. En el transcurso del acto, se sintió súbitamente indispuerto a causa de una crisis isquémica cardíaca. Fue rápidamente trasladado al Hospital Clínic de Barcelona, donde falleció horas después.

NACIMIENTO, MUERTE Y RESURRECCIÓN DE LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA ESPAÑOLA: LA CONTRIBUCIÓN DE LAPORTE

Como en tantas otras cosas de la farmacología española, cabe atribuir a Teófilo Hernando el mérito de ser el primer académico preocupado por el desarrollo de la farmacología clínica, aunque él la llamaba entonces Terapéutica clínica. Ya en 1912, al ser nombrado catedrático de Farmacología en la Universidad de Madrid, abogó por que la tradicional "Terapéutica, materia médica y arte de recetar" que se impartía en el tercer año de la licenciatura de Medicina se escindiera en una Farmacología experimental con la Terapéutica general impartida en ese año, mientras que debía crearse una Terapéutica clínica que se incluiría en el último. Hernando se enfrentó a un argumento aún utilizado hoy por los profesores de algunas facultades de Medicina: la enseñanza de la Terapéuti-

ca clínica incumbe a los profesores de las clínicas médicas y quirúrgicas. Con la clarividencia que le caracterizaba, Hernando escribía en 1918 y después en 1930:

“Se dirá que en las clínicas médicas se estudian también los tratamientos, pero, sin que constituya una crítica para estos profesores, la verdad es que exponen con gran minucia todo cuanto se relaciona con la etiopatogenia y aún la anatomía patológica de las enfermedades. En el arte del diagnóstico no olvidan el más pequeño detalle; en cambio, salvo algunas excepciones, cuando llegan al tratamiento suelen limitarse a decir: A este enfermo, digital, yoduros (entonces muy empleados), codeína, un hipnótico... dejando al interno últimamente llegado que prescriba una fórmula que ya suele ser tradicional en cada clínica y pronto aprende el personal adscrito a la misma”.

Sus palabras coincidían substancialmente con las incluidas en el famoso informe de la OMS publicado en 1970 y que fue el inicio del reconocimiento de la farmacología clínica como disciplina independiente. Hernando no podía ser acusado de hablar sin fundamento, pues él mismo era un excelente clínico que siguió practicando como gastroenterólogo hasta avanzada edad. Finalmente, su persistencia se vio recompensada con la publicación de una Real Orden que disponía que la asignatura de Terapéutica llevara aneja una clínica. En 1920, Hernando ya disponía de nueve camas adscritas a su cátedra y dedicadas a la enseñanza y la investigación. Sin remuneración adicional, empezó la enseñanza de las dos farmacologías con la colaboración de Gamero, Crespo, Alday y Gutiérrez Arrese. En los años siguientes, los pacientes hospitalizados y los ambulatorios eran seguidos de cerca para observar los efectos de los tratamientos y emplearlos como elemento docente con los estudiantes. Más tarde se creó un pequeño laboratorio experimental, con lo que se realizaban a la vez estudios en animales y observaciones en pacientes.

Como tantas otras cosas, todo se interrumpió con el inicio de la Guerra Civil. Al acabar ésta, Hernando fue desposeído de su cátedra y sólo se le repuso el día mismo de su jubilación. La publicación del Plan Ibáñez Martín en 1944 supuso la anulación de los avances obtenidos y la vuelta a una asignatura única de Terapéutica en tercer curso. Pero la semilla ya estaba sembrada y los discípulos de Hernando conservaron su deseo de explicar tanto la farmacología experimental como la clínica, como Muñoz Fernández en Granada, Sánchez de la Cuesta en Sevilla o Velázquez en Madrid. Uno de ellos, tiene mucho que ver con la historia que contamos en este artículo: Francisco

García-Valdecasas, nombrado catedrático de Farmacología de la Universidad de Barcelona en 1940, cuando sólo tenía 30 años.

García-Valdecasas ha sido recordado ya en esta revista y no se insistirá demasiado en su perfil biográfico. Fue discípulo de Hernando y también de Juan Negrín, el catedrático de fisiología que creó un excelente laboratorio de investigación en el que formaron, entre otros, su hermano José María García-Valdecasas (más tarde exiliado a México), Francisco Grande Covián o Severo Ochoa. García-Valdecasas siempre consideró a ambos como sus maestros, incluso en tiempos en que el nombre de Negrín estaba prohibido en cualquier manifestación pública. Su llegada a Barcelona le permitió desplegar una gran actividad que llevó a importantes resultados científicos y a la formación de docentes que en los años siguientes ocuparían cátedras en muchas universidades españolas. Como ya se ha comentado, García-Valdecasas aceptó a Laporte para realizar la tesis doctoral en 1947, mientras éste estaba realizando actividad asistencial en el ámbito de la endocrinología, dedicación en que persistiría varios años. No era pues de extrañar que cuando García-Valdecasas decidió organizar un curso anual con el título de “Terapéutica aplicada” (Figura 1), Laporte se sumara con interés a la iniciativa.

La publicación del Plan Ibáñez Martín en 1944 supuso la anulación de los avances obtenidos y la vuelta a una asignatura única de Terapéutica en tercer curso.

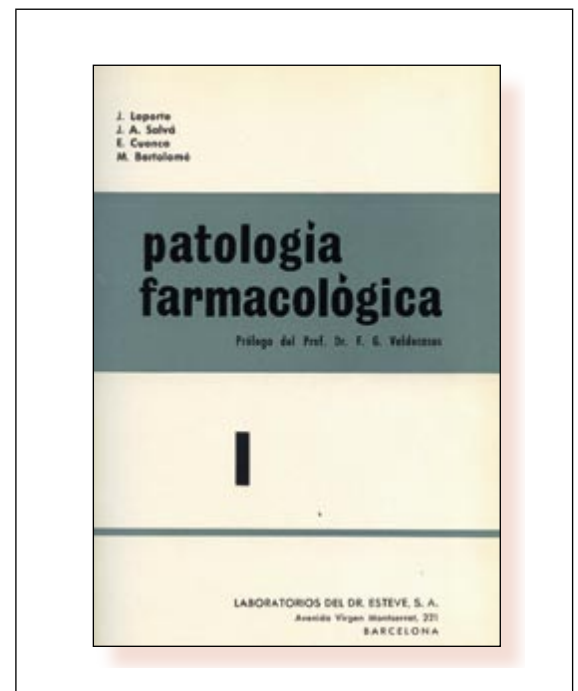


Figura 1 | Portada del primer volumen de Patología farmacológica, la obra que recogió algunas de las lecciones del curso de doctorado Terapéutica aplicada, impartido durante el curso 1963-1964.

la Terapéutica y Farmacología clínica en el plan de estudios de la Universitat Autònoma de Barcelona.

El interés de Laporte por la farmacología clínica se extendería en los años siguientes. Debe recordarse en este aspecto el papel de José Antonio Salvá Miquel, a quien Laporte encontró a su llegada a la cátedra de Farmacología. Salvá fue un elemento clave en las actividades que se desarrollaban en la cátedra y siempre tuvo interés en la farmacología clínica, aunque su dedicación a esta disciplina haya pasado más desapercibida. Salvá ejerció durante años como dermatólogo y tenía una buena formación clínica que combinaba con una licenciatura en Farmacia. Desde el principio colaboró en las actividades de farmacología clínica y fue autor, junto a Laporte, de dos importantes obras, la "Patología farmacológica" ya citada y "Bases farmacológicas de la terapéutica" (1969). Esta última contenía aportaciones de muchos de los profesores de la cátedra de García-Valdecasas e incluía temas completamente novedosos para la farmacología del momento, como los ensayos clínicos o las reacciones adversas (Figura 2). Fue un libro que se reimprimió durante muchos años mostrando su interés y que se ha convertido en un clásico de la disciplina en España.

La relación entre Salvá y Laporte continuó una vez ambos iniciaron el periplo típico de los catedráticos de aquellos años por las llamadas "universidades de provincias".

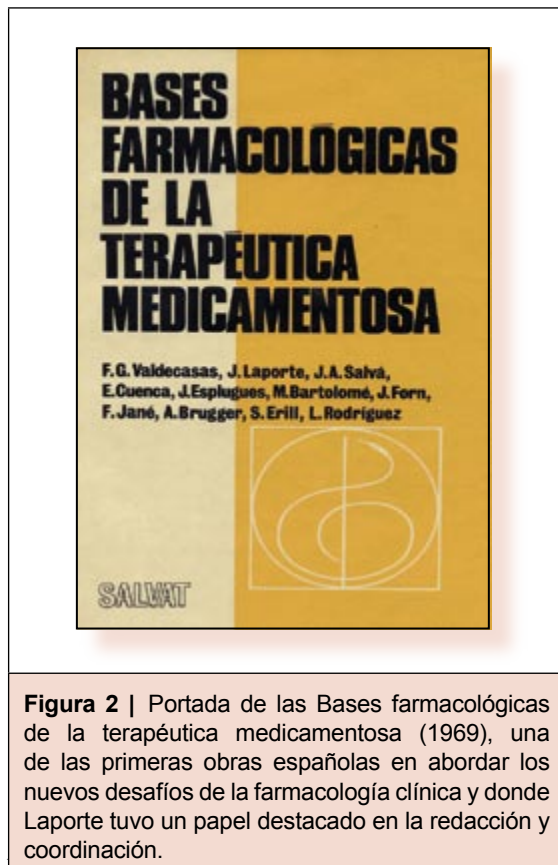


Figura 2 | Portada de las Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa (1969), una de las primeras obras españolas en abordar los nuevos desafíos de la farmacología clínica y donde Laporte tuvo un papel destacado en la redacción y coordinación.

dráticos de aquellos años por las llamadas "universidades de provincias". Por decisión de García-Valdecasas, Salvá debía ser el primero en iniciarlo y Laporte el segundo. Salvá fue catedrático en Cádiz y Valencia hasta volver a Barcelona en la recién creada Universitat Autònoma. Laporte fue ocupando las vacantes dejadas por Salvá hasta volver a Barcelona también a la Autònoma para ocupar una nueva cátedra. En esta última empezaría una época de convivencia que duraría años. Siguiendo el modelo de Hernando, Salvá propuso que la docencia de la farmacología se dividiera en una asignatura de Farmacología experimental en tercer curso y otra de Terapéutica y Farmacología clínica en sexto. Él ocupó la primera y Laporte llegó para la segunda. Ambos catedráticos, sin embargo, compartían el mismo espacio físico con sus colaboradores en un prefabricado situado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, centro que albergó inicialmente la Facultad de Medicina hasta su traslado al campus de Bellaterra en 1979. Pero para entonces, ninguno de los dos estaba dedicado ya a la actividad académica. Salvá había sido nombrado delegado provincial de Sanidad y Laporte ya era rector. El año siguiente fue importante para ambos. Salvá ocupó la cátedra de farmacología en la Universidad de Barcelona, vacante por la jubilación de García-Valdecasas con lo que volvía a la Facultad de Medicina que había dejado quince años antes para desplazarse a Cádiz. Laporte fue elegido miembro del Parlament catalán y nombrado consejero de Sanidad. En 1988 Salvá se jubiló y fue nombrado profesor emérito; cuatro años más tarde Laporte dejaba la consejería de Educación para ser nombrado Comisionado de Universidades e Investigación.

En los apenas seis años (1970-1976) en que Laporte ejerció de catedrático de farmacología clínica, desplegó una notable actividad para consolidar la nueva especialidad a través de cursos específicos en el doctorado, como el de Avances en Terapéutica que se acompañaba de la publicación de las lecciones dictadas anualmente. En este período quizá su aportación más importante fue la creación de un grupo de jóvenes farmacólogos interesados por la disciplina y que contribuyeron más tarde a su consolidación primero en Cataluña y luego en España. En primer lugar debe recordarse a Sergi Erill que se había especializado en farmacología clínica en Ann Arbor y que fue catedrático en la Universidad del País Vasco y en la de Granada, que abandonó para dirigir la Fundación Dr. Antonio Esteve. En segundo, a Patricio du Souich (catedrático en Montreal), Joan Ramon Laporte (catedrático en la Universitat Autònoma de Barcelona) y Jordi Camí (catedrático en la Universitat Pompeu Fabra). Este último dirigió el primer servicio de farmacología clínica en un hospital ca-

talán en 1979 y uno de los pocos que existían en aquellos años tras el de Jesús Flórez en el Hospital Marqués de Valdecilla. Algunos años después, se crearon servicios de farmacología clínica en los hospitales públicos catalanes más importantes como en el de Santa Creu i Sant Pau (Francesc Jané), Vall d'Hebron (Joan Ramon Laporte), Germans Trias (Pau Salvá) y Clínic (José Antonio Salvá). Poco a poco se recuperaba el viejo sueño de Hernando de disponer de farmacólogos clínicos en el ámbito hospitalario. Lo que sucedió a continuación ya es de todos conocido.

Una de las últimas publicaciones científicas de Josep Laporte fue "Una reflexión sobre la salud", el texto de la lección magistral impartida el 3 de mayo de 2003 con motivo de la investidura como Doctor Honoris Causa por la Universitat Oberta de Catalunya. Sirvan las últimas palabras de su alocución como homenaje postrero a quien dedi-

có toda su vida a hacer posible la mejoría en las condiciones sanitarias y educativas, desde la universidad primero y diversas instancias públicas después:

"No sé si esta reflexión les será de mucha utilidad. De forma breve, he deseado explicar el progreso científico en términos de salud y, en particular, la mejoría en el nivel de educación y los aspectos socioeconómicos que son esenciales para permanecer sanos durante una vida larga. Si deseamos disfrutar de esta preciada posesión que es la salud por muchos años, debemos tener en cuenta que depende en gran parte de nuestras propias acciones. La salud es una preocupación de cada uno y como he dicho, por encima de todo, de nosotros mismos."

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo. Josep Laporte i Salas. Curriculum vitae. www.iecat.net/FotosLaporte/CV.pdf. Consultado el 26 de marzo de 2006.
2. Baños JE, Farré M. Principios de Farmacología clínica. Barcelona: Masson, 2002.
3. Daufí L. Entrevista al doctor Josep Laporte i Salas feta al seu despatx de l'Institut d'Estudis Catalans, carrer del Carne 47, el dia 19 de gener de 2005. Memòria de la professió. Consell de Col·legis de Metges de Catalunya.
4. García-Valdecasas F, Laporte J, Salvá JA, Cuenca E, Espulgues J, Bartolomé M, Forn J, Jané F, Brugger A, Erill S, Rodríguez L. Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa. Barcelona: Salvat, 1969.
5. García-Valdecasas F. History and highlights of Spanish pharmacology. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1975; 15:435-461.
6. Hernando Ortega T. La iniciación de la farmacología clínica en España (Estado actual). *Actas del Primer Simposio Internacional de Farmacología y Terapéutica Clínicas*. Madrid: Instituto Nacional de Previsión, 1977; 21-26.
7. Laporte J, Salvá JA, Cuenca E, Bartolomé M. *Patología farmacológica*. 2 vols. Barcelona: Laboratorios del Dr. Esteve, 1963.
8. Laporte J. Passat, present i futur de la farmacologia. Discurs llegit per l'Acadèmic electe Prof. Josep Laporte i Salas el dia 21 de maig de 1978. Discurso de contestación del Académico Numerario Prof. Francisco García-Valdecasas. Barcelona: Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 1978.
9. Laporte J. A reflection on health. www.uoc.edu/dt/20195/index.html. Consultado el 26 de marzo de 2006.
10. Trias X. Josep Laporte, la referencia de la buena política. *El País*, 17 de febrero de 2005.



"Las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio".

(GREGORIO MARAÑÓN)



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)

Desorden neurológico

Con la tutela del profesor Luis Gandía Juan, la joven becaria doña Ana Isabel Sánchez García estudia las corrientes nicotínicas mediadas por receptores nicotínicos de cerebro humano, expresados en ovocitos de *Xenopus laevi*. En el Seminario de Datos que cada lunes imparte un becario de nuestro Instituto Teófilo Hernando, Anabel (que así la llamamos los amigos) dijo que pretendía estudiar los efectos de nuevos moduladores alotéricos nicotínicos sobre las citadas corrientes, ya que podrían tener interés terapéutico en ciertos desórdenes neurológicos como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson.

Tomé nota en mi cuaderno de la palabra desórdenes y me fui derecho al DRAE (Diccionario de la Real Academia Española, edición vigésimo segunda de 2001). En la palabra desorden venían las siguientes acepciones: 1) confusión y alteración del orden; 2) perturbación del orden y disciplina

de un grupo, de una reunión, de una comunidad de personas; 3) disturbio que altera la tranquilidad pública; 4) exceso o abuso.

Asumí que, como hacen tantos otros profesionales biológico-médicos, el término desorden neurológico sería una traducción literal del término inglés "neurological disorder". En inglés, como en español, "disorder" significa falta de orden. Pero también tiene una acepción médica: un estado anormal físico o mental (Webster). Es decir, una enfermedad.

Pongamos pues, los términos en orden. La esquizofrenia es una enfermedad neuropsiquiátrica, y no un desorden neurológico. Para desorden bastante tenemos con el azote del anglicismo innecesario, antiestético y estéril, que no nos deja decir lo que queremos.

Antonio García García

Focus

En el último número de AFT (Vol. 4, Nº 1, marzo de 2006, p. 66), en la sección "La SEF informa" se anuncia la celebración en Vitoria, entre los días 8 y 13 de mayo, del "Curso Avanzado sobre receptores para neurotransmisores: Focus: receptores de dopamina".

Noté enseguida que algo chirriaba en el título del curso: la palabra latina focus, que no aparece ni en el DRAE ni en el María Moliner, dos buenas referencias del uso correcto del español. Colegí que los profesores Jesús A. García Sevilla (Universidad de las Islas Baleares) y Ángel Pazos (Universidad de Cantabria), que organizan este magnífico

e itinerante curso en distintas ciudades españolas (la de Vitoria es la edición número dieciséis), recurrieron a la palabra inglesa focus para indicar que en esta edición, el curso haría énfasis, o resaltaría las propiedades neuroquímicas y neurofarmacológicas de los receptores dopaminérgicos.

En el "Webster" la palabra inglesa focus (que no española) tiene las acepciones equivalentes a nuestro español foco, es decir, un punto donde convergen o divergen ondas luminosas, sonoras o caloríficas, entre otras muchas acepciones similares. Pero además, la palabra inglesa focus (que no española) tiene el significado siguiente: "un centro

de actividad, atracción o atención". Los ingleses si pueden decir "Focus": dopamine receptors". Nosotros tendremos que conformarnos con "Énfasis: receptores dopaminérgicos".

Si el enfoque (DRAE: "dirigir la atención o el interés hacia un asunto o problema desde unos supuestos previos, para tratar de resolverlos acertadamente") del curso de los profesores García Sevilla y Pazos no ha cambiado desde que yo asistí a su edición mallorquina hace ya bastantes años, se trata de analizar aspectos generales, matemáticos y biológico-moleculares de la interacción cinética

fármaco-receptor. Luego se presta más atención a un grupo determinado de receptores, haciendo énfasis en sus propiedades más variopintas. Sería más bonito y preciso decir: "Énfasis: receptores dopaminérgicos". Por si énfasis fuera una palabra que hiere alguna sensibilidad (a mí me gusta) pueden utilizarse otras equivalentes: acentuar, destacar, resaltar: Nuestra lengua es rica ¿verdad? No necesitamos (casi nunca) el anglicismo perezhoso y vano. Pero si alguna vez lo necesitamos, sea bienvenido.

Antonio García García

Aceite de ricino: ¿procede de una planta o de un animal?

El **Profesor Federico Gago** (Universidad de Alcalá de Henares) nos envía la carta siguiente, sobre el interesante tema del anglicismo innecesario.

Querido Antonio: Espero que sigas bien, al menos tanto como la última vez que te vi en persona o como luces en "La Taberna del Puerto", saldando generosamente el duelo 'impreso vs. imprimido' ante una apetitosa paella marinera...

Ya sabes que cuentas con mi admiración por todas esas "batallas casi infructuosas" que libras con esa caballerosidad que te caracteriza y que no creo que caigan en saco roto. No voy a entrar en lo de "disposition" o en otros tantos anglicismos que abundan en nuestro lenguaje, tanto científico como coloquial, pero sí quiero llamar tu atención sobre una incorrección grave que casi siempre pasa desapercibida. En la página 39 del número de Marzo de la siempre interesante AFT leo

con sorpresa que una farmacóloga, alcaláina, se refiere a un excipiente al que denomina "aceite de castor". ¡Pobres castores! Como sabes, en inglés "castor" es "beaver" y el término "castor-oil" hace referencia al aceite de la "castor-oil plant", que todos los farmacólogos (y algunos boticarios de a pie, como yo) identificarían rápidamente con el 'Ricinus communis'. En efecto, el "castor oil" no es sino el famoso aceite de ricino. Quizás tú, con tu proverbial gentileza, quieras hacer llegar esta humilde rectificación (un ejemplo más de "falsos amigos" entre lenguas) a esta revista y a la propia interesada.

Un fuerte abrazo

Federico

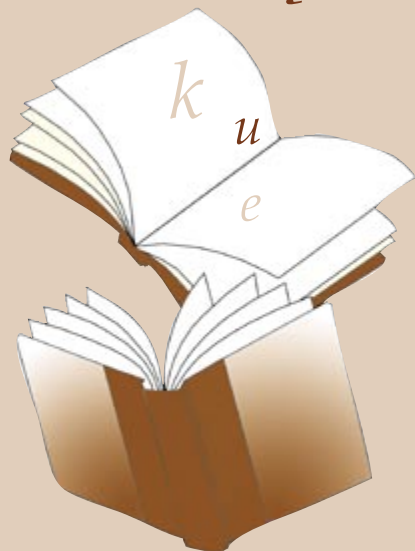
Diccionario de términos farmacológicos y médicos

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

p v b k z
t ñ i y
s e r u
d l i c
p a r q
z m n
f z h



La feria del libro y la CIENCIA

Recogemos en esta sección, una selección de las novedades editoriales.

Pilar Trigueros Alarcón
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Comunicación
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
c.e.: pilar.trigueros@uam.es

La ciencia, protagonista de la Feria del Libro de Madrid

La Ciencia ha sido este año la protagonista de la LXV edición de la Feria del Libro de Madrid, que del 26 de mayo al 11 de junio acogió cerca de 300 actividades que tienen como objetivo favorecer el encuentro entre escritores y lectores y fomentar la lectura.

Durante 17 intensos días, el Parque de El Retiro de Madrid se convirtió en una fiesta de la lectura. Y a ello contribuyen más de las 346 casetas que este año estuvieron en la Feria, ocupadas por 355 expositores. De ellos, 116 son librerías y 182, editores.

La celebración del centenario de la concesión del Nobel a Santiago Ramón y Cajal ha propiciado que este año muchas de las actividades organizadas giran en torno a la Ciencia.

Entre los objetivos de este año está el conocer el estado actual de la ciencia en España y la difusión de todas las personalidades que han desempeñado un papel importante en ese campo dentro y fuera del país.

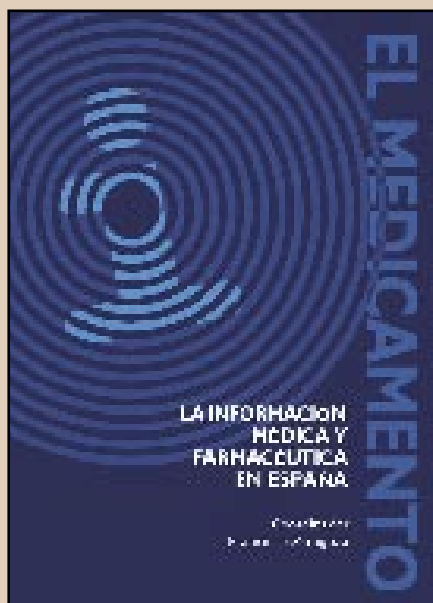
Para ello, reconocidos científicos como Juan Luis Arsuaga, José Luis Sanz, Antonio Rosas, Miguel Ángel Lario, Juan Pérez Mercader y José Luis Fernández participan en el programa 'Conversando con científicos', que acerca la ciencia a todos los públicos.

En la conferencia inaugural "los grandes libros de la ciencia", el académico, Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid y reconocido historiador de la Ciencia, José Manuel Sánchez Ron comentaba "que la mayoría asocia los grandes libros con la literatura y, si acaso, la filosofía o, más raramente, con la historia. Nos han enseñado desde pequeños a reconocer como "grandes libros" a obras como pueden ser el Quijote de Cervantes, Hamlet de Shakespeare, La Divina comedia de Dante, la Iliada o la Odisea de Homero, En busca del tiempo perdido, de Proust, La montaña mágica, de Thomas Mann, Cien años de soledad de García Márquez, El espíritu de las leyes de Montesquieu, La riqueza de las naciones de Adam Smith, la Crítica de la razón pura de Kant o El capital de Marx.

Pero, ¿y la ciencia? ¿No puede presumir esta actividad, única en los humanos, de grandes libros, de obras inmortales que deberíamos conocer?" A esta pregunta contestaba el mismo Sánchez Ron: "En la ciencia también existen ese tipo de libros, grandes obras, a las que también se suele hacer referencia, aunque mucho menos, en los textos generales de historia de la cultura, obras "cuya lectura es", como escribió René Descartes en su Discurso del método, "similar a una conversación mantenida con las gentes más honestas del pasado, que han sido sus autores y, a la vez, una conversación minuciosa en la que nos dan a conocer únicamente lo más selecto de sus pensamientos".

Asimismo, un centenar de fotografías, realizadas por Yann-Arthus Bertrand pueden contemplarse en la exposición 'La tierra vista desde el cielo', que muestran el estado actual de nuestro planeta. La exposición estará hasta el 26 de junio en el Paseo de Carrajes del Retiro.

La información médica y farmacéutica en España



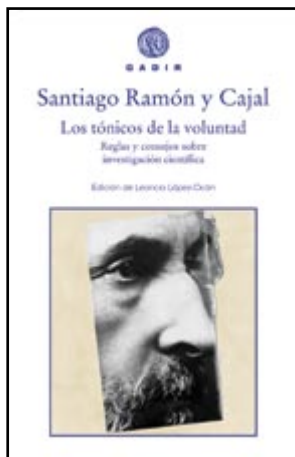
Autor/ Coordinador: Francisco Zaragozá
Editorial: Master Line

Bajo la coordinación del Catedrático de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares, Francisco Zaragozá, los principales centros de Información Médica y Farmacéutica españoles, así como expertos nacionales en este área, se han reunido para elaborar un libro con el que se pretende describir, en líneas generales, la actividad del servicio de información médica y farmacéutica dirigida a profesionales de la salud en España, tanto en el ámbito clínico como en el de la Administración.

El libro consta de dos partes, en la primera se tratan aquellos aspectos comunes a las diferentes entidades (centros de IMF): visión general y común del entorno organizativo y funcional de la IMF.

En una segunda parte cada una de las diferentes entidades, hace una descripción individual de su actividad destacando aspectos propios y diferenciales de sus respectivos marcos institucionales, atendiendo a actividades, orígenes, organización, clientes y procedimientos.

Los tónicos de la voluntad. Reglas y consejos sobre investigación científica



Autor: Santiago Ramón y Cajal

Editorial: Gadir - Colección: Ensayo y Biografía

Reeditada continuamente desde su aparición, en español y en numerosos idiomas, desde el alemán hasta el japonés, *Los tónicos de la voluntad* sigue siendo considerada hoy como una obra indispensable por científicos de todo el mundo. Existen innumerables testimonios de lectores a quienes este libro ha marcado de por vida, desde Juan Negrín hasta Ortega y Gasset, que consideraron estos consejos «luminosos e incomparables».

“*Los tónicos de la voluntad*” es también un texto autobiográfico y una obra polivalente, cuyo interés trasciende con mucho el ámbito de la investigación científica: muchos de sus consejos son de aplicación cotidiana por todos los interesados en la aventura del espíritu humano.

Explorando el mundo. Poesía de la ciencia. Antología

Autor/Coordinador: Miguel García Posada

Editorial: Gadir - Colección: La voz de las cosas

Explorando el mundo, que toma su título de un poema de Pablo Neruda, es una ambiciosa antología, la primera publicada en España, dedicada a ilustrar la relación entre ciencia y poesía entre saber científico y arte poético.

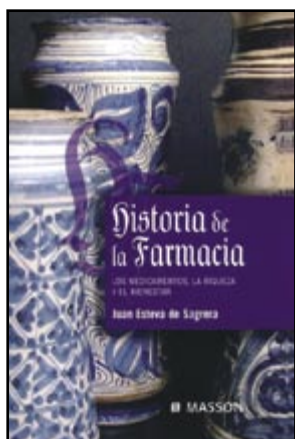
La selección, llevada a cabo por Miguel García-Posada, recoge poemas de Lucrecio a nuestros días, haciendo paradas obligatorias en Dante Alighieri, Francisco de Quevedo, Miguel de Unamuno, Walt Whitman o José Hierro. El canto a las nuevas tecnologías, la fisión del átomo, el psicoanálisis de Sigmund Freud o la fascinación por el ciberespacio tienen cabida en unas páginas que constituyen, en su conjunto, un compendio de la evolución del pensamiento a lo largo de los siglos, y del encuentro entre la cultura científica y la humanística.



Historia de la Farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar

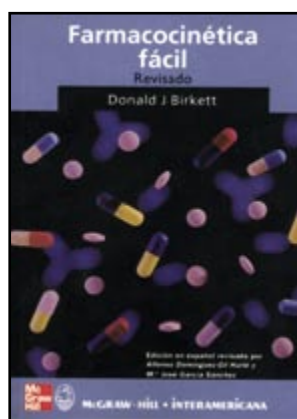
Autor: J. Esteva de Sagrera

Editorial: Masson



El libro consiste en una introducción sobre las relaciones entre el medicamento y su entorno social para a continuación realizar la historia de la farmacia en grandes bloques: La farmacia simbólica; La aurora de la farmacia técnica; La farmacia de la armonía humoral; La farmacia alquímica de la regeneración y purificación; Las novedades renacentistas; La farmacia del Barroco y de la Ilustración; La farmacia del siglo XIX; La farmacia del siglo XX.

Como novedad historiográfica destaca la introducción sobre el medicamento y su entorno porque permite situar la evolución del medicamento y su relación con la sociedad que fomenta o proscribiera su uso. Se tienen en cuenta las influencias científicas, tecnológicas, fisiopatológicas, éticas, económicas y comerciales que influyen en el uso de los medicamentos, así como otras cuestiones como la farmacia en la literatura, la identificación y conservación de las plantas medicinales y las relaciones entre la farmacia oficial y la farmacia popular. Estos serán los ejes directrices de la obra que sitúan al lector para los capítulos que vendrán a continuación. En todo momento se vinculan el medicamento con la concepción de la enfermedad que lo justifica y se hace mención de los profesionales que intervinieron en el uso de los medicamentos, aunque sin hacer una historia de la profesión por juzgar que sería farragoso para el texto.

Farmacocinética fácil

Autor: Birkett, D.

Editorial: McGraw-Hill/Interamericana

Manual de bolsillo con un carácter introductorio a la Farmacocinética. Es muy interesante por su sencillez de contenidos y su orientación clínica práctica. Hace accesible al médico clínico una información generalmente exclusiva de los especialistas en farmacología. Al final de cada capítulo se han incluido preguntas de autoevaluación, con las respuestas correctas al final del libro

1. Aclaramiento. 2. Volumen de distribución. 3. Semivida. 4. Aclaramiento hepático de los fármacos. 5. Biodisponibilidad y efecto de primer paso. 6. Predicción de las interacciones farmacológicas y los efectos de las enfermedades para los fármacos metabolizados. 7. Aclaramiento renal de los fármacos. 8. Unión de los fármacos a proteínas. 9. Farmacocinética no lineal. 10. Determinación de los parámetros farmacocinéticos. 11. Farmacodinamia: relación concentración-efecto. 12. Diseño de los regímenes de dosificación. 13. Monitorización terapéutica de los fármacos.

Fitoterapia. Vademécum de Prescripción. 4ª Edición

Autor/Editor: Bernat Vanaclocha, Salvador Cañigüeral.

Editorial: Masson

Esta edición es el resultado de un cuidadoso trabajo de cuatro años en el que han colaborado más de 20 especialistas. Su principal objetivo es aportar un conocimiento eminentemente práctico que contribuya a racionalizar y modernizar la Fitoterapia, ajustándose a los conceptos científicos actuales y a los requisitos básicos de seguridad, calidad y eficacia.

Es evidente que la Fitoterapia está alcanzando un nuevo e importante lugar en la terapéutica general. Su utilidad clínica está suficientemente demostrada y tiene una gran aceptación de tipo social. La población confía cada vez más en sus posibilidades, se interesa por sus características y solicita su práctica a médicos y farmacéuticos.

Este libro pretende, precisamente, facilitar la utilización de la Fitoterapia al profesional de la salud familiarizado con las plantas medicinales y, al mismo tiempo, posibilitar la comprensión de esta técnica terapéutica a aquellos que se acercan a ella por primera vez.

La parte nuclear del libro se centra en las fichas de las plantas medicinales. Elaboradas con criterios sobre eficacia, calidad y seguridad. Con definiciones y especificaciones de la *Farmacopea Española*. Con comprobaciones clínicas de ensayos de laboratorio y documentación clásica de revisiones y monografías llevadas a cabo por la ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) y la OMS.

*Manual de farmacología. Guía para el uso racional del medicamento*

Autor/Coordinador: López Castellano, A., Moreno Royo, L., Villagrasa Sebastián, V.

Editorial: Elsevier



El objetivo de este libro de texto y de consulta es proporcionar a los farmacéuticos presentes y estudiantes de hoy y futuros farmacéuticos los conocimientos farmacoterapéuticos necesarios para que puedan desarrollar su labor asistencial de una manera eficaz, promoviendo el uso racional del medicamento y la estrecha relación farmacéutico-paciente, aspectos clave de la figura del farmacéutico del S. XXI.

Aborda el estudio de las enfermedades en las que el farmacéutico interviene con mayor frecuencia. Al principio de cada capítulo aparece un índice con la estructura del mismo para facilitar la búsqueda de información. Contempla todos los aspectos de la enfermedad: desde su fisiopatología al tratamiento farmacológico y, como novedad respecto a otras publicaciones, la actuación que el farmacéutico puede ejercer para mejorar la utilización de los medicamentos en la dispensación activa, consulta farmacéutica, seguimiento farmacoterapéutico y educación sanitaria.

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

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

UNA MUTACIÓN EN EL GEN PARA EL TRANSPORTADOR DE GLUTAMATO EAAT2 RESPONSABLE DE UN MAYOR DAÑO NEUROLÓGICO TRAS UN ICTUS

El ictus representa la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en hombres en España, además de constituir la primera causa de discapacidad grave en el adulto, generando una situación devastadora para muchos enfermos y sus familias, así como importantes dificultades sociales y económicas.

Durante un proceso isquémico, la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato se multiplica por ocho en comparación con una situación normal. Aunque el glutamato es un aminoácido que está implicado en la mayoría de las funciones normales del Sistema Nervioso Central (SNC), también puede ser altamente neurotóxico. Un exceso de glutamato en el espacio extracelular induce una sobreactivación de los receptores de glutamato, cuyo resultado es la muerte celular, tanto neuronal como glial (astrocitos, oligodendrocitos y microglia).

Recientemente, un grupo de investigadores de la Universidad Complutense coordinado por M^a Angeles Moro e Ignacio Lisazoain e integrados en la red de investigación neurovascular "GPS.COM" ha publicado en el Journal of Experimental Medicine un artículo donde comunican el descubrimiento de un nuevo polimorfismo en el promotor del gen del transportador de glutamato EAAT2, que se asocia a concentraciones más elevadas de glutamato y mayor deterioro neurológico en aquellos pacientes que sufren un ictus. Igualmente, este polimorfismo podría ayudar a explicar los mecanismos fisiopatológicos de otras patologías como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia o la esclerosis lateral amiotrófica, en las que se ha descrito alteraciones del transportador EAAT2.

Este estudio abre nuevos horizontes en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables del daño neurológico en el ictus y confirma la necesidad de desarrollar los estudios farmacogenéticos que determinen la mayor o menor susceptibilidad de un paciente a sufrir daño neurológico tras un accidente cerebrovascular.

Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando

UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA LA OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2

Un equipo de trabajo dirigido por los Drs. Moscat y Díaz-Meco del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa ha publicado recientemente en la revista Cell Metabolism un trabajo de investigación donde demuestran que la carencia de la proteína señalizadora p62 conduce a la obesidad y a la resistencia a la insulina. Los experimentos fueron llevados a cabo en una línea de ratones transgénicos que carecen del gen que codifica para dicha proteína y que desarrollaron como consecuencia obesidad y resistencia a la insulina. La presencia de p62 es un freno para la capacidad de los adipocitos para desarrollarse, de modo que si su función se exagera se produce una reducción en la actividad adipogénica y si se inhibe se activa la adipogénesis que conduce finalmente a la obesidad.

Esta es una línea de investigación que ocupa a gran número de investigadores de los países desarrollados actualmente ya que estas enfermedades constituyen un grave problema de salud. En los EEUU la aparición de obesidad infantil se ha triplicado en los últimos 30 años y más del 65% de adultos tienen sobrepeso, de los que el 30% son obesos. En nuestro país este también es un problema creciente, ya que España es el segundo país de la Unión Europea con mayor porcentaje de niños obesos o con sobrepeso.

El desarrollo de moduladores de la proteína p62 podría conducir a la obtención de nuevos medicamentos para el tratamiento de la obesidad y patologías asociadas, que acortan la esperanza de vida de aquellas personas que las padecen.

Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando

A LA BUSCA DE NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: LOS RECEPTORES CANNABINOIDES

Como ha ocurrido en otras ocasiones, un remedio de la medicina popular parece poder convertirse en un posible fármaco de la medicina científica. Se conoce desde hace tiempo el alivio que producen los cannabinoides en la enfermedad inflamatoria intestinal y recientemente se ha descubierto una posible razón para este efecto.

La enfermedad inflamatoria intestinal es una

afección crónica que causa inflamación e hinchazón en el tubo digestivo o la pared intestinal; como consecuencia se forman úlceras que sangran. Estas úlceras a su vez, puede causar dolor abdominal, diarrea líquida, sangre en la materia fecal, fatiga, disminución del apetito, pérdida de peso, o fiebre. Comprende dos graves patologías: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU es una inflamación colónica que incluye la mucosa del recto (aunque éste puede estar excepcionalmente libre de enfermedad) y abarca una extensión variable del colon. La EC, en contraste, puede afectar a cualquier área del tracto digestivo.

A principios de los años 90 se descubrieron receptores en el cuerpo humano que se activan por los componentes del cannabis. Esto estimuló una intensa investigación, que aun continúa, con el objetivo de descubrir su función y mecanismos de acción. Hasta el momento se han descrito 2 tipos de receptores cannabinoides, CB1 y CB2, acoplados a proteínas G. El receptor CB1 se localiza principalmente en el sistema nervioso central; el receptor CB2 en el bazo, amígdalas y células del sistema inmunológico. Los cannabinoides están implicados en la regulación de numerosos sistemas celulares; por ejemplo inhiben canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N, L y P/Q y también activan o inhiben corrientes de potasio. El efecto combinado sobre estos dos tipos de canales puede ser la razón de la inhibición que los cannabinoides ejercen sobre la liberación de otros tipos de neurotransmisores. También activan la proteína cinasa C, y la producción de óxido nítrico. Los receptores CB2 parecen tener una mayor importancia en el sistema inmune.

Recientemente, Wright y colaboradores publicaron en la revista *Gastroenterology* (Gastroenterology 2005;129:437-453) un artículo en el que demuestran la implicación de los receptores cannabinoides en la enfermedad inflamatoria intestinal. Eran de sobra conocidos los informes de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que afirman que sus síntomas mejoran cuando consumen cannabis. Wright y colaboradores examinaron muestras de intestino de personas sanas y de pacientes con inflamación intestinal. Hallaron receptores CB1 y CB2 en tejidos del intestino grueso en ambos grupos. Comprobaron sin embargo, que los enfermos presentaban un número mayor de receptores CB2 en el epitelio intestinal y, adicionalmente, que la activación de dicho receptor por los cannabinoides aumentó la curación del tejido. La sobreexpresión del receptor CB2 podría explicarse como un intento del cuerpo de mitigar la inflamación, por lo que la administración de un fármaco que se acople a dichos receptores aumen-

taría el efecto antiinflamatorio.

La potencial utilidad terapéutica de los derivados de cannabinoides interesa a la industria farmacéutica, que investiga la actividad de este tipo de moléculas. Aventis ya prueba en ensayos clínicos en fase III Acomplia®, un antagonista CB1 como tratamiento contra la obesidad y Novartis prueba otro antagonista CB1 con posible utilidad en el tratamiento del dolor crónico. Además Los primeros ensayos clínicos con extractos de cannabis (Cannador®) para la enfermedad de Crohn ya están en marcha en la Universidad de Munich y la compañía GW Pharmaceuticals ha conseguido que se apruebe el uso de Sativex® en Canadá, un extracto de cannabis con la indicación de tratamiento del dolor neurológico de la esclerosis múltiple.

Antonio Miguel García
Instituto Teófilo Hernando

IVABRADINA: LA CORRIENTE MARCAPASOS COMO DIANA TERAPÉUTICA

La reducción de la frecuencia cardiaca es un objetivo prioritario en el tratamiento de la isquemia miocárdica y la angina de pecho crónica estable. En este sentido, la corriente marcapasos, I_{br} , tiene un importante papel en la regulación de la despolarización diastólica en el nodo sinusal y, con ella, de la frecuencia cardiaca.

Fisiológicamente, la estimulación vagal y la simpática son capaces de modular esta corriente iónica desplazando su umbral de activación a través de mecanismos mediados por proteína G y AMPc, tanto en la estimulación β -adrenérgica como en la muscarínica.

Los fármacos más utilizados en el tratamiento de la isquemia miocárdica son los β -bloqueantes, que reducen la frecuencia cardiaca por un efecto indirecto sobre la corriente marcapasos al bloquear la estimulación adrenérgica. Sin embargo, los β -bloqueantes presentan efectos adversos (inotropismo y dromotropismo negativos) que reducen la contractilidad cardiaca y disminuyen su utilidad terapéutica.

En los últimos años se ha investigado la posibilidad de reducir exclusivamente la frecuencia cardiaca mediante la inhibición de la corriente marcapasos. Un fármaco pionero en este aspecto fue la alinidina (derivado de la clonidina) que, si bien reduce la frecuencia cardiaca y causa una favorable redistribución del flujo sanguíneo, no queda libre de los efectos adversos de los β -bloqueantes. Otro grupo con potencial terapéutico es el de las benza-

zepinonas, que incluye a los fármacos zatebradina e ivabradina. La zatebradina, a pesar de un favorable y demostrado perfil antiisquémico, no ha sido desarrollada para uso clínico.

Sin embargo, la EMEA aprobó en octubre pasado la comercialización de la ivabradina (5 y 7,5 mg) como un nuevo fármaco para el tratamiento de la isquemia miocárdica y la angina de pecho estable. Se trata del primer y único inhibidor selectivo y específico de la I_f en el nódulo sinusal que actúa exclusivamente reduciendo la frecuencia cardíaca y carece de efecto en la contractilidad miocárdica o la conductividad intracardiaca. Está indicado para el tratamiento de la angina estable crónica con ritmo sinusal normal en pacientes que no toleran los β -bloqueantes o les están contraindicados.

La eficacia y seguridad del fármaco se han evaluado en estudios clínicos y se han comparado con las del atenolol y el amlodipino. En estos estudios, la administración de ivabradina se asoció con un descenso significativo en los episodios anginosos, proporcionando una cobertura de 24 horas, con su administración 2 veces al día. La eficacia y la seguridad fueron similares a las del atenolol y el amlodipino.

No se ha referido efecto rebote tras la suspensión del tratamiento ni alteraciones del metabolismo glucídico o lipídico. Los efectos adversos más frecuentes notificados son fenómenos visuales luminosos (breves momentos de luminosidad aumentada), bradicardia, bloqueo atrioventricular de primer grado, extrasístoles ventriculares, cefalea, mareos y visión borrosa.

La ivabradina se comercializará con el nombre de Procoralan, de laboratorios Servier (Francia).

Juan Milla
Instituto Teófilo Hernando

EL ARN INTERFERENTE COMO NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA

De todas las innovaciones terapéuticas que frecuentemente abordamos en esta sección, el silenciamiento génico o interferencia por ácidos ribonucleicos ("ARNi") es quizás la más revolucionaria y prometedora. Hay que destacar que se basa en un proceso fisiológico descubierto hace sólo ocho años, pero donde los descubrimientos han sido tan vertiginosos que ya habrá empresas dispuestas a diseñar ensayos clínicos para determinadas enfermedades con fármacos derivados de esta novedad científica.

Sin llegar a ser exhaustivos, podemos decir que la interferencia por ARNi es un complejo mecanismo biológico de naturaleza catalítica que permite controlar la expresión génica de determinadas proteínas, a partir de la interrupción de la traducción del ARN mensajero (ARNm) que codifica para esas proteínas. Este control de la expresión génica lo llevan a cabo unos ARN especiales llamados interferentes cortos ("short interfering": siRNA), ácidos ribonucleicos de doble cadena que una vez unidos a complejos proteicos adecuados, son capaces de ejercer esta acción de manera catalítica, ya que un solo complejo interferente puede actuar sobre varios centros de traducción de ARNm, de manera que se amplifica la señal de interrupción de la síntesis proteica.

Pero lo más sorprendente de esta historia no es, en mi opinión, el propio descubrimiento de este sistema regulador, sino lo rápido que este mecanismo fisiológico ha mostrado aplicaciones terapéuticas.

Y es que si uno tiene en cuenta que para la propagación de una enfermedad vírica se necesita la expresión de proteínas virales, es lógico pensar que el sistema regulador por ARNi podría estar implicado en una interrupción de esa propagación. Así, fragmentos de ARN interferente convenientemente diseñados para interactuar e inhibir una síntesis de proteínas específicas, relacionadas con una patología, pueden ser utilizadas como fármacos administrados contra esa patología.

Una de las enfermedades que se intentan abordar con ARNi es la hepatitis B. Dos empresas norteamericanas (Sima Therapeutics, San Francisco, EE.UU. y Protiva Biotherapeutics (Burnaby, Canada) están desarrollando conjuntamente ARNs cortos-interferentes modificados contra los virus de la hepatitis B y C (HVB y HVC, respectivamente). Una de las razones de la modificación es la natural sensibilidad de los ácidos ribonucleicos, que se degradan fácilmente. El abordaje es incluirlo en un liposoma, una encapsulación lipídica que protege el ARNi de la degradación y además facilita la captación celular por endocitosis. Además, se adhiere a una superficie de polietilenglicol lipídico para optimizar los parámetros farmacocinéticos.

Los primeros ensayos in vivo fueron prometedores, obteniéndose una reducción de la concentración vírica de HVB en modelos animales de un 95%, mantenida durante todo el tratamiento. Son datos muy importantes, que evidencian la practicidad del método y un futuro prometedor.

Está claro que los estudios no han terminado. Actualmente las investigaciones se centran en di-

señar preparados de ARNi que puedan dirigirse selectivamente al órgano diana (en este caso el hígado).

No es frecuente que en esta sección nos ocupemos de unas investigaciones que se encuentran en sus fases preclínicas. Pero en este caso se puede justificar su interés, pues ya algunos hablan de la revolución del ARN interferente, y de que veremos fármacos basados en este fino mecanismo, más pronto que tarde.

Cristóbal de los Ríos
Instituto Teófilo Hernando

KDI, UN TRIPÉPTIDO DE LAMININA: UNA NUEVA APROXIMACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

Siempre me ha resultado curioso que las proteínas que forman la matriz extracelular, las glicoproteínas (laminina) y los proteoglicanos (condroitín-sulfato, heparán-sulfato), sólo se vieran como proteínas de soporte celular.

Últimamente están cobrando mucha importancia, sobre todo debido a que son componentes sintetizados por las propias células, con lo cual se podría evitar la toxicidad farmacológica que presentan algunos fármacos. Por ejemplo, el condroitín-sulfato es sintetizado por los condrocitos y ya se utiliza para el tratamiento de la artrosis con unos resultados muy buenos.

Pero el ejemplo en el que me quiero centrar es el de la laminina. En 1979, *George Martin* y sus colaboradores revelaron la presencia de una glicoproteína, que extrajeron del sarcoma engelbreth-holm-swarm (EHS) que la produce en grandes cantidades.

Durante años, se ha pensado que esta proteína era responsable solamente del anclaje a la célula de componentes de la matriz extracelular, pero en los últimos años ha cambiado ese punto de vista debido a tres trabajos que nombraré a continuación.

En el primero de ellos, perteneciente a *Ekblom y col.* (2003), ven que la laminina tiene muchas otras funciones fisiológicas, entre las que se incluye la de proporcionar supervivencia celular, relacionándola con el receptor de laminina y con la tubulogénesis.

Posteriormente, en dos trabajos del grupo de *Päivi Liesi* (2004 y 2005), se ha corroborado este dato anterior; primero vieron que era un dominio peptídico de laminina (KDI; lisina-aspartato-isoleucina) el responsable de conseguir la regeneración funcional en ratas sometidas a un daño en la médula espinal; de este modo, además de promover supervivencia celular, ayudaba a la regeneración celular.

El tercer dato lo vieron utilizando la técnica electrofisiológica de *patch-clamp*, con la que consiguieron demostrar que este tripéptido era capaz de inhibir los receptores ionotrópicos de glutamato (AMPA, kainato y NMDA). De aquí surge la idea del uso de este péptido en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas tales como Parkinson, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, debido a que en gran parte de ellas se produce una excitotoxicidad glutamatérgica que, en gran parte, produce la muerte celular por apoptosis. Así que quizás pronto podamos ver algún ensayo clínico que intente probar la eficacia que muestra este tripéptido en experimentos *in vitro*.

Francisco Javier Egea
Instituto Teófilo Hernando



“Al carro de la cultura española le falta la rueda de la ciencia.”

(SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL)

Noticias

La industria farmacéutica apuesta por la transparencia

Farmaindustria y la IFPMA, patronal internacional de la industria farmacéutica, presentan el primer portal mundial por internet de ensayos clínicos - www.ifpma.org/clinicaltrials

El portal de ensayos clínicos cuenta con el más amplio consenso y apoyo de la industria farmacéutica innovadora mundial, ya que ha sido impulsado por la IFPMA en colaboración con la Federación Europea de la Industria Farmacéutica (EFPIA), la Asociación de Industrias Farmacéuticas de Japón (JPMA), la Asociación de Investigadores y Fabricantes Farmacéuticos (PhRMA), de Estados Unidos, y la Asociación Canadiense de Industrias Farmacéuticas Innovadoras (Rx&D).

El director general de FARMAINDUSTRIA recalcó la singularidad del proyecto, pionero y único en la materia, al destacar *“el importante compromiso del sector con la sociedad y el alto grado de transparencia que supone para la industria farmacéutica innovadora poner a disposición de los pacientes, sus familiares, los profesionales sanitarios y el público en general toda la información disponible sobre los ensayos clínicos en un único portal de fácil uso dedicado en exclusiva a la información de los ensayos”*.

El acuerdo que alcanzó la industria farmacéutica innovadora de todo el mundo, mediante sus respectivas asociaciones nacionales y federaciones internacionales, desembocó en la asunción de un compromiso común frente a la sociedad, expresado en la llamada ‘Postura conjunta sobre la revelación de información confidencial mediante registros y bases de datos de ensayos clínicos’, anunciada el 6 de enero de 2005, mediante la que se reconocía la existencia de beneficios significativos para la salud pública relacionados con la puesta a disposición generalizada de toda la información disponible sobre ensayos clínicos a los profesionales sanitarios y a los pacientes, entre otros.

De este modo, la industria farmacéutica innovadora de todo el mundo se comprometía a registrar la información de todos los ensayos clínicos, tanto concluidos como los que se encuentran en curso, en un registro de ensayos clínicos abierto al público y accesible de manera gratuita, además de a publicar los resultados de todos los ensayos clínicos realizados con un fármaco que haya recibido la autorización de comercialización y que se encuentre disponible en el mercado.

El portal de ensayos clínicos de la IFPMA, desarrollado en colaboración con IBM, **www.ifpma.org/clinicaltrials**, es el primer buscador de Internet construido específicamente para consultar los ensayos clínicos de la industria farmacéutica innovadora de todo el mundo. Está diseñado para ofrecer una búsqueda fácil mediante múltiples criterios, incluso por área geográfica, permitiendo programar el motor de búsqueda para encontrar los ensayos en el área donde reside el interesado, así como la enfermedad que le interesa. Además, se puede introducir sinónimos para los términos médicos y ayuda a corregir palabras mal deletreadas, incluyendo los nombres de medicamentos.

Asimismo, se incluyen vínculos con páginas de Web de los principales laboratorios, así como recursos de la asociación de la industria farmacéutica, como es el caso del que ofrece la patronal estadounidense (PhRMA) en la web www.clinicalstudyresults.org, y acceso a los portales de los gobiernos que regularmente monitorizan la investigación de las compañías farmacéuticas, como es el caso de la US National Library of Medicine’s www.clinicaltrials.gov.

La industria farmacéutica ha utilizado para el registro de todos los ensayos clínicos nuevos y actualmente en curso el modelo preconizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe sobre la ‘Reunión de consulta técnica de normalización de ensayos clínicos’, que identifica un conjunto de datos mínimos específicos.

En este sentido, y a pesar de que un laboratorio pueda considerar como confidencial, por razones de competencia, alguno de los citados datos, está previsto que los mismos sean revelados, a más tardar, después de la aprobación inicial del fármaco en cualquier país del mundo y para la indicación terapéutica objeto del estudio.

Asimismo, para confirmar que la información aportada por los laboratorios es un fiel reflejo de cómo se realizaron los ensayos clínicos, la industria farmacéutica proveerá a las revistas científicas de copias de los protocolos del estudio y sus enmiendas.

Neuropharma introduce en ensayos clínicos su primer fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Las primeras pruebas demuestran que la molécula NP031112 tiene un potencial terapéutico muy innovador .

Neuropharma, filial del grupo Zeltia especializada en la investigación y desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, ha logrado situar en ensayos clínicos su primera molécula para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se trata del NP031112, molécula que actúa como inhibidor selectivo de GSK3. El compuesto ha recibido la aprobación de las autoridades alemanas y del comité ético correspondiente para el inicio de los ensayos clínicos como fármaco capaz de modificar la evolución de la enfermedad de Alzheimer en los pacientes afectados. De esta forma, la compañía ha logrado alcanzar su primer gran hito, consiguiendo situar un compuesto en fase clínica en algo más de dos años desde su descubrimiento.

Las pruebas de concepto realizadas en animales junto con las pruebas regulatorias toxicológicas y de seguridad han demostrado las posibilidades reales el

compuesto para tratar la enfermedad de Alzheimer con unos efectos secundarios manejables y un potencial terapéutico muy innovador.

La compañía ha diseñado la fase I (pruebas de seguridad y escalado de dosis en voluntarios sanos) en la unidad que Parexel (CRO – Contract Research Organization- experta en la realización y monitorización de ensayos clínicos) tiene en Berlín. Dicha fase constará de dos partes. En la primera se administrará el fármaco de manera única, con escalado de dosis. En una segunda parte, la administración se llevará a cabo en una única dosis repetida durante siete días. Todo ello con el fin de definir la dosis óptima para el posterior diseño de las fases clínicas II y III.

Según José María Fernández Sousa-Faro, presidente del Grupo Zeltia, “este hito conseguido por Neuropharma demuestra que Zeltia está investigan-

do nuevos tratamientos, no sólo contra el cáncer a través de PharmaMar, sino también para luchar contra otras enfermedades socialmente importantes, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer”.

Pilar de la Huerta, Directora General de la sociedad, señaló que “es un momento muy emocionante para todo Neuropharma. En menos de tres años hemos conseguido comenzar los ensayos clínicos con una molécula prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Estamos siendo fieles al cumplimiento de los hitos que la compañía estableció en el plan de negocio que diseñó a cinco años en el verano de 2004. Nos sentimos satisfechos de nuestro trabajo y esfuerzo, a la vez que ilusionados por los excelentes resultados que hemos estado teniendo con esta molécula. Confiamos en que el comportamiento de la misma en ensayos clínicos respalde nuestra expectativa”.

Novartis ayuda a la investigación en Hematología

Novartis Oncology ha hecho entrega de las I Ayudas Novartis Oncology a la Investigación en Hematología 2005, que un jurado compuesto por destacados especialistas de nuestro país ha otorgado a la Dra. Eva Gimeno y a los doctores Francisco Cervantes y José Román.

La Dra. Eva Gimeno ha recibido una beca de investigación dotada con 30.000 euros por su proyecto en el campo de los Síndromes Mieloproliferativos Crónicos; mientras que los doctores Francisco Cervantes y José Román han recibido, respectivamente, el Premio Nacional de Investigación en Hematología Clínica 2005 y el Premio Nacional de Investigación en Hematología Básica 2005, dotados, cada uno, con 3.000 euros.

El objetivo de las Ayudas Novartis Oncology a la Investigación Hematológica es promover, reconocer y estimular la investigación en nuestro país en dicho campo. En este sentido el Sr. Felipe Fernández, Director de Novartis Oncology en España ha destacado que “la

entrega de estas ayudas es una muestra más del compromiso de Novartis Oncology, no sólo en la aportación de productos y servicios, sino de programas de valor añadido que facilitan la labor de profesionales de la salud e investigadores. Cuando la investigación avanza, el cáncer retrocede”.

La Beca Novartis para jóvenes investigadores 2005, dotada con 30.000 euros, permitirá llevar a cabo en España el proyecto inédito “Análisis de las vías de transducción de señales implicadas en proliferación (JAK/STAT y ERK) y supervivencia (AKt) en la Trombocitemia Esencial”, sobre Síndromes Mieloproliferativos Crónicos. La investigación durará dos años y estará liderada por la Dra. Eva Gimeno, investigadora principal y miembro del equi-

po del Dr. Carles Besses, Jefe de Servicio de Hematología Clínica del Hospital del Mar de Barcelona.

La distinción en Hematología Clínica ha sido para el trabajo dirigido por el Dr. Francisco Cervantes “Imatinib mesylate therapy of chronic phase myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients”, publicado en octubre de 2003 en la revista ‘Haematologica: Journal of Hematology’. La conclusión extraída por sus autores es que Imatinib es especialmente efectivo en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a Interferón, el tratamiento de referencia previo a la aparición de Imatinib.

Los resultados obtenidos con el estudio IRIS hasta ahora confirman, en opinión de este experto, "la superioridad de Imatinib sobre el tratamiento existente hasta entonces para la enfermedad, el Interferón". Por otra parte, "a medida que se dispone de un seguimiento más prolongado –prosigue el especialista–, los resultados son tan buenos que han hecho desaconsejar el trasplante de progenitores hemopoyéticos en primera línea en los pacientes con LMC, reservándolo exclusivamente para los casos de resistencia al fármaco, que por suerte son pocos".

El premio en Hematología Básica ha recaído en el trabajo firmado por el Dr. José Román titulado "Cadherin-13, a Me-

diator of Calcium-Dependent Cell-Cell Adhesion, is silenced by Methylation in Chronic Myeloid Leukemia and Correlates With Pretreatment Risk Profile and Cytogenetic Response to Interferon Alfa", publicado en abril de 2003 en 'Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology'.

Según el director de la investigación, el Dr. Román, Responsable del Laboratorio de Biología Molecular del Servicio de Hematología del Hospital Reina Sofía de Córdoba, "la LMC es un tumor ocasionado por una alteración genética bien conocida, el reordenamiento genético BCR-ABL; sin embargo, nuestro trabajo demuestra que

las alteraciones epigenéticas como la metilación del gen Cadherina-13 también juegan un papel relevante en la enfermedad". Este especialista afirma que, "de hecho, la pérdida de función de este gen que interviene en la adhesión celular favorece la salida de células tumorales de la médula ósea a la sangre periférica, una de las características fundamentales de este tipo de leucemia".

Los autores del artículo aparecido en 'Journal of Clinical Oncology' han puesto de manifiesto que "la presencia de metilación empeora el pronóstico de estos pacientes, así como la respuesta al tratamiento".

El Rey inaugura el centro de I+D de Almirall

La inversión de I+D prevista por Almirall para los próximos cinco años es de 750 de euros millones

Su Majestad el Rey ha inaugurado nuevo centro de Investigación y Desarrollo de la compañía farmacéutica Almirall en la localidad de Sant Feliu de Llobregat, en Barcelona. El acto contó con la presencia de Pasqual Maragall, President de la Generalitat de Catalunya, así como otras autoridades políticas y destacadas figuras del ámbito de la investigación en España, siendo anfitrión Jorge Gallardo, Presidente-Consejero Delegado de Almirall.

Durante el acto, Su Majestad visitó el nuevo centro de I+D de Almirall. El Rey conocerá de primera mano los últimos avances en el campo de la investigación farmacéutica. Según el Dr. Gallar-

do, 'a través de estas nuevas instalaciones, Almirall fomenta la I+D para poder dar respuesta a las necesidades de salud del siglo XXI'.

Este centro, que acoge a 400 profesionales, dispone de unas instalaciones de más de 22.000 metros cuadrados dotados de la tecnología más avanzada, con equipos automáticos y robótica de última generación, lo que permite una rápida obtención de resultados. De esta forma, este centro de I+D se convierte en un punto de referencia en la investigación biomédica en España.

Los principales proyectos de investigación que se desarrollarán en este cen-

tro estarán focalizados en la búsqueda de nuevas moléculas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis reumatoide y psoriasis, donde Almirall concentra sus esfuerzos investigadores.

La inversión de I+D prevista por Almirall para los próximos cinco años es de 750 euros millones, que representa la mayor inversión en este área por parte de una compañía farmacéutica de capital español. Almirall, con sede central en Barcelona, cuenta con un equipo de 3.200 colaboradores, de los cuales 500 pertenecen al ámbito de I+D.

AstraZeneca adquiere la biotecnológica CAT

El negocio fue cerrado en 1.320 millones de dólares y consolida una tendencia de parte de las grandes farmacéuticas en adquirir a biotecnológicas con interesantes carteras de productos en desarrollo. David Brenna, el CEO de la compañía, aseguró que para el 2010, 'un cuarto de los productos candidatos serán biotecnológicos'.

En total, Astra pagará 1.320 millones de dólares por CAT británica (Cambrid-

ge Antibody Technology Group), la primera biotecnológica británica que produjo un medicamento. Se trata de Humira, un fármaco para la artritis reumatoide que comercializa en los Estados Unidos con Abbott Labs.

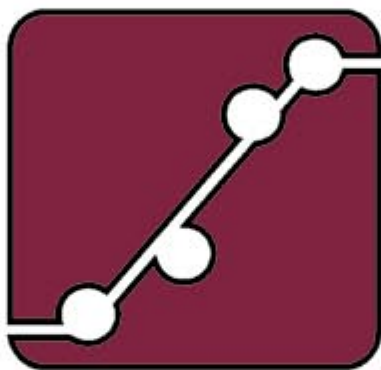
AstraZeneca pagará un 67 por ciento más que la última cotización de la firma, que cerró con un valor aproximado de 790 millones de dólares el viernes. Así, el laboratorio con sede en Londres

se suma a importantes compras realizadas la semana pasada por Merck y Pfizer, quienes también realizaron fuertes desembolsos en el rubro.

En particular, en los últimos cinco meses, Astra desembolsó casi 3 mil millones de dólares en compras, intercambio de fármacos o licencias. Además, casi la mitad de los muestreos clínicos en etapas avanzadas pertenecen, en la actualidad, a productos biotecnológicos.

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Congresos

CONGRESOS

28-30 Junio 2006

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

2-7 Julio 2006

XVth Congreso Mundial de Farmacología 2006. Beijing, China

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

3-7 Septiembre 2006

16th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations . Budapest. Hungría

<http://www.diamond-congress.hu/mdo2006/>

19-22 Septiembre 2006

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

26-28 Octubre 2006

VII Congreso de Ciencias Farmacéuticas y XXVI Symposium de AEFI. Boadilla del Monte. Madrid

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

2008

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

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

17-23 Julio 2010

6th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

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

FÉ DE ERRATAS

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

Socios Corporativos

ABBOT LABORATORIES
ALMIRALL PRODESFARMA
AVENTIS PHARMA
BIOIBÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM
BRISTOL MYERS SQUIBB
LABORATORIOS DR. ESTEVE
FAES FARMA
FARMAINDUSTRIA
FUNDACIÓN ASTRAZENECA
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

XXVIII Congreso de la SEF

PROGRAMA PRELIMINAR

ORGANIZACIÓN

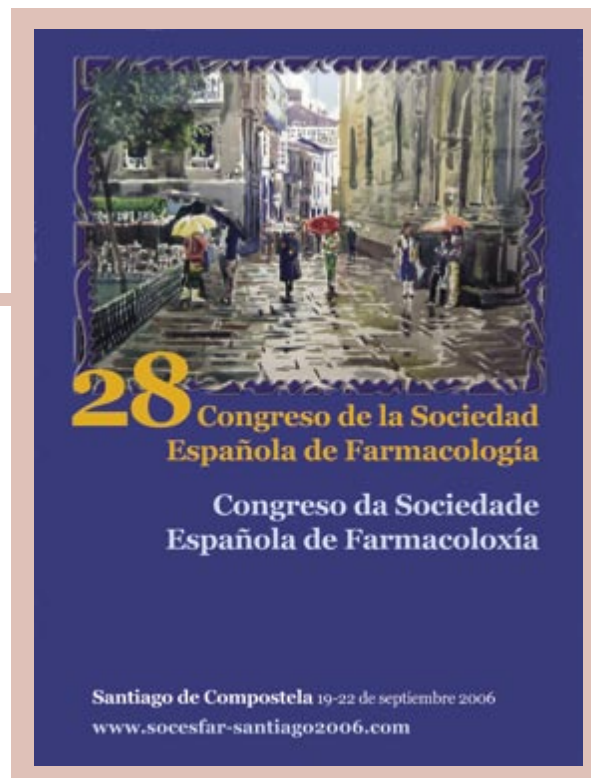
Comité de Honor
SS.MM los Reyes de España
Excma. Sra. Dña. Elena Salgado Méndez Ministra de Sanidad y Consumo
Excmo. Sr. D. Emilio Pérez Touriño Presidente de la Xunta de Galicia
Excma. Sra. María José Rubio Vidal Conselleira de Sanidade
Ilmo. Sr. Xosé A. Sánchez Bugallo Alcalde de Santiago de Compostela
Excmo y Mgfc. Dr. Senén Barro Ameneiro Rector de la Universidad de Santiago de Compostela
Ilmo. Sr. Pedro Capilla Martínez Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
Ilmo. Dr. José Miñones Trillo Decano de la Facultad de Farmacia
Ilmo. Dr. Jose María Fraga Bermúdez Decano de la Facultad de Medicina
Illa. Sra. Dña. Rosa Lendoiro Presidente del Ilustrísimo Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de la Coruña
Ilmo. Sr. Miguel Carrero López Presidente del Ilustrísimo Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de la Coruña

Comité Organizador	Comité Científico
Presidente: Dra. M ^a Isabel Cadavid	Presidente: Dr. José María Calleja
Vicepresidente: Dra. M ^a Isabel Loza	Vicepresidente: Dr. Ángel Belmonte
Secretario: Dra. M ^a del Pilar Fernández	Vocales: Dr. Fernando de Andrés Dr. Luis Botana Dra. Carmen González Dra. Guadalupe Mengod Dr. Esteban Morcillo Dra. Mercedes Saláices Dr. Felipe Sánchez de la Cuesta Dr. Luis San Román Dr. Juan Vieitez Dr. Antonio Zarzuelo
Vocales: Dra. Amparo Alfonso Dr. Amadeu Gavaldá Dra. Ángeles Gato Dr. José Gil Dra. Reyes Laguna Dr. Manuel Lamela Dra. M ^a José Meizoso Dr. Francisco Orallo Dra. Rosa Villar	

Secretaría Técnica
<p>Global Congresos Torreiro 13-15, 6º D 15003 A Coruña Tel: 981208932 Fax: 981208701 globalazaga@globalazaga.com</p>

Web: <http://www.socesfar-santiago2006.com>

**Declarado de interés sanitario por el
Ministerio de Sanidad y Consumo**



PROGRAMA PRELIMINAR

Martes 19 de septiembre

17:00-18:30 h	Recogida de documentación Facultad de Medicina. USC
18:30-20:30 h	Visita Turística por la Ciudad
20:30 h	Recepción Oficial en el Ayuntamiento y Vino Gallego

Miércoles 20 de septiembre

8:30 – 10:30 h SALÓN DE ACTOS	SESIÓN 1: NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES COMPLEJAS. Moderador: Dr. D. Ángel Carracedo Fundación Gallega de Medicina Genómica Genética, epigenética y ambiente en los trastornos del espectro autista Dr. D. Luis Pérez Jurado Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida Universitat Pompeu Fabra Lifeguard, un antagonista de Fas en el sistema nervioso Dr. D. Valentín Ceña Dpto. de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla La Mancha Los tratamientos de la artritis reumatoide más allá de los antagonistas de TNF Dr. D. Juan Jesús Gómez-Reino Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela Título pendiente de confirmar Dra. Dña. Olga Sánchez Soliño Biogen Científica, S.L.
10:30 – 11:00 h	Pausa café
11:00 – 12:00 h SALÓN DE ACTOS	CONFERENCIA INAUGURAL Innovación Terapéutica: Academia, Industria Dr. D. Jose M^a Palacios Parque Científico de Barcelona. Universidad de Barcelona
12:00 – 12:30 h	INAUGURACIÓN OFICIAL DEL CONGRESO Excma. Sra. María José Rubio Vidal Conselleira de Sanidade Ilmo. Sr. Xosé A. Sánchez Bugallo Alcalde de Santiago de Compostela Excmo y Mgfco. Sr. D. Senén Barro Ameneiro Rector de la Universidad de Santiago de Compostela Sr. Dr. Francisco Zaragoza Presidente de la SEF Dra. Dña. M^a Isabel Cadavid Presidenta del Comité Organizador
12:30 – 14:00 h SALÓN DE ACTOS	SESIÓN 2: INNOVACIÓN TERAPÉUTICA I Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Ranelato de estroncio y hueso: ¿Es posible desacoplar el remodelado óseo?

Dra. Dña. María José Montoya García
Unidad de Osteoporosis y Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Insulina detemir: nuevo análogo basal de insulina para el tratamiento de la diabetes.

Dr. D. Francisco Javier del Cañizo
Unidad de Endocrinología. Hospital Virgen de la Torre (Madrid)

Efalizumab: nuevo paradigma del tratamiento de la psoriasis mediante tecnología de DNA recombinante

Dr. D. Guillermo Sellers
Departamento Médico. Laboratorios Serono

Innovación en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario: Cinacalcet, una nueva clase terapéutica

Dr. D. José Luis Motellón
Departamento Médico. Laboratorios AMGEN

14:00 – 16:00 h

Almuerzo

16:00 – 18:00 h
SALÓN DE ACTOS

SESIÓN 3: INNOVACIÓN TERAPÉUTICA II

Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar
Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Terapia antiangiogénica: papel actual de bevacizumab (Avastin) en la práctica clínica

Dra. Dña. Mercedes Salgado
Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense

Anagrelida: novedad terapéutica en la trombocitosis

Dr. D. José Luis Bello López
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Entecavir: una nueva alternativa para el tratamiento de la hepatitis B

Dr. D. Javier García-Samaniego Rey
Servicio de Gastroenterología. Hospital Carlos III. Madrid.

Alimta (Pemetrexed): un nuevo antifolato multiana en el tratamiento del cáncer

Dra. Dña. Ana Peiró
Departamento Médico Oncología. Laboratorios Lilly

18:00 – 18:30 h

Pausa Café

18:30 – 19:30 h

Visita Pósters

19:30 h

Acto en la Catedral de Santiago

Jueves 21 de septiembre

8:30 – 10:15 h
SALÓN DE ACTOS

SESIÓN 4: VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR COMO NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS.

Moderador: Dr. D. Ferrán Sanz
Dpto. de Ciencias Experimentales y de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

Inducción de la traducción de mRNAs en dendritas: Una nueva vía de transducción de señales con posibles aplicaciones terapéuticas

Dr. D. Héctor Caruncho

Dpto. De Biología Celular y Ecología. Facultad de Biología. Universidad de Santiago de Compostela

Interactoma de GRKs y arrestinas y vías de señalización celular

Dr. D. Federico Mayor

Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid

Modulación de la señalización del receptor de muerte Fas/FADD por fármacos opioides en SNC

Dr. D. Jesús A. García

Instituto Universitario de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad de las Islas Baleares.

Vía PI3K/Akt: Implicaciones farmacológicas y patológicas en SNC

Dra. Dña. Carmen Montiel

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

10:15 – 10:45 h

Pausa café

10:45 – 12:45 h

SALÓN DE ACTOS

SESIÓN 5: PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN TERRESTRE Y MARINO CON INTERÉS EN FARMACOLOGÍA

Moderador: Dra. Dña. Juana Benedí

Dpto. de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Aspectos farmacológicos de las toxinas marinas

Dr. D. Luis Botana

Dpto. De Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Santiago de Compostela

Nuevas tendencias en la investigación de extractos vegetales en la industria farmacéutica

Dr. D. Jose Carlos Quintela

Exxentia Health from Nature

“Productos Naturales como Fuente de Inspiración de Nuevos Medicamentos”

Dr. D. Diego M. Cortés

Dpto. De Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia

Descubrimiento de nuevos antibióticos inhibidores de la síntesis de ácidos grasos en bacterias a partir de productos naturales de origen microbiano

Dr. D. Fernando Peláez

Centro de Investigación Básica, Merck, Sharp & Dohme de España, S.A.

Medicamentos obtenidos a partir de plantas medicinales que se emplean en la terapéutica actual. Perspectivas

Dra. Dña Lucinda Villaescusa

Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá de Henares

12:45 – 14:15 h

Sesión paralela de comunicaciones orales

14:15 – 16:00 h

Almuerzo

16:00 h

Visita a las Rías Baixas

Viernes 22 de septiembre

8:30 – 10:00 h

SALÓN DE ACTOS

SESIÓN 6: LA FARMACOLOGÍA EN LA FORMACIÓN DE POSTGRADO EN EL MARCO DEL ESPACIO EUROPEO DE EDUCACIÓN SUPERIOR Y DE INVESTIGACIÓN.

Moderador: Dr. D. Josep-Eladi Baños

Dpto. de Ciencias Experimentales y de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

El nuevo marco de los programas de posgrado: el modelo del programa oficial de postgrado de Biomedicina de la Universidad Pompeu Fabra

Dr. D. Josep-Eladi Baños

Dpto. de Ciencias Experimentales y de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

¿Cómo se realizará la formación de postgrado en Farmacología para los licenciados en Medicina en el EEES?

Dr. D. Jesús Frías

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

De los estudios de postgrado actuales a los Master oficiales: nuevas necesidades de formación en Farmacología

Dra. Dña. Berta Lasheras

Dpto. de Farmacología. Universidad de Navarra

10:00 – 11:15 h

Comunicaciones Orales de Docencia

11:15 – 11:45 h

Pausa café

11:45 – 12:45 h

SALÓN DE ACTOS

CONFERENCIA DE CLAUSURA

How GPCR co-expression regulates receptor pharmacology and function

Professor Graeme Milligan BSc PhD

Institute of Biomedical and Life Sciences, University of Glasgow. Scotland

12:45 – 14:15 h

Sesión paralela de presentación de los póster seleccionados

14:15 – 16:15 h

Almuerzo

16:15 – 18:00 h

SALÓN DE ACTOS

SESIÓN 7: RETOS EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Moderador: Dr. D. Julio Cortijo

Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

Título pendiente de confirmar

Dr. D. Luis Gómez

Laboratorios Uriach

Título pendiente de confirmar

Dra. Dña. Montse Miralpeix

Laboratorios Mirall-Prodesfarma, S.A.

Título pendiente de confirmar

Dr. D. Antonio Párraga

Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.

18:00 – 18:30 h

Pausa Café

18:30 – 20:00 h

Asamblea de la SEF y Entrega de Premios

21:30 h

Cena de Clausura

Normas para los autores de colaboraciones

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

ACTUALIDAD EN FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA (AFT) es una revista de educación continuada que persigue informar y formar a los profesionales del medicamento, sobre los aspectos más actuales de la farmacoterapia. Por ello publica solo artículos de revisión y actualización sobre los más variados aspectos de las propiedades de los fármacos, siempre en el contexto de su aplicación en la profilaxis y terapéutica de las enfermedades humanas. La información y contenido de sus distintas secciones se fundamentará en estudios serios y objetivos y se apoyará siempre en el más completo rigor científico. Todas sus secciones se editarán en lengua castellana. Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. Se redactarán siguiendo las instrucciones a los autores que se describen más abajo y se remitirán (original y dos copias) a:

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

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

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

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

Artículos originales

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

Portada: Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, iniciales del nombre de cada autor seguidas del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.

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

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

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

Bibliografía: Se citará en el texto mediante numeración correlativa, según el orden de aparición en el mismo. En la relación bibliográfica las referencias aparecerán, igualmente, con la numeración correlativa, con el mismo orden de aparición que en el texto, SIN ALFABETIZAR. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente (20 como máximo), sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos. Las referencias de artículos de revistas incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (sin abreviaturas), año, volumen, primera y última página. *Ejemplo:*

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

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

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

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

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

Cómo enviar un artículo

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

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

PREMIOS 06

SERVICIO AL PACIENTE

La Fundación FARMAINDUSTRIA, en representación de la industria farmacéutica y dando cumplimiento a su compromiso con la investigación, la divulgación sanitaria y el uso racional del medicamento, convoca la segunda edición de los PREMIOS A LAS MEJORES INICIATIVAS DE SERVICIO AL PACIENTE.

Estos Premios se concederán a:

ASOCIACIONES DE PACIENTES

Por la mejor iniciativa de educación sanitaria.
Por su presencia en la sociedad.
Por el mejor servicio a los pacientes y sus familiares.

SOCIEDADES CIENTIFICAS Y PROFESIONALES

Por la divulgación de las mejores conductas y terapias.

MEDIOS DE COMUNICACION

Por su contribución al protagonismo de los pacientes y su sensibilidad con este colectivo.

CENTROS ASISTENCIALES Y ENTIDADES DE OTROS AMBITOS

Por su compromiso con el paciente.

PERSONALIDAD DEL AÑO

Por una labor individual merecedora de reconocimiento.

Fecha límite para la entrega de trabajos: **7 de Julio de 2006**

Instituciones y entidades públicas y privadas podrán enviar las candidaturas a:

Fundación FARMAINDUSTRIA.
Serrano 116. 28006 Madrid.
Tel. 91 515 93 50

con la referencia Premios Fundación FARMAINDUSTRIA.

Toda la información sobre las condiciones de participación y de los diferentes reconocimientos en:
www.farmaindustria.es



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