

Actualidad en *Farmacología* *y Terapéutica*

AFT VOL.4 Nº3

SEPTIEMBRE 2006

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Cultura y fármacos
Historia de la aspirina

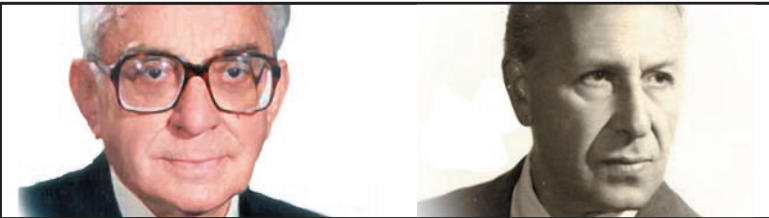
Farmacovigilancia

El fármaco y la palabra

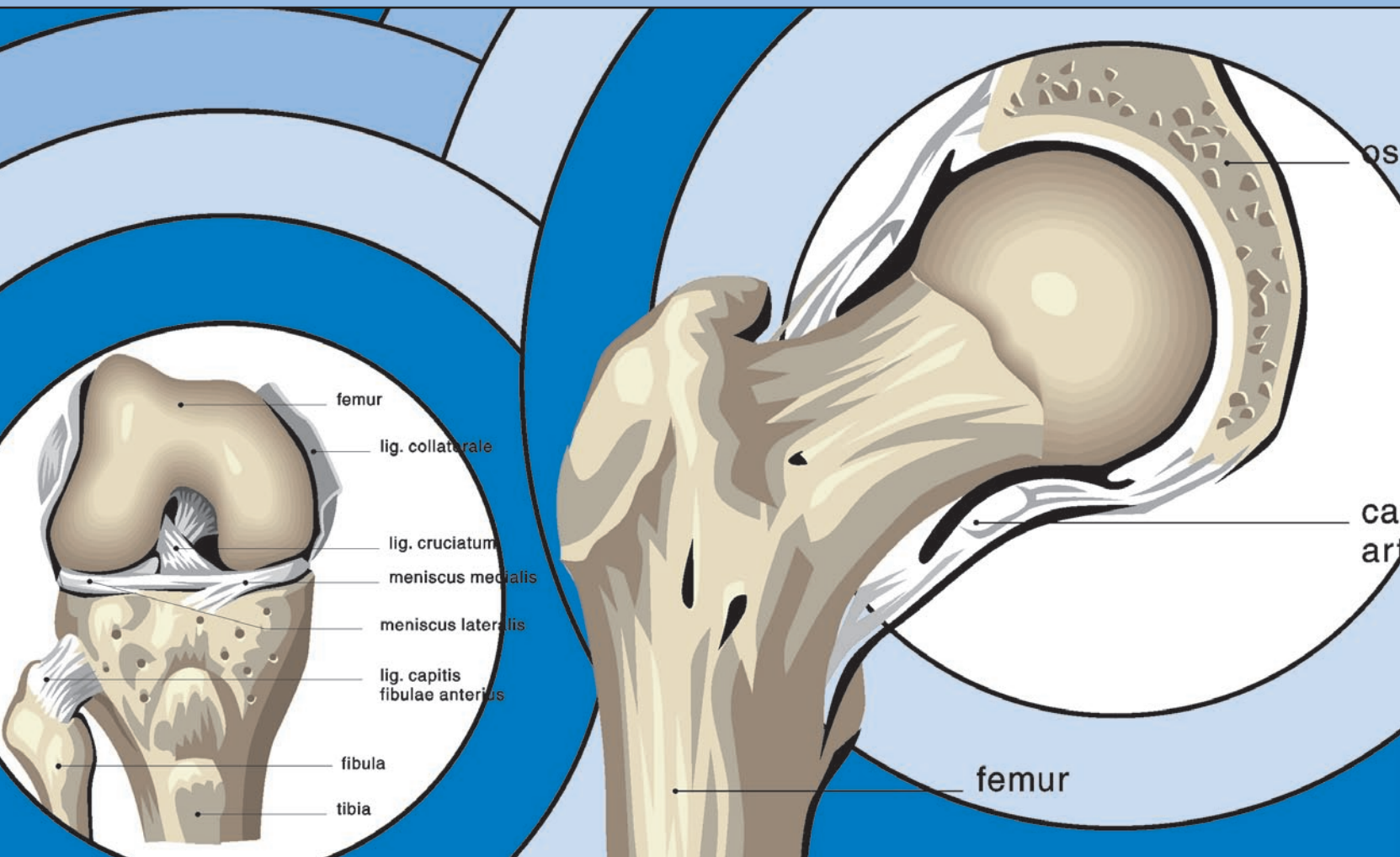
EECC comentados

Fronteras en terapéutica

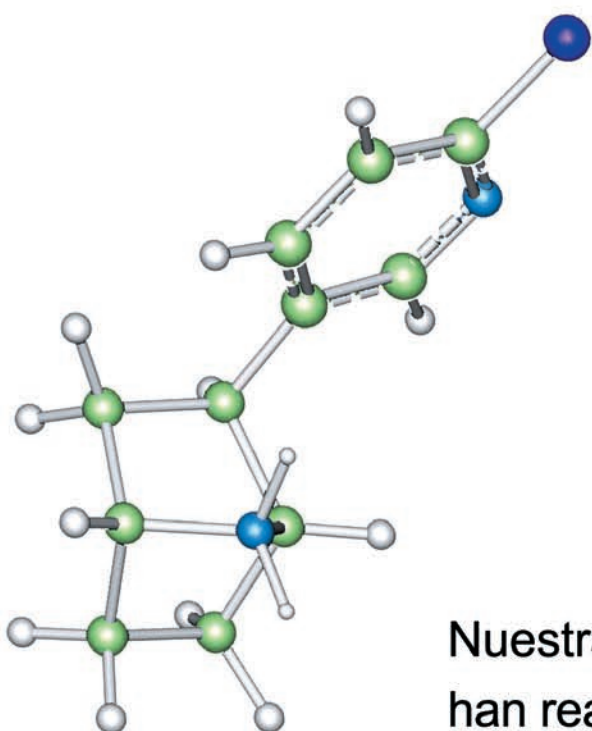
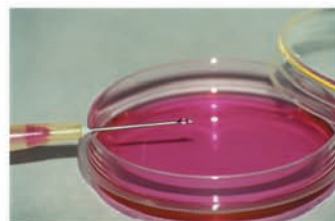
Historia de la Farmacología Española
Félix Sanz Sánchez
Emilio Muñoz Fernández



Fármacos de acción sintomática lenta para la artrosis: una realidad terapéutica



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

 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 Oraldo Cambeiro (Santiago de Compostela)

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Arturo García de Diego

Pilar Trigueros Alarcón

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES Y PUBLICIDAD

Pilar Trigueros Alarcón

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

Correo-e: pilar.trigueros@uam.es

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento y, preferentemente, a los médicos de atención primaria. AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas.

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Producción Gráfica: Pikadrian S.L.

Imprime: Pentacrom

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Control de la difusión por:

Tirada: 5.000 ejemplares



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21/20

correo-e: ith@uam.es

http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesfar.com
www.iqb.es/farmacologia/revista/revista02.htm
www.ifth.es/aft3.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 Esglues Requena (Valencia), Juan Vicente Esglues 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 Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante), Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid), Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

SEF

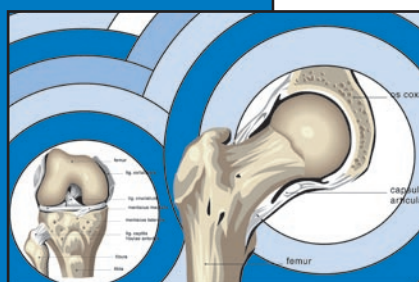
Fundaciones

Comités médicos

VOL 4 N°3

ÍNDICE

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**



165



176

- 159** **Editorial del Presidente**
Una historia interesante y un congreso bien preparado
- 161** **Editorial del Director**
El Profesor Felipe Sánchez de la Cuesta.
- 163** **Editorial Invitado**
Ante la duda...apostemos por el progreso.
- 165** **Farmacoterapia**
Fármacos de acción sintomática lenta para la artrosis: una realidad terapéutica.
- 176** **Cultura y Fármacos**
Historia de la Aspirina.
- 182** **Nuevos medicamentos en España**
Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medicamentos aprobados en España recientemente.
- 188** **Farmacovigilancia**
Se recogen en esta sección notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.
- 190** **Casos farmacoterápicos**
Uso de vancomicina en un paciente de edad avanzada.
- 193** **Ensayos clínicos comentados**
¿Es eficaz erradicar el Helicobacter pylori en pacientes con dispepsia no ulcerosa?.

SEPTIEMBRE 2006



195

195 *Historia de la Farmacología Española*
El Profesor Félix Sanz Sánchez.

200 El Profesor Emilio Muñoz Fernández.

205 *El fármaco y la palabra*

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

207 *El rincón del Lector*

Se recogen en esta sección las principales novedades editoriales.

210 *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.

214 *Noticias*

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

217 *La SEF informa*

Congresos.

219 Programa definitivo del XXVIII Congreso de la SEF.

222 Premio Almirall 2005.

227 *Normas para los autores de colaboraciones*



200



217

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).

* **NOTA INFORMATIVA:**

*A punto de cerrar esta edición, hemos recibido como un mazazo la tristísima noticia del fallecimiento del **Profesor Don Felipe Sánchez de la Cuesta**. La consternación y el profundo pesar que sentimos no se pueden recoger en tan breve nota, pues se agolpan en la mente las infinitas cualidades y los innumerables valores que reunía el gran señor, el insigne profesor que se nos ha ido. **La SEF y la FEF están de luto. Descanse en paz.***

Una historia interesante y un congreso bien preparado

En el editorial del número anterior, queridos lectores, me refería básicamente al escaso reconocimiento social que tiene el medicamento en bastantes ocasiones, y adelantaba que les comentaría un hecho inicialmente luctuoso que conocí directamente y que a muchos nos sirvió de serio aprendizaje sobre el manejo de los medicamentos.

Esta historia real sucedió en 1959-1960 en un pueblo de la provincia de Toledo, colindante con la de Cáceres, llamado La Calzada de Oropesa. Allí acudió un "feriante" a las fiestas anuales que estaba aquejado de paludismo, al cual el médico del lugar le prescribió unas obleas (forma farmacéutica muy al uso de la época, también denominada "sellos") de sulfato de quinina. El farmacéutico del pueblo, que era un hombre joven llamado -quiero recordar- José María Mendoza, le preparó dichos sellos, se los entregó al paciente y éste, al cabo de pocas horas, falleció en la fonda donde se alojaba. Algunos testigos llegaron a la farmacia insinuando que, tras la ingestión de dos sellos, el enfermo se había sentido indispuerto, por lo que atribuyeron a una intoxicación la causa de la muerte.

El farmacéutico, ante la presencia de su amigo el médico y de algunos vecinos, ingirió cuatro de los sellos que él mismo había preparado como muestra de confianza y con el fin de tranquilizar a la muchedumbre que, ante tal demostración, se marchó.

Quien se quedó fue el médico que vivió dos horas aterrorizado, comprobando como fallecía su amigo tras una agonía terrible con convulsiones tetaniformes que le ocasionaron la muerte por asfixia en una posición que no olvidaría jamás: apoyado, en horizontal, en la nuca y los talones (opistótonos).

¿Cuál fue la causa? Una intoxicación por estricnina.

Las investigaciones pertinentes demostraron que un laboratorio francés del que omito su nombre aunque ya no existe, suministraba estricnina (cuya importación no estaba autorizada) a España en frascos rotulados como "sulfato de quinina" y luego, una vez que estaban en suelo español, eran reetiquetados como sulfato de estricnina en consonancia con su contenido.

Pero sucedió algo lamentable: a una partida de envases se les olvidó cambiar la etiqueta y fueron mal distribuidos.

El caso de La Calzada de Oropesa hizo que se reabriesen expedientes de muertes "extrañas" en las que las autopsias revelaron claramente una cadena de fallecimientos por intoxicación con estricnina, sumario que -supongo- debió de cerrarse para evitar más problemas.

El aprendizaje de este luctuoso hecho es claro y abundante en cuanto a puntos a considerar que lo dejamos a la perspicacia del lector. Pero, sí quiero insistir en algo que puede hacerse extensivo a otros casos: no nos debemos dejar llevar por la precipitación. El sulfato de quinina se presenta como un polvo blanco limpio, algodonoso, poco denso, mientras que el sulfato de estricnina tiene un aspecto sucio, cristalino, más pesado que el anterior, y éste lo recogen los libros.

Además, deseo transmitir otra reflexión: si en mi época de doctorado me llegan a decir que la glicina es un neurotransmisor, no me lo creo, pero menos aún me hubiera creído que la estricnina es un antagonista de dicho receptor y en tal sentido se usa como herramienta farmacológica.

Aún nos queda por ver el juego que puede dar este alcaloide tan activo, pues ya se sabe que, de los hechos a priori negativos de los fármacos, se han obtenido las mejores ideas.

Queridos lectores, gracias por haberme seguido hasta este párrafo en el que viene lo más importante: nos veremos en el congreso de Santiago: ¡ACUDAMOS TODOS!

Francisco Zaragoza García
Presidente de la SEF

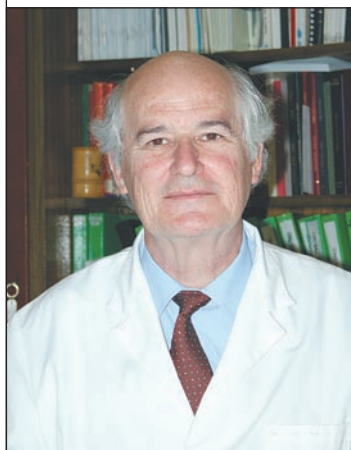
Hazte socio de la SEF

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

El profesor Felipe Sánchez de la Cuesta

Gloso aquí la figura y la obra de uno de los farmacólogos españoles más preclaros, el profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, que nos dejó para siempre el pasado mes de agosto.

En mayo pasado, a media mañana de un día soleado, me encontraba a mitad de mi clase de inmunomoduladores. Cuando se abrió la puerta del aula, creía que era el bedel dándome la hora, pero me pareció muy pronto. Cuando giré la cabeza y vi en el marco de la puerta la recia figura del profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, sentí un momento de duda, entre si salir yo del aula para saludarle en el pasillo o hacerle pasar. Le hice pasar, a pesar de sus protestas de que no quería interrumpir mi clase. Sí, la interrumpí. Nos fundimos en un fuerte abrazo y expliqué a mis 176 alumnos de tercer curso de medicina, quién era el profesor Sánchez de la Cuesta. Les resumí su dilatada labor, con la que había contribuido al desarrollo de la farmacología española en sus vertientes científica, académica, asistencial y administrativo-sanitaria. Les dije que don Felipe había creado un sólido y amplio grupo de investigación en la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, un modelico departamento de Farmacología tanto en sus vertientes preclínica como clínica. A juzgar por el número de doctores formados y por el numeroso grupo de colaboradores de que se rodeó, podemos bautizar como "Escuela de Farmacología de Málaga" al grupo creado por el profesor Sánchez de la Cuesta. Sus aportaciones científicas con extensa repercusión internacional, han hecho énfasis en la farmacología de la coagulación y sus trastornos, así como en temas de isquemia cerebral y neuroprotección farmacológica.

Pero la inquietud farmacológica de Felipe fue mucho más allá de las paredes del departamento que creó. Fue miembro pri-

mero, y presidente después de la llamada Comisión del Medicamento (CODEM) de la Agencia Española del Medicamento, del Ministerio de Sanidad y Consumo, una comisión que dirigió con gran eficacia y que cumplió a rajatabla la importante tarea de evaluar la relación beneficio/riesgo de los nuevos medicamentos para aconsejar o rechazar su aprobación.

Pero quizás, una de las actividades en las que Felipe puso todo su coraje e ilusión fue en su última etapa, 4 años de presidencia de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Sus importantes relaciones con los laboratorios farmacéuticos, con los ministerios y consejerías sanitarias, así como con el Consejo Nacional de Colegios de Médicos y Farmacéuticos, las utilizó magníficamente, con total entrega, logrando que la SEF fuera respetada y considerada como una importante sociedad científica. Consiguió cuantiosos recursos que le permitieron crear la Fundación Española de Farmacología (FEF), un Máster de Monitorización de Ensayos Clínicos, numerosos cursos, becas y premios, un creciente aumento de socios de la SEF, una mejoría de las relaciones entre la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y la SEF; su máxima ilusión era ver a ambas sociedades colaborando juntas en dos secciones dentro de una misma sociedad. "Para ser fuertes hay que ser muchos", decía, y hoy, las ciencias básicas y las clínicas han eliminado las fronteras artificiales, casi siempre levantadas por intereses no científicos.

En el terreno de las publicaciones de la SEF, se empeñó en sacar adelante una re-

vista que fuera la portavoz de la SEF a nivel de médicos e instituciones, y hoy ya se está editando por cuarto año consecutivo, en colaboración con la Fundación Teófilo Hernando (FTH) de la Universidad Autónoma de Madrid, la revista AFT.

Cuando nos veíamos con ocasión del congreso anual de la SEF en Cádiz, Valencia, Santiago de Compostela, Madrid o Barcelona, siempre hablábamos de proyectos y más proyectos, en medio de comidas que se prolongaban horas. Felipe sabía apreciar un buen plato y un vino de verdad. En una ocasión, en el restaurante El Mesón, cerca del campus de la Universidad Autónoma, en la carretera de Colmenar Viejo, comíamos unos cuantos amigos farmacólogos. Yo miraba la carta de vinos y Felipe me sugirió un tinto Rioja reserva, llamado Campillo. En verdad, que era un buen vino, quizás el mejor que había probado en mi vida.

Desde el punto de vista humano tenía una gran sensibilidad por el dolor y la enfermedad. No hace mucho le pedí que ayudara a un amigo mío malagueño que estaba mal orientado médicamente, y a los pocas horas me llamó diciéndome que ya le estaban viendo en Oncología del Hospital Carlos Haya.

Siempre llevaré en mi recuerdo la amplia sonrisa de Felipe, sus carcajadas amplias, sin límites, agarrándome el brazo para comunicarme mejor ese momento de felicidad, cuando contaba un chiste. En ese momento brotaba su vena sevillana. Un día le invité a que diera una charla de divulgación a los ciudadanos de Molina de Segura (Murcia), mi pueblo natal, en el marco de las actividades de la Fundación de Estudios Médicos de Molina (FEM). La charla versaba sobre uso y abuso de los medicamentos, y la dio, con gran elocuencia y anecdótico, a unos 500 ciudadanos. Recuerdo su preocupación antes de la charla, por si saldría bien, con un lenguaje apropiado, com-

preensible para los ciudadanos. Estaba nervioso, como si fuera un profesor ayudante que comenzara a impartir sus primeras clases. Al terminarme volvió a preguntar, ansioso, si habría llegado a la gente. Un amplio coloquio fue la mejor prueba del éxito de su conferencia. Pasamos momentos muy gratos con el alcalde de mi pueblo y los patronos de la FEM.

Cuando dejó la presidencia de la SEF en el otoño de 2005, me confesó que quería tener una vida más tranquila. Aún así, aceptó la presidencia de la Fundación Española de Farmacología, cuya última reunión que todavía presidió Felipe, fue en diciembre pasado.

Cuando en el aula delante de mis 176 alumnos, dije adiós a Felipe, presentí que aquel era el último abrazo que nos dábamos. Me invadió una profunda tristeza, que se agudizó al saber que falleció el pasado 12 de agosto. Desde entonces, cada día rezo por él. Siempre le recordaré en lo más recóndito de mi alma, como él me recordaba cuando he estado enfermo en los últimos tiempos, y me venía a ver al hospital y me llamaba interesándose por mí. *“Algo se pierde en el alma, cuando un amigo se va”* dice la letra de una sevillana. Yo he perdido un caballero amigo, un señor, una persona en el sentido más lato de la definición de persona de Don Pedro Laín Entralgo. Deseo a Pastora, su esposa, y a sus hijas, Pastora, Fabiola, Paula y Gabriela, que busquen consuelo en los grandes amigos que ha dejado, en su escuela farmacológica malagueña y universal, en el recuerdo de su risa de buena y caballerosa persona. En su desbordante humanidad. Descansa en paz; siempre te recordaremos, profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, pues tu gran obra queda con nosotros, nos impregna y nos envuelve.

Antonio G. García
Director



*“A las aladas almas de las rosas
del almendro de nata te requiero,
que tenemos que hablar de muchas cosas
compañero del alma, compañero”.*

Elegía a Ramón Sijé, MIGUEL HERNÁNDEZ



**Humberto Arnés
Corellano**

Director General de
Farmaindustria

Ante la duda...., apostemos por el progreso.

La industria farmacéutica innovadora se relaciona con el progreso de la ciencia y de la humanidad porque regularmente aporta nuevos medicamentos que suponen importantes avances en terapéutica.

Las administraciones de los países desarrollados se precian de tener una industria farmacéutica consolidada en sus territorios, que contribuye al desarrollo de la I+D, con personal altamente cualificado y que favorece el acceso y conocimiento de novedades para sus profesionales sanitarios y pacientes.

Estas mismas administraciones, por otra parte, financian la práctica totalidad de los nuevos medicamentos, lo que origina un coste que obliga a los sistemas de salud a optimizar sus recursos con políticas de contención del gasto farmacéutico, cada vez más agresivas.

Se dibuja, en consecuencia, la necesidad de un cierto equilibrio entre interés sanitario en la comercialización de innovaciones terapéuticas y la adopción de medidas reguladoras, basadas en la contención del gasto.

Este equilibrio, en definitiva, la sostenibilidad del sistema sanitario, es esencial para el progreso y depende de las reglas que imponen las administraciones. De hecho, este conjunto de reglas determina un escenario sobre el que se toman decisiones acercando o alejando el interés inversor de la industria farmacéutica.

Es por ello fundamental que la industria farmacéutica internacional considere nuestro país como un lugar en el que las reglas no sólo son muy claras, sino plenamente homologables a las de los países de la UE que gozan de los mayores niveles de protección industrial y fomento a la I+D.

Sin embargo, nuestro país sigue siendo diferente. Como es sabido, hasta el año 2012, España tiene un diferencial en materia de propiedad industrial de medicamentos respecto al resto de la UE, que permite la entrada temprana de genéricos a nuestro país. Estos genéricos no pueden ser comercializados en otros países de la UE por estar protegidos allí por patente de producto, patente que en España sólo se concedió como patente de procedimiento, lo que confiere una muy débil protección a los medicamentos innovadores frente a los genéricos.

Esto nos lleva a que pasemos de ser un país sin tradición de genéricos hasta hace unos años a que, como consecuencia de la vigencia de una excepción normativa transitoria, seamos de los primeros de Europa en la autorización de medicamentos genéricos.

La comercialización prematura de un genérico, puede tener consecuencias fatales para la innovación. Si no se modifica la legislación, aparecemos durante unos años a la cabeza de la lista de países desarrollados con la dudosa cualidad de ser siempre los primeros en autorizar genéricos.

La aparición de un genérico determina una significativa reducción del precio del medicamento innovador en España, obligada por la aplicación del Sistema de Precios de Referencia. Para el titular del medicamento original, respecto a sus congéneres de otros países de la UE, esto tiene dos efectos muy negativos: (1) la entrada prematura en el mercado español del competidor genérico y (2) la obligada caída al precio del genérico.

La significativa reducción de precio de todo medicamento original lleva aparejada un incremento del diferencial con el precio respecto a otros estados lo que abona el desvío de medicamentos al extranjero y el riesgo de desabastecimiento de productos.

Casi nada es gratuito. No esperemos tener un trato preferente en el contexto internacional, tan competitivo, si nuestro entorno es desfavorable. Nadie discute la dimensión internacional de la industria farmacéutica. Los laboratorios farmacéuticos, tanto los españoles como los extranjeros, promueven estudios preclínicos y clínicos en cualquier país con toda normalidad, buscando en cada lugar las mejores condiciones profesionales, económicas y administrativas para llevar a cabo el desarrollo de los nuevos medicamentos. Existen pocas decisiones tomadas "a priori" en este ámbito y si pretendemos ser como los estados punteros de la UE no podemos mantener unas reglas tan diferentes, ni esperar a 2012 para su armonización.

Se hace imprescindible modificar la Ley de patentes dejando sin efecto la disposición transitoria que origina esta consideración privilegiada para la entrada de genéricos. Resultaría muy injusto que nuestros investigadores y nuestros hospitales puedan quedar penalizados, manteniéndose una vez más al otro lado de la frontera viendo cómo los avances en terapéutica terminan llegando a nuestro país con una participación casi anecdótica en su gestación.

Es cierto que modificar una Ley y unas expectativas de entrada adelantada de genéricos puede tener un atractivo coyuntural para la contención del gasto farmacéutico, pero más atractivo puede resultar equiparar los niveles de propiedad industrial de nuestro al de países competidores en I+D, por que es la investigación de nuevos medicamentos la que conduce al progreso y, ante la duda, es mejor que nuestros políticos se decidan por el progreso.

Términos farmacológicos



Fármaco libre: es la fracción del fármaco en plasma o tejidos que no está unido a las proteínas. Se considera que, en general, es la fracción del fármaco activo.

Farmacopea: tratado de referencia que tiene por objeto asegurar la uniformidad de la naturaleza, composición y riqueza de las sustancias medicinales y excipientes. Incluye monografías con los caracteres de las sustancias medicinales, excipientes, métodos de ensayo y de análisis a utilizar para asegurar su calidad, los procedimientos de preparación, esterilización, conservación y acondicionamiento. Las monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento (Ley del medicamento 25/1990, art.55, 1 y 2). Existen, entre otras, una Farmacopea española y otra europea.

Farmacovigilancia: es la identificación y valoración de los efectos del tratamiento farmacológico en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. Generalmente hace referencia al estudio de las reacciones adversas.

Formas farmacéuticas: son las distintas posibilidades que se ofrecen para administrar un fármaco por la vía y la forma más adecuada en cada caso.

Fórmula magistral: medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario (Ley del Medicamento 25/90 art. 8.10)

Fármacos de acción sintomática lenta para la artrosis: una realidad terapéutica

Antonio G. García, Francisco Abad Santos

El condroitín sulfato, el sulfato de glucosamina y el ácido hialurónico son fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA, Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) que han permitido en los últimos años cambiar sustancialmente el escenario terapéutico en la artrosis. Estos medicamentos destacan por su amplia experiencia clínica y elevada seguridad, así como por presentar una prolongación de su efecto incluso algunos meses después de la supresión del tratamiento (efecto remanente).

INTRODUCCIÓN

En España entre un 10 y un 15% de las personas de más de 15 años presentan enfermedades reumáticas, entre las cuales destaca por su mayor incidencia la artrosis. Esta patología es la mayor causa de dolor y de disfunción en pacientes por encima de los 65 años¹ y tiene un importante impacto socioeconómico fuera y dentro de España. La prevalencia de la artrosis asintomática en la población española se estima en un 43%, con una diferencia notable entre sexos siendo el 29.4% en hombres y el 52.3% en mujeres².

La prevalencia estimada de artrosis sintomática de rodilla en la población adulta española es del 10.2% (siendo de un 5.7% en hombres y un 14.0% en mujeres) y la de manos es del 6.2% (2.3% en hombres y 9.5% en mujeres)². La discapacidad atribuible a la artrosis de rodilla es equivalente a la causada por las enfermedades cardíacas y mayor que la provocada por cualquier otra patología en ancianos.

La artrosis es una artropatía degenerativa, inflamatoria y crónica, que se produce al alterarse las propiedades mecánicas del cartílago y del hueso subcondral y que, a su vez, es expresión de un grupo heterogéneo de patologías de etiología multifactorial, con manifestaciones biológicas, morfológicas y clínicas similares³. Puede afectar a una o más articulaciones y está fuertemente ligada a la edad (pico máximo entre los 50 y los 60 años) y con predilección por las rodillas, ciertas articulaciones de las manos (interfalángicas distales o proximales), caderas y pequeñas articulaciones de la columna. Aún así, puede ocurrir en cualquier articulación y puede afectar una o más articulaciones (poliartrosis).

La terapéutica de la artrosis es un proceso complejo que se encuentra en continua revisión. Los objetivos del manejo integral de esta enfermedad incluyen medidas no medicamentosas, correctamente empleadas, y tratamiento farmacológico. Este último es el campo terapéutico donde existen más interrogantes.

Hoy en día, las sustancias consideradas eficaces en el tratamiento de la artrosis pueden clasificarse como de acción sintomática rápida o lenta y/o de acción modificadora del curso de la enfermedad⁴.

Los **fármacos de acción sintomática rápida** (analgésicos y/o antiinflamatorios) presentan la ventaja de mejorar los síntomas dolorosos de forma rápida y potente, pero tienen una serie de inconvenientes: no son capaces de modificar la evolución de la enfermedad; los síntomas pueden reaparecer tras la suspensión del tratamiento; no están exentos de problemas de seguridad (gastrointestinales, cardiovasculares, hepáticos y renales) y pueden presentar problemas de interacciones con otros medicamentos. Además, a veces deben asociarse con gastroprotectores.

Los **fármacos de acción sintomática lenta** (SYSADOA, *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*), a pesar de presentar un inicio del efecto lento, poseen como ventajas adicionales, una eficacia global parecida a la de los AINE y un efecto que se prolonga durante más tiempo incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento (efecto remanente). Además, se trata de productos que forman parte de la matriz del cartílago, son seguros y tienen una baja relación coste/efectividad⁴.

Antonio G. García y Francisco Abad Santos.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Dpto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina - Universidad Autónoma de Madrid. Avenida Arzobispo, 4. 28029 - Madrid
c.e.: agg@uam.es

Los fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA), a pesar de presentar un inicio del efecto lento, poseen una eficacia global parecida a la de los AINE y un efecto que se prolonga durante más tiempo incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento (efecto remanente o perdurable)

Existen diferentes sustancias que se comportan como SYSADOA pero destacan por su mayor experiencia clínica, el ácido hialurónico por vía intrarticular, y el condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina por vía oral.

Recientemente, varios ensayos clínicos realizados con condroitín sulfato⁵⁻⁹, sulfato de glucosamina¹⁰⁻¹¹, ácido hialurónico (Hyalgan®)¹²⁻¹⁵ y diacereína¹⁶ han puesto en evidencia la posibilidad de que dichos compuestos, además de actuar como SYSADOA, puedan influir o modificar el curso de la enfermedad artrósica (frenando o retrasando la enfermedad). Nos referimos a los denominados genéricamente **agentes condroprotectores**⁴. En la literatura anglosajona se les clasifica y denomina S/DMOAD (*Structure Disease Modifying Osteoarthritis Drug*)⁴ o tan sólo *structure-modifying* y se les atribuye la capacidad de prevenir, retrasar, estabilizar, reparar y/o revertir las lesiones de hueso y cartílago⁴.

CONDROITÍN SULFATO

El condroitín sulfato forma parte del grupo de los glicosaminoglicanos, que son importantes constituyentes estructurales de la matriz extracelular del cartílago. Los condrocitos son las células responsables de la síntesis de los diferentes componentes de esta matriz, y de la homeostasis y catabolismo del cartílago. El condroitín sulfato está presente principalmente en la matriz extracelular que rodea estas células y es más abundante en los tejidos con una gran matriz extracelular, como los que forman los tejidos conectivos del cuerpo, cartílago, piel, vasos sanguíneos, así como los ligamentos y los tendones.

El cartílago articular es un tejido muy especializado con una matriz extracelular particularmente grande con más del 98% del volumen de matriz y menos del 2% de células. Las propiedades de resistencia al peso que el tejido posee se deben, esencialmente, a la integridad y la estructura de la matriz. Las propiedades físicas del tejido pueden entenderse ampliamente en términos de la contribución realizada por el colágeno fibrilar y los proteoglicanos no fibrilares. Esencialmente, los glicosaminoglicanos del cartílago constituyen estos agregados de alto peso molecular (proteoglicanos) cuya forma principal se llama agregan.

Los proteoglicanos contribuyen a aportar al cartílago sus propiedades mecánicas y elásticas. Gracias a la propiedad de retención de agua los proteoglicanos permiten que el cartílago articular se estire cuando se encuentra sometido a fuerza mecánica. Así, el cartílago articular constituye una superficie fuerte y elástica como soporte de la carga, y estas características dependen de la integri-

dad de la red de colágeno y la retención dentro de ésta de una elevada concentración de agregan rico en condroitín sulfato.

En las enfermedades articulares degenerativas, tales como la artrosis, se produce un deterioro y una pérdida del cartílago articular. Una fase clave en el proceso degenerativo es la pérdida de proteoglicano del cartílago y la exposición de su red de colágeno a un mal funcionamiento mecánico.

Puede admitirse que la degradación de proteoglicanos tiene lugar en la matriz como consecuencia de una elevada actividad de las metaloproteinasas neutras activadas de una forma latente a una forma activa (colagenasa, gelatinasa y estromelisinasa). Se ha observado que la actividad de la colagenasa y la estromelisinasa está significativamente aumentada en la artrosis humana. Estas enzimas son secretadas y sintetizadas por los sinoviocitos pero también por los condrocitos bajo el efecto "catabolito" de la interleucina-1. La interleucina-1 también induce la síntesis y secreción de la prostaglandina E₂ por parte de los condrocitos. La prostaglandina E₂ podría inhibir la síntesis de ADN y la proliferación de condrocitos *in vivo*¹⁷.

Además de la inhibición de la activación de las metaloproteinasas, hay una inhibición extracelular de metaloenzimas, que controla su actividad en los tejidos. Al menos dos inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) han sido identificados y caracterizados en diversos tejidos, incluyendo el cartílago.

Bajo condiciones fisiológicas, la actividad proteolítica de estas proteinasas endógenas del tejido parece estar controlada por diversos inhibidores. La regulación de este sistema de metaloproteinasas podría ser un factor clave en la degradación de las macromoléculas del cartílago. Estudios recientes en cartílago artrósico humano indican un desequilibrio entre los niveles de metaloproteinasas y el nivel de TIMP.

Puede concluirse que la deficiencia de inhibidores específicos para controlar la actividad de las metaloproteinasas neutras podría conducir a una reducción de los proteoglicanos en la matriz.

Mecanismos de acción

La justificación para utilizar condroitín sulfato para el tratamiento de la artrosis se basa en datos experimentales obtenidos en modelos *in vitro* e *in vivo* (animales y pacientes artrósicos), los cuales han demostrado que los glicosaminoglicanos sulfatados exógenos poseen un efecto sobre el metabolismo de los condrocitos y sugieren una influencia positiva sobre el curso de las enferme-

dades degenerativas articulares inducidas experimentalmente.

La reducción de la proporción de síntesis de agregados y la disminución de la capacidad de reunir agregados de gran tamaño molecular que tienen lugar con el aumento de la edad en humanos ilustra un fallo progresivo de la función de reparación de las células del cartílago articular en humanos. Esta observación explica el aumento de la incidencia de la artrosis en la tercera edad.

Durante el proceso artrósico, el metabolismo del condrocito podría ser alterado por factores exógenos y endógenos en la matriz. Entre éstos, los glicosaminoglicanos sulfatados han demostrado poseer efectos específicos, que podrían influir favorablemente la restauración del cartílago o prevenir una mayor degradación de la matriz.

Los resultados de diversos estudios realizados *in vitro* y en animales sugieren que la acción terapéutica de condroitín sulfato se debe al menos a los siguientes mecanismos de acción: **actividad antiinflamatoria** a nivel de los componentes celulares de la inflamación, **estimulación de la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico endógeno, reducción de la actividad catalítica de los condrocitos** (inhibiendo algunas enzimas proteolíticas tales como colagenasa, elas-

tasa, proteoglicanasa, fosfolipasa A₂, NAG, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, catepsina B y agreganasa 1 y 2) y **efecto protector de los componentes celulares del cartílago**¹⁸ (figura 1).

Los efectos del condroitín sulfato sobre la síntesis de óxido nítrico (ON) a nivel articular, favorecedor de la degradación del cartílago, han sido evidenciados por el grupo de Blanco FJ *et al.* cuyos resultados ponen de manifiesto que el **condroitín sulfato es capaz de reducir la síntesis de ON** en los condrocitos articulares humanos artrósicos¹⁹. Estos hallazgos están en consonancia con los del grupo de Chevalier (Francia) quienes observaron que el condroitín sulfato **reduce la apoptosis (muerte celular) inducida por ON** en condrocitos de conejo.

Un trabajo reciente presentado en el XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología apunta acerca de un posible nuevo mecanismo de acción relacionado con el efecto positivo del condroitín sulfato sobre el desequilibrio óseo en el hueso subcondral artrósico²⁰.

Toxicidad

Los estudios de toxicidad (aguda, subaguda y crónica), mutagenicidad, genotoxicidad, carcinogénesis y de toxicidad sobre la reproducción, efec-

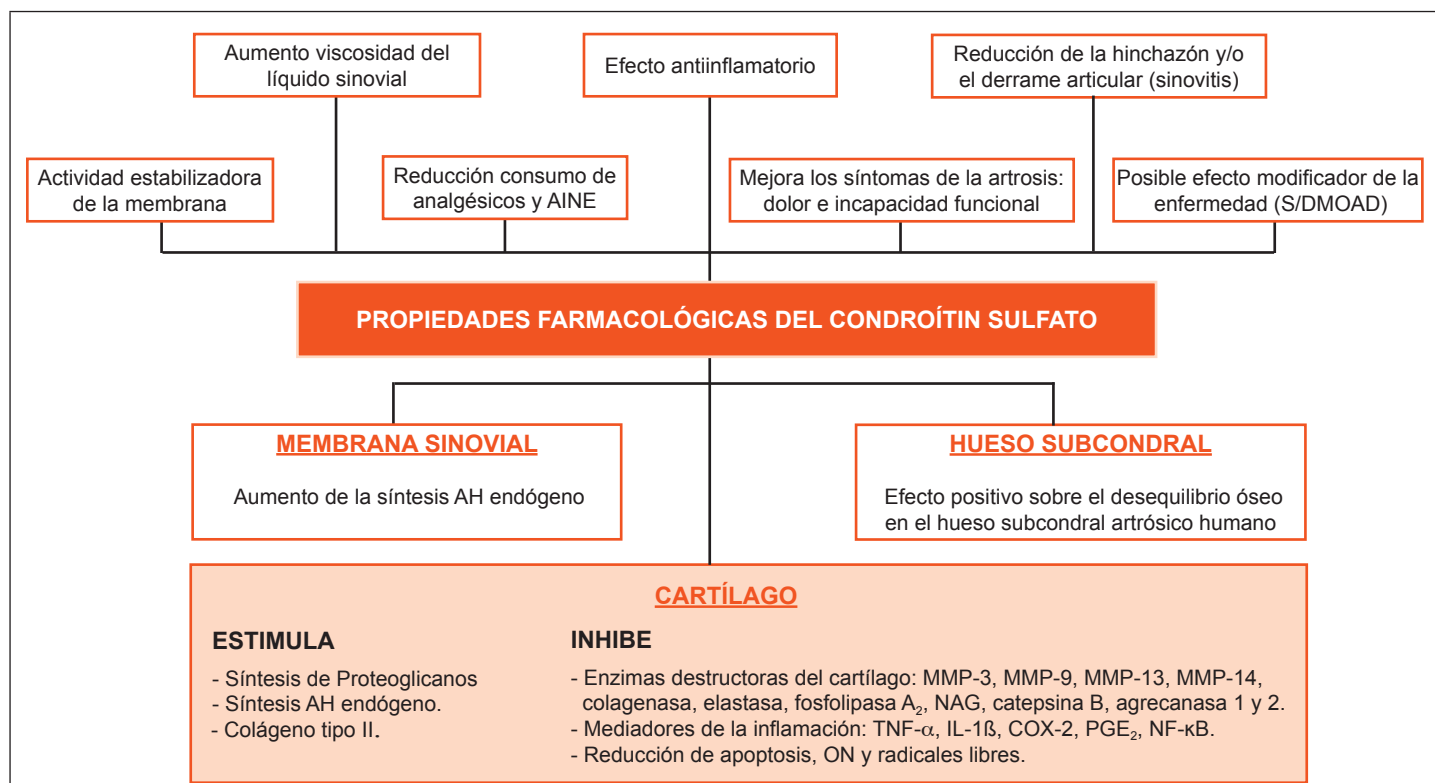


Figura1 | Efecto farmacológico del condroitín sulfato en el sistema osteoarticular.

tuados con condroitín sulfato, han dado en todos los casos resultados negativos.

El condroitín sulfato no posee toxicidad en sí mismo. No se cree que la administración exógena de condroitín sulfato de origen natural produzca toxicidad sistémica o genética, dado que forma parte de los componentes fisiológicos de los tejidos conectivos. La estructura del condroitín sulfato es idéntica a la del condroitín sulfato endógeno, sustancia natural del tejido conectivo humano.

El condroitín sulfato no ha inducido reacciones de tipo anafilactoide ni hipersensibilidad de tipo cutáneo en los tests realizados en conejos.

Toda esta seguridad demostrada en farmacología experimental ha sido confirmada en clínica a través de todos los ensayos clínicos, meta-análisis y la farmacovigilancia realizada con el producto.

Seguridad

Los resultados de estudios clínicos publicados en la literatura, con una duración aproximada de 6 a 40 meses en un número limitado de pacientes, han mostrado una total ausencia de toxicidad de condroitín sulfato administrado oralmente en dosis de 1 a 2 g al día. Los efectos adversos registrados en estos estudios son menores y generalmente asociados al tracto gastrointestinal al inicio del tratamiento, bajo forma de náuseas, pesadez gástrica, epigastralgias, diarreas.

Hasta ahora, el condroitín sulfato está comercializado y se utiliza en distintos países europeos: en Suiza desde 1982, en Italia desde 1990, en Francia desde 1993, en Austria desde 1994, en Portugal desde 2000, en España desde 2002, así como en varios países de la Europa del Este. Durante estos años, los estudios de farmacovigilancia jamás han revelado ningún efecto tóxico importante en el hombre resultante de la utilización de este compuesto. Así pues, el hecho de que el condroitín sulfato se encuentre comercializado en varios países desde hace varios años y de que se hayan tratado varios millones de pacientes a nivel mundial sin detectarse efectos adversos graves, confirma su gran perfil de seguridad.

El condroitín sulfato es una sustancia natural bien conocida que, según las evidencias presentadas, puede recomendarse como un tratamiento de acción sintomática lenta eficaz y seguro para la artrosis utilizado en la manera recomendada, tal como se ha demostrado en los ensayos clínicos realizados siguiendo las directrices CPMP (Comité Asesor de la Agencia Europea del Medicamento).

Las últimas recomendaciones de la Liga Europea Reumatológica (EULAR) para el tratamiento de la artrosis de rodilla hacen referencia a su elevado perfil de seguridad. En una escala del 0 al 100, se le atribuye un nivel de toxicidad de 6, por lo que constituye uno de los fármacos más seguros, junto al sulfato de glucosamina, para el tratamiento de la artrosis²¹.

En dichas recomendaciones también **se constata el nivel de eficacia y seguridad** de condroitín sulfato, **al que se incluye dentro de la categoría 1A de mayor evidencia científica, con un grado de recomendación A**, también el más elevado. A su vez, el reciente documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla recoge el mismo grado de recomendación para condroitín sulfato²².

Efecto Clínico

Los ensayos clínicos en pacientes artrósicos demuestran que el tratamiento con condroitín sulfato produce una disminución o desaparición de los síntomas de la enfermedad artrósica, como son el dolor y la impotencia funcional, mejorando el movimiento de las articulaciones afectadas, con un efecto que perdura durante 2 ó 3 meses.

Dado que se trata de un SYSADOA, el inicio de acción de condroitín sulfato es algo lento, entre 2-3 semanas, aunque eventualmente alcanza la misma eficacia que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y además presenta un efecto remanente por el cual su eficacia se mantiene hasta 2-3 meses después de la supresión del tratamiento²³⁻²⁴.

Eficacia y seguridad del condroitín sulfato frente a diclofenaco

Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con 146 pacientes con artrosis de rodilla de al menos 6 meses de duración, comparó diclofenaco tomado durante 30 días frente a condroitín sulfato tomado durante 90 días²³.

A partir del día 45 de estudio, el efecto de condroitín sulfato respecto al índice Lequesne fue semejante al del diclofenaco. No obstante, durante los meses 4º, 5º y 6º, cuando los pacientes sólo tomaron placebo, el efecto disminuyó significativamente en el grupo diclofenaco mientras que el grupo condroitín sulfato mantuvo su efecto positivo. Al cabo de los 6 meses, la puntuación en el grupo de condroitín sulfato fue un 64.4% inferior a los valores iniciales y la de diclofenaco un 29.7% (figura 2).

El condroitín sulfato, además de mejorar efectivamente la sintomatología de la artrosis de rodilla y dedos, posee propiedades modificadoras de la estructura que son capaces de retrasar y mitigar la progresión de la enfermedad.

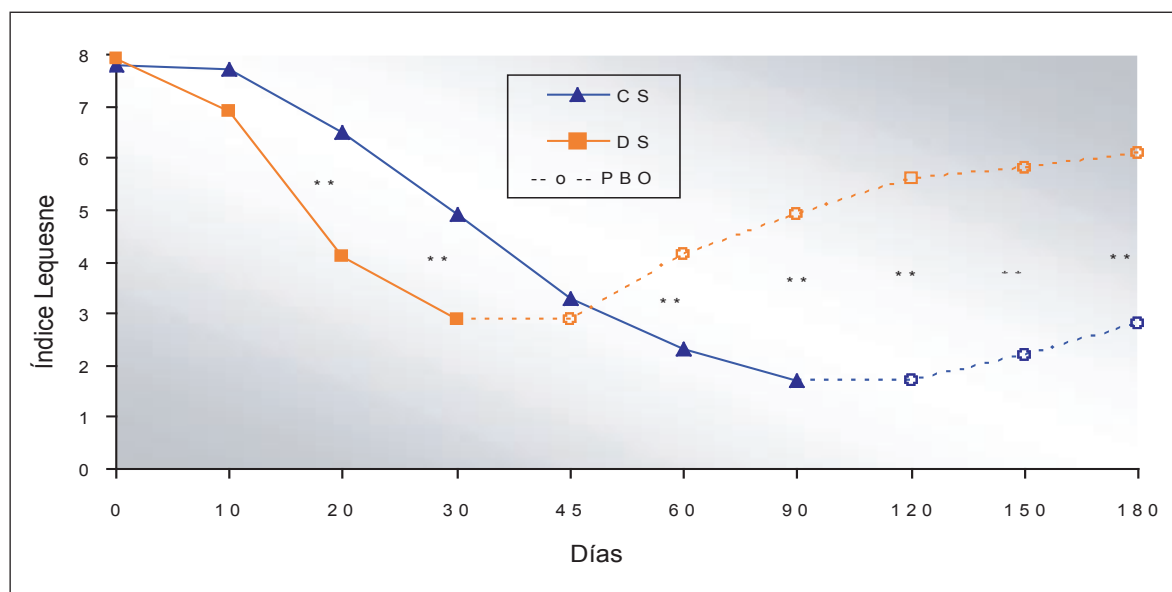


Figura 2 | Valores medios del índice Lequesne durante el estudio. CS: condroitín sulfato; DS: diclofenaco. **p < 0,01

La variable del dolor espontáneo (escala analógica visual, EAV) muestra un descenso progresivo y significativo en ambos grupos con una tendencia similar hasta el día 60. En los períodos posteriores los valores medios de dolor disminuyen considerablemente en los pacientes tratados con condroitín sulfato que resultó ser una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos durante los 4 meses finales de observación.

Teniendo en cuenta únicamente las medidas de dolor y funcionales, puede concluirse que el condroitín sulfato disminuye el dolor espontáneo con la misma eficacia que el diclofenaco. Sin embargo, a los 30 días de tratamiento, el efecto de condroitín sulfato es inferior al alcanzado con diclofenaco.

En definitiva, los pacientes tratados con AINE presentaron una reducción aguda y precoz de los síntomas clínicos que reaparecieron al suspender el tratamiento; en el grupo de condroitín sulfato la respuesta terapéutica apareció más tarde en el tiempo pero duró hasta tres meses después de finalizado el tratamiento.

Como conclusión, puede afirmarse que la eficacia clínica de condroitín sulfato fue parecida a la de diclofenaco con la ventaja adicional de una mejor tolerancia y prolongación del efecto después de la supresión del tratamiento.

Otro estudio²⁴ ha definido las características de la respuesta a condroitín sulfato durante y después de su administración, tomando como referencia el efecto de 150 mg de diclofenaco sódico (tabla 1). Para este fin, se evaluaron varios ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo que incluían pacientes con artrosis de rodilla.

El efecto de condroitín sulfato sobre el estatus funcional (índice Lequesne), el dolor espontáneo (EAV de Huskisson) y el dolor a la carga fue evaluado utilizando el modelo $E_{máx}$. Esta metodología permite predecir el efecto máximo obtenible ($E_{máx}$), y el tiempo requerido para obtener el 50% de la $E_{máx}$ (T_{50}).

Los resultados de este estudio sugieren que la respuesta más favorable predicha en pacientes con artrosis de rodilla que han recibido 800 mg/día de condroitín sulfato durante 90 días es ligeramente superior a la predicha para diclofenaco, aunque el condroitín sulfato tarda el doble en conseguir el efecto más favorable.

Tabla 1 | Parámetros farmacodinámicos predichos para CS administrado a la dosis de 1200 mg/día durante 90 días y de diclofenaco sódico administrado a la dosis de 150 mg/día durante 30 días en pacientes con A de rodilla.

		Condroitín Sulfato	Diclofenaco Sódico
Índice Lequesne	E_0 (puntuación)	7.8 ± 0.4	7.9 ± 0.4
	$E_{máx}$ (puntuación)	6.4	5.7
	$E_{máx}/E_0$ (x100)	82 %	72%
	T_{50} (días)	33	16
EAV de Huskisson	E_0 (mm)	56.4 ± 1.9	56.7 ± 2.2
	$E_{máx}$ (mm)	56	43
	$E_{máx}/E_0$ (x100)	99%	76%
	T_{50} (días)	35	22
Dolor a la carga	E_0 (puntuación)	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1
	$E_{máx}$ (puntuación)	2.5	1.9
	$E_{máx}/E_0$ (x100)	100%	74%
	T_{50} (días)	36	18

No obstante, el efecto remanente de condroitín sulfato persiste el doble que el de diclofenaco.

Eficacia del condroitín sulfato frente a placebo

En total, nueve ensayos clínicos^{5-9,23,25,26}, aleatorizados, a doble ciego, han comparado el efecto de condroitín sulfato frente a placebo en más de 1000 pacientes con artrosis de rodilla y dedos, tratados durante periodos que oscilaron entre 3 y 36 meses.

Los resultados de todos los ensayos clínicos coinciden en concluir que el condroitín sulfato es más eficaz (aproximadamente el 50%, $p < 0.05$) que el placebo **en reducir el dolor espontáneo, aumentar la capacidad funcional, disminuir la ingesta de medicación de rescate y en la valoración global del paciente y el investigador.**

Asimismo, un meta-análisis²⁷ recoge los datos de siete ensayos clínicos suficientemente homogéneos como para ser analizados conjuntamente. Un total de 703 pacientes fueron incluidos en estos ensayos clínicos, 372 tratados con condroitín sulfato y 331 con placebo.

Los resultados mostraron que el condroitín sulfato era significativamente superior a placebo con respecto al índice Lequesne, la EAV del dolor y el consumo de medicación concomitante. Se observó una mejora significativa del índice Lequesne ($p < 0.01$ a 0.001), la EAV del dolor ($p < 0.05$ a 0.001) y el consumo de medicación concomitante ($p < 0.05$ a 0.01) en los pacientes tratados con condroitín sulfato a partir del día 60 y hasta el final del estudio (días 150, 180 respectivamente), mientras que no hubo cambios en el grupo placebo.

Los datos recogidos confirmaron al menos una mejora del 50% en las variables del estudio en el grupo condroitín sulfato en comparación con la medicación control o placebo al final del estudio. Curiosamente, los efectos secundarios sucedieron más frecuentemente en los grupos placebo. Además, la tasa de abandono en todos los ensayos clínicos fue muy baja y no reveló diferencias significativas entre los estudios incluidos en el meta-análisis. Los resultados de este meta-análisis permiten concluir que el condroitín sulfato puede ser una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento de la artrosis.

Cabe destacar un ensayo clínico reciente²⁸ (GAIT-Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) multicéntrico, aleatorio y a doble ciego en un total de 1583 pacientes con artrosis de rodilla realizado por los *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos, en el que se estudió el

efecto de 5 tratamientos (500 mg glucosamina 3 veces al día; 400 mg condroitín sulfato 3 veces al día; 200 mg celecoxib al día; 500 mg glucosamina + 400 mg condroitín sulfato 3 veces al día; placebo) sobre la reducción del dolor durante 6 meses. Los resultados mostraron que la glucosamina (64.0%), el condroitín sulfato (65.4%) o la combinación de ambos (66.6%), no produjeron una reducción significativa del dolor respecto a placebo (60%) en toda la población del estudio. Clegg *et al.* manifestaron que esta falta de respuesta podría ser debida a que la mayoría de los pacientes presentaba dolor leve (por tanto, poca capacidad de discernir mejoría en el dolor) y a una respuesta del placebo muy superior (60%) a la esperada (35%). No obstante, un análisis exploratorio en el subgrupo de pacientes con dolor moderado a grave, sugiere que la administración conjunta de condroitín sulfato (Condrosan®, Bioibérica) + glucosamina, disminuye significativamente el dolor respecto a placebo (79.2% vs. 54.3 %, $p = 0.002$) en pacientes afectados de artrosis de rodilla; esta respuesta fue un 10% superior a la del control positivo (celecoxib).

En este mismo ensayo clínico se observó una disminución significativa de la hinchazón, acompañada o no de derrame articular (sinovitis), en el grupo tratado con condroitín sulfato, comparado con placebo ($p = 0.01$).

Clegg *et al.*, basándose en el mismo estudio (GAIT) también evaluaron si el condroitín sulfato podría tener un efecto diferencial sobre los síntomas de la artrosis en cuanto al grado radiográfico de Kellgren & Lawrence (KL) de los pacientes. Los resultados sugieren que el condroitín sulfato podría mejorar el dolor de la artrosis de rodilla en pacientes con fases iniciales de la patología, en concreto con grado 2 de KL²⁹.

Efecto modificador del curso de la enfermedad artrósica

Actualmente, la radiografía es el método más sencillo para identificar los cambios anatómicos de la articulación que confirman la existencia y el avance de la artrosis. En ella se observa un estrechamiento del espacio articular correspondiente a una pérdida de cartílago; esclerosis subcondral y formación de osteofitos, la respuesta ósea de la articulación al aumento de la carga mecánica resultante de la degeneración y pérdida de cartílago.

La facilidad con la que pueden detectarse estas características mediante radiografía y su fácil interpretación han hecho que sea considerado el método principal para visualizar las articulaciones artrósicas. Actualmente también están ganando terreno otras técnicas de imagen como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o la ecografía.

La administración conjunta de condroitín sulfato más glucosamina consigue mejorar significativamente el dolor inicial en pacientes afectados de artrosis de rodilla con dolor moderado a grave, comparativamente con el grupo placebo (79.2% vs 54.3%; $p = 0.002$).

El punto más estrecho del espacio articular tibiofemoral puede medirse en milímetros con una regla o calibrador, aunque el estrechamiento también puede graduarse de 0-3 en los compartimentos separados de la articulación de la rodilla, o de -4 a + 4, o partir de una puntuación inicial de +1 registrando los cambios en el tiempo en forma de cambios + ó -1.0.

Paralelamente a los resultados que demuestran la eficacia sintomática del condroitín sulfato, también se ha evidenciado en 5 ensayos clínicos mediante técnicas radiográficas la posibilidad de que el condroitín sulfato pueda prevenir las lesiones articulares erosivas o retrasar la progresión de la lesión articular. A continuación resumimos los resultados de estos trabajos.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo que incluyeron respectivamente 119 y 165 **pacientes con artrosis de dedos tratados con condroitín sulfato durante 3 años, concluyeron que la progresión de la artrosis fue menor en el grupo de condroitín sulfato y además menos pacientes de este grupo desarrollaron artrosis erosiva**. El criterio principal de evaluación del dolor fue una escala numérica de la evolución anatómica de la artrosis de dedos, que se determinó mediante radiografías postero-anteriores de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. Mediante el análisis de las modificaciones en las fases anatómicas de cada paciente se evidenció que un número significativo de pacientes de ambos grupos desarrolló artrosis en articulaciones previamente no afectadas. No obstante, en el grupo tratado con condroitín sulfato se observó una disminución significativa del número de pacientes con articulaciones afectadas^{8,9}.

Otro ensayo clínico piloto aleatorizado, a doble ciego, estudió la evolución del espacio articular de la articulación fémoro-tibial en 14 pacientes tratados con condroitín sulfato y 12 con placebo afectados de artrosis tibiofemoral. **El tratamiento con 800 mg de condroitín sulfato durante un año indujo una estabilización del espacio articular tibiofemoral**, medido por análisis de imagen digitalizada, mientras que se experimentó una reducción del espacio articular en los pacientes del grupo placebo⁵.

Se realizó otro ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo de 1 año de duración en 110 pacientes con artrosis de rodilla en el que se administraron 800 mg / día de condroitín sulfato realizando 2 ciclos de 3 meses de tratamiento alternados por 3 de descanso. Al cabo de un año se observó que el espacio articular femorotibial disminuyó significativamente en el grupo placebo mientras que se mantuvo inalterable en el grupo CS⁶ (tabla 2).

Recientemente, un nuevo ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo de 2 años de duración que incluyó 300 pacientes con artrosis de rodilla evidenció que la anchura y el grosor del espacio articular habían disminuido significativamente en el grupo placebo mientras que permanecieron estables en el grupo condroitín sulfato⁷.

Los resultados citados sugieren que el condroitín sulfato además de mejorar efectivamente la sintomatología de la artrosis de rodilla y dedos, posee propiedades modificadoras de la estructura que, aunque no reparan el daño provocado, sí son capaces de retrasar y mitigar la progresión de la enfermedad.

La excelente seguridad demostrada en toda la investigación clínica realizada con condroitín sulfato es de especial interés en un tratamiento crónico (tratamiento continuado y/o en ciclos) como es el de la enfermedad artrósica. Asimismo, también cabe destacar que el condroitín sulfato no es metabolizado por enzimas del citocromo P450, ello es de gran trascendencia ya que implica que el condroitín sulfato no puede presentar interacciones con otros medicamentos a nivel metabólico. Este aspecto es de especial relevancia para pacientes de la tercera edad polimedcados.

Además, el condroitín sulfato presenta la ventaja de ser un fármaco mucho más seguro que la terapéutica clásica utilizada, pues no presenta efectos adversos a nivel gastrointestinal, hepático, renal o cardiovascular como la mayoría de AINE, por lo que puede administrarse de forma crónica tal y como esta patología requiere, actuando como **tratamiento de base**. Además, su utilización puede suponer una reducción del consumo de analgésicos y AINE o gastroprotectores^{22,27}. Por otra parte, las características de su efecto remanente hacen

Tabla 2 | Cambios en el estrechamiento del espacio articular

Espacio articular	CS (n = 77)	PBO (n = 76)	Diferencia (IC 95%)	P (test-t)
Área (mm ²)	- 0.19	- 4.55	4.36	0.060
Ancho mínimo (mm)	- 0.04	- 0.32	0.27	0.047
Ancho medio (mm)	- 0.006	- 0.29	0.28	0.039

también posible que puedan pautarse ciclos con y sin tratamiento de manera intermitente para favorecer una mayor comodidad y calidad de vida al paciente.

Podemos **concluir que el condroitín sulfato es un fármaco de acción sintomática lenta eficaz y seguro para el tratamiento de la artrosis** que ha demostrado mejorar el dolor y la incapacidad funcional en todos los ensayos clínicos realizados al respecto con una eficacia similar a la de diclofenaco y una superioridad > 50% frente al placebo.

Por todo lo anterior podemos afirmar que el condroitín sulfato hoy por hoy puede considerarse uno de los tratamientos de base de dicha patología.

SULFATO DE GLUCOSAMINA

El sulfato de glucosamina es un principio activo de origen biológico presente en el organismo humano y sintetizado a partir de la quitina que se extrae de las conchas y/o caparazones de crustáceos. La glucosamina es un amino-monosacárido natural y es el sustrato para la biosíntesis de los proteoglicanos del cartílago.

Se ha demostrado la actividad del sulfato de glucosamina sobre la síntesis de proteoglicanos en los cartílagos articulares³⁰. Asimismo, posee una actividad antiinflamatoria ciclooxigenasa independiente; de ahí la buena tolerancia gastrointestinal y general de la glucosamina.

Además ha demostrado inhibir algunos enzimas destructores del cartílago tales como colagenasa, agrecanasa, fosfolipasa A₂ y enzimas lisosomales y la formación de otras sustancias que dañan los tejidos, como radicales superóxido de los macrófagos.

Estas acciones pueden explicarse por una actividad estabilizadora de la membrana, posiblemente conectada con las citadas propiedades metabólicas del producto.

Los efectos sobre la síntesis de óxido nítrico (ON), favorecedor de la degradación del cartílago, no están totalmente claros; existen grupos que han encontrado que disminuye la síntesis de ON³¹ y otros no han encontrado efecto alguno (figura 3)¹⁹.

Todo ello explica su actividad beneficiosa en los procesos de artrosis y, en particular, sobre los síntomas de la enfermedad.

A nivel estrictamente especulativo, se ha comentado que la eficacia de condroitín sulfato pueda deberse a su conversión en sulfato de glucosamina, dado que la estructura química de ambas moléculas es parecida. No obstante, es importante clarificar que de la molécula de condroitín sulfato (integrada por un 55% de condroitín sulfato 4, un 40% de condroitín sulfato 6 y un 5% de condroitín sulfato 4,6), teóricamente sólo el condroitín sulfato 6 puede transformarse en sulfato de glucosamina y se desconoce en que proporción. No obstante, aunque fuera el total de su proporción, lo cual resulta improbable, ésta equivaldría a una dosis 5 veces inferior a la terapéutica de glucosamina (1500 mg) por lo que el argumento de que la eficacia de condroitín sulfato se deba a su conversión en glucosamina carece de fundamento científico.

Dado que se trata de un SYSADOA, **el inicio de acción del sulfato de glucosamina es lento, entre 2 ó 3 semanas, aunque eventualmente alcanza la misma eficacia que los AINE y además presenta un efecto remanente por el cual su eficacia se mantiene hasta 2 meses después de la supresión del tratamiento.**

Como se ha comentado anteriormente, en un reciente ensayo clínico publicado por Clegg *et al.*²⁸, se ha demostrado que la combinación de condroitín sulfato más glucosamina en pacientes afectos de artrosis de rodilla con dolor moderado o intenso, consigue una mejoría estadísticamente significativa del dolor inicial comparativamente con el grupo placebo.

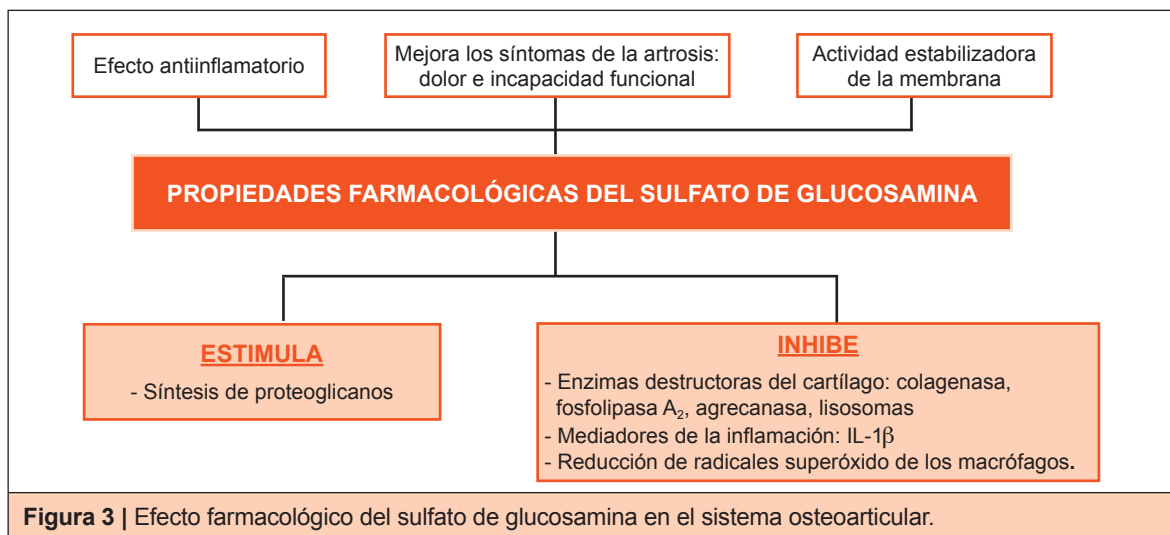


Figura 3 | Efecto farmacológico del sulfato de glucosamina en el sistema osteoarticular.

Los ciclos de terapia con 5 inyecciones de ácido hialurónico de peso molecular 500-730 kDa han demostrado mejorar significativamente los síntomas de la artrosis, como son el dolor y la impotencia funcional, durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento. En algunos casos la mejoría se ha evidenciado hasta 12 meses e incluso más ($p=0.002$)

ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico pertenece a la familia de los glicosaminoglicanos y se encuentra en diversos tejidos extracelulares, incluyendo el líquido sinovial, la matriz extracelular de la piel y el cartílago.

En las articulaciones, el ácido hialurónico es producido por los condrocitos y los sinoviocitos. El ácido hialurónico constituye el eje central de varios agregados de proteoglicanos necesarios para la integridad funcional del cartílago. Es uno de los componentes principales de la matriz extracelular del cartílago y las capas superficiales de la membrana sinovial y está presente en elevadas concentraciones en el líquido sinovial.

En los pacientes artrósicos, el ácido hialurónico del líquido sinovial se despolimeriza, dando como resultado una disminución del peso molecular y la viscoelasticidad, aumentando la susceptibilidad del cartílago a la lesión.

El ácido hialurónico **proporciona viscoelasticidad al líquido sinovial, fundamental para sus propiedades de lubricante y amortiguador, y esencial para la correcta estructura de los proteoglicanos en el cartílago articular.** En la artrosis la cantidad de ácido hialurónico en el líquido sinovial y en el cartílago es insuficiente y su calidad está alterada.

La administración intrarticular de ácido hialurónico mejora la movilidad de las articulaciones con superficie del cartílago degenerativa y alteraciones en el líquido sinovial. Existen varios ácidos hialurónicos que pueden o no tener los mismos efectos clínicos debido a su distinta procedencia, distinta concentración, distinta posología y sobre todo distintos pesos moleculares³².

El ácido hialurónico de 500-730 kDa (Hyalgan®) ha demostrado que su eficacia terapéutica se debe a la combinación de sus propiedades tanto mecánicas (viscosuplementación) como farmacológicas, de ahí su aprobación como medicamento frente al resto de ácidos hialurónicos que están disponibles como implante.

Para entender el mecanismo de acción del ácido hialurónico se ha definido el término “viscosuplementación” utilizado para la mayor parte de ácidos hialurónicos de alto peso molecular para la recuperación de las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial.

Por otra parte, estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el ácido hialurónico con peso molecular de 500-730 kDa, puede ejercer un efecto sobre la inflamación por actuar sobre determinados radicales libres del oxígeno, por inhibir la proliferación, migración y fagocitosis leucocitaria y por inhibir la prostaglandina E₂ (PGE₂) y el óxido nítrico (ON). El ácido hialurónico a este peso molecular también reduce la apoptosis en el cartílago artrósico y contrarresta algunos de los efectos de la interleucina-1 (IL-1). Asimismo, la inyección intrarticular de Hyalgan® estimula la síntesis de ácido hialurónico endógeno, y TIMP-1^{32,33,34} (figura 4).

Debido a su distinta procedencia, concentración, posología y peso molecular, no se puede afirmar que los distintos ácidos hialurónicos sean bioequivalentes desde un punto de vista terapéutico.

En un estudio comparativo entre un ácido hialurónico de 500-730 kDa y otro de 6.000 kDa, se observó que **el primero era capaz de reducir en un 70% los niveles de ON inducido por IL-1** y en un 45% la síntesis de PGE₂ inducida por IL-1 a diferencia del ácido hialurónico de más alto peso molecular. **Los dos ácido hialurónico demos-**

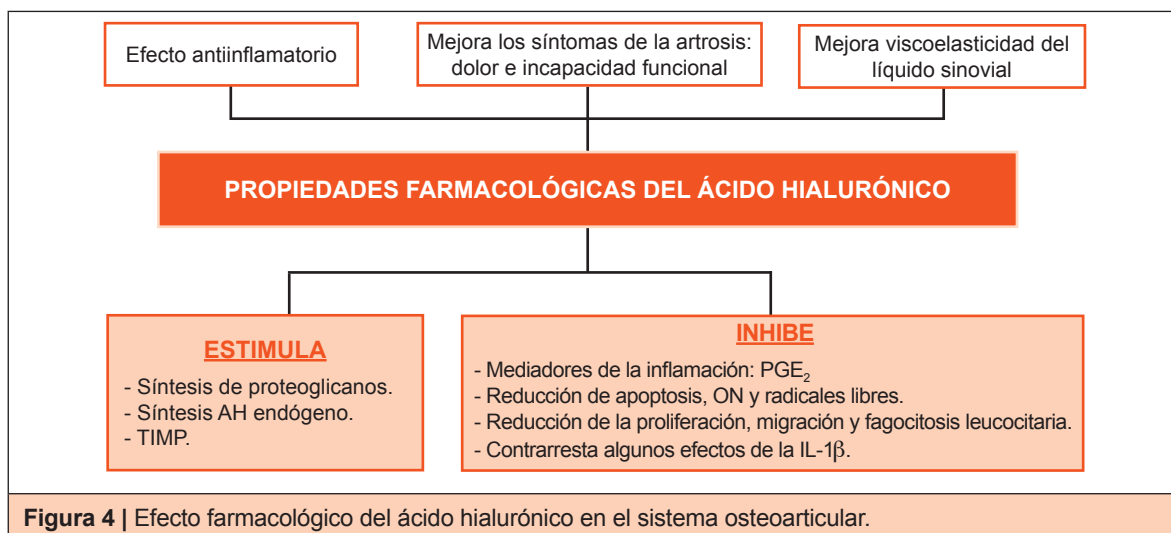


Figura 4 | Efecto farmacológico del ácido hialurónico en el sistema osteoarticular.

traron reducir la apoptosis inducida por el ON en un 40% y 36% respectivamente³⁴.

Por otra parte, tras comparar los resultados experimentales de estudios *in vitro* e *in vivo* con ácidos hialurónicos de distintos pesos moleculares, los resultados indican que mientras los estudios *in vitro* mostraban generalmente que los ácidos hialurónicos de alto peso molecular eran más activos biológicamente que los de menor peso molecular, este hecho no se confirmaba utilizando modelos animales de artrosis. La discrepancia **podría explicarse en parte por la mayor penetración del ácido hialurónico de menor peso molecular a través de la matriz extracelular de la membrana sinovial, aumentando así su concentración y facilitando su interacción con las células sinoviales.**

Los estudios que han utilizado modelos animales de artrosis han demostrado que los ácidos hialurónicos con un peso molecular en el rango 500 – 1.000 kDa eran generalmente más eficaces en la reducción de los índices de inflamación sinovial y restauración de las propiedades del líquido sinovial que los AH con un PM > 2300 kDa³⁵.

Estas propiedades farmacológicas observadas con el ácido hialurónico de peso molecular 500 – 1.000 kDa podrían explicar el beneficio clínico a largo plazo de esta terapia y confirman la teoría de que no todos los ácidos hialurónicos son iguales.

En ensayos clínicos controlados, los ciclos de terapia con 5 inyecciones de ácido hialurónico de peso molecular 500-730 kDa han demostrado mejorar significativamente los síntomas de la artrosis, como son el dolor y la impotencia funcional, durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento. En algunos casos la mejoría se ha evidenciado hasta 12 meses e incluso más³⁶ (efecto remanente).

La articulación más estudiada ha sido la rodilla, existiendo otros ensayos clínicos realizados en hombro (omartrosis) y cadera.

Un ensayo clínico multicéntrico realizado en Estados Unidos con 495 pacientes afectados de gonartrosis, divididos en tres grupos de tratamiento: uno con ácido hialurónico de peso molecular 500-730 kDa, otro con placebo y un tercero con naproxeno, puso en evidencia la eficacia y seguridad de este ácido hialurónico en pacientes afectados de gonartrosis y sirvió para que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobara su comercialización en Estados Unidos para el tratamiento de la artrosis de

rodilla en pacientes que no responden a la terapia no farmacológica (educación del paciente, pérdida de peso, terapia física y ocupacional) o analgésica (paracetamol)³⁷.

Un reciente meta-análisis de 24 ensayos clínicos publicados confirma la eficacia y seguridad de este ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de rodilla, así como en otras articulaciones, presentando además evidencias de una posible acción modificadora del curso de la enfermedad artrósica³⁸.

CONCLUSIONES

A partir de esta revisión acerca de los fármacos de acción sintomática lenta para la artrosis, se puede confirmar que estos medicamentos (condroitín sulfato, sulfato de glucosamina, ácido hialurónico) son eficaces en el tratamiento sintomático de dicha patología y son fármacos altamente seguros. Este último punto es clave en el tratamiento crónico de la artrosis ya que se trata de una patología frecuente en la tercera edad, población que además suele estar polimedicaada.

Existen además evidencias de que estas moléculas pueden actuar como modificadoras de la patología llegando a retrasar el curso de la enfermedad artrósica. Cabe destacar, sin embargo, que estos datos se tendrán que confirmar en ensayos clínicos que se encuentran en curso. Todo ello permite pensar que en los próximos años se podrá iniciar el estudio de la combinación de estas nuevas moléculas y su especialización a nivel de la articulación.

El siguiente paso en el manejo de la artrosis es personalizar el tratamiento de dicha patología. Con este objetivo, estudios sobre farmacogenómica y marcadores bioquímicos permitirán identificar a grupos de pacientes con el mismo perfil genético e igual respuesta terapéutica. De este modo, la confirmación de la existencia de subgrupos de pacientes con una misma respuesta terapéutica abre la puerta a la terapia individualizada, pudiéndose identificar previamente a los pacientes y tratarlos con la mejor terapia en función de su perfil genético. Sólo hasta el momento se han identificado al menos diez biomarcadores relacionados con el padecimiento de esta patología en diferentes articulaciones. Estas nuevas líneas de investigación, que ayudarían a mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuirían los costes al sistema sanitario, nos permiten pensar que estamos ante una nueva era terapéutica en la artrosis.

La personalización del tratamiento de la artrosis a través de estudios sobre farmacogenómica y marcadores bioquímicos permitirán identificar a grupos de pacientes con el mismo perfil genético e igual respuesta terapéutica, pudiéndose identificar previamente a los pacientes y tratarlos con la mejor terapia en función de su perfil genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ling SM, Fried LP, Garrett ES, Fan MY, Rantanen T, Bathon JM.: Knee osteoarthritis compromises early mobility function: the women's health and aging study II. *The Journal of Rheumatology*, 2003; 30 : 114-20
2. Carmona L, et al.: Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. *Revista Española de Reumatología*, 2001; 28: 18-25.
3. Alonso A, Álvaro-Gracia J.Ma, Andreu J.L. et al.: Manual S.E.R. de las enfermedades reumáticas. Sociedad Española de Reumatología, 2000 (3a ed): 464.
4. Lequesne M G, Brandt k., Bellamy, N., Moskowitz, R., Menkes, C.J., Pelletier, J.P., Altman, R.: Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1994; 21 (Suppl 41): 65-71.
5. Uebelhart D, Thonar EJMA, Delmas P.D, Chantraine A, Vignon E.: Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage* (1998) 6, (Supplement A): 39-46.
6. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire, F., Piperno, M., Mailleux, E., Floravanti, A., Matosos, L., Vignon, E.: Oral chondroitin 4&6 sulfate in knee osteoarthritis: Effects of a cyclic administration over one year. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2004; 12: 269-276
7. Michel B, Stucki G, Frey D, de Vatharie F, Vignon E, Bruhimann P, Uebelhart D.: Chondroitins 4 and 6 sulfates in osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism*, 2005; 52 (3): 779-786
8. Verbruggen G, Goemaere S, Veys E.M.: Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1998; 6, (Supplement A): 37-38.
9. Verbruggen G., Goemaere, S., Veys, E.M.: Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clinical Rheumatology*, 2002; 21 (3): 231-241.
10. Reginster J.Y., Deroisy, R., Rovati, L.C., Richard, L., Lejeune, E., Bruyere, O., Giacovelli, G., Henrotin, Y., Dacre, J.E., Gossett, C.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*, 2001; 357 (9252): 251-256.
11. Pavelka K., Gatterová, J., Olejarová, M., Machacek, S., Giacovelli, G., Rovati, L.C.: Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine*, 2002; 163: 2113-2123.
12. Listrat V., Ayrál X., Patarnello F., Bonvarlet J-P., Simonnet J., Amor B., Dougados M.: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1997; 5: 153-160.
13. Jubb R.W. et al.: Structure modifying study of hyaluronan (500-730 kDa, Hyalgan®) on osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2001; 9 (Supplement B), PP44: S16.
14. Guidolin D., Pasquali Ronchetti I., Lini E., Guerra D., Frizziero L.: Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2001; 9, 4:371-381.
15. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P.: Intrarticular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Clinical and morphological study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1998; 16:441-449.
16. Dougados M., Maguyen, M., Berdah, I., Mazières, B., Vignon, E., Lequesne, M.: Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAH, a 3-year, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 2001; 44 (11):2539-2547.
17. Tyler J.A.: Articular cartilage cultured with catabolism synthesizes a decreased number of normal proteoglycan molecules. *The Biochemical journal*, 1985; 227:869-878.
18. Bali, J. P., Cousse, H., Neuzil, E.: Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2001; 31 (1): 58-68
19. Maneiro E., Fernández, J.E., Lema, B., de Toro, F.J., Galdo, F., Blanco, F.J.: Efecto del condroitin sulfato sobre la producción de óxido nítrico por los condrocitos humanos artrósicos. *Revista Española de Reumatología*, 2001; 28 (1): 34-39.
20. J Martel-Pelletier, D Lajeunesse, F Mineau, P-A Vendittoli, J Verges, E Montell, J-P Pelletier. Chondroitin sulfate exerts beneficial effects on the mechanisms leading to osteoarthritis subchondral bone remodeling. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2005; 13 (Supplement A): P326
21. Jordan K.M. et al.: EULAR Recommendations 2003: an evidenced based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003; 62:1145-55.
22. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatología Clínica*. 2005; 1(1):38-48
23. Morreale, P., Manopulo, R., Galati, M., Bocanera, I., Saponati, G., Bocchi, L.: Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1996; 23 (8): 1385-1391.
24. du Souich P, Vergés J.: Simple approach to predict Emáx when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2001; 70 (1): 5-9.
25. Bucsi L., Poor G.: Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1998; 6 (Supplement A): 31-36.
26. Pavelka K, Bucsi L, Manopulo R. Double-blind, dose-effect study of oral CS 4&6 1200 mg, 800 mg, 200 mg against placebo in the treatment of femoro-tibial osteoarthritis. *Litera Rheumatologica*, 1998; 24: 21-30.
27. Leeb F, Schweitzer, H., Montag, K., Smolen, J.S.: A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2000; 27 (1): 205-211.
28. Clegg D.O., et al.: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New England Journal of Medicine*, 2006; 354:795-808.
29. Clegg, D.O. et al.: Chondroitin sulfate may have differential effects on OA symptoms related to degree of radiographic involvement. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2005; 13 (Supplement A), 76: P145.
30. Müller-Fassbender H. et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1994; 2: 61-69.
31. Lotz, M., Blanco, F.J., Johanes v Kempis, et al.: Cytokine regulation of chondrocyte functions *The Journal of Rheumatology*, 1994; 22: 104-108.
32. Huskisson, E.C., Donnelly, S.M.: Editorial: Hyaluronic acid in osteoarthritis. *European Journal of Rheumatology and Inflammation*, 1995; 15 (1): 1-2.
33. Abatangelo, G., O' Reagan, M.: Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *European Journal of Rheumatology and Inflammation*, 1995; 15 (1): 9-16.
34. Maneiro, E., de Andres, M.C., Fernández-Sueiro, J. L., Galdo, F., Blanco, F.J.: The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: The importance of molecular weight. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2004; 22: 307-312.
35. Ghosh, P., Guidolin, D.: Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent?. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2002; 32 (1): 10-37.
36. Kotz, R., Kolarz, G.: Intra-articular hyaluronic acid: duration of effect and results of repeated treatment cycles. *The American journal of orthopedics*, 1999; 28: 5-7.
37. Altman, R., Moskowitz, R.: Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *The Journal of Rheumatology*, 1998; 25:11.
38. Maheu, E., Ayrál, X., Dougados, M.: A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: A review of clinical trials with Hyalgan®. *International journal of clinical practice*, 2002; 56 (10): 804-813.

Historia de la Aspirina

Lucinda Villaescusa Castillo

La lucha contra el dolor ha sido una de las preocupaciones más importantes del ser humano desde tiempo inmemorial. Sin embargo, el dolor no siempre tuvo en todas las culturas una misma significación, un mismo trato y una misma forma de combatirlo.

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se consideró al dolor durante muchos años como una especie de designio divino que había que llevar con resignación. Pero, a pesar de ello, el empleo de sustancias capaces de mitigar el dolor ha sido una constante a lo largo de la historia de la humanidad.

Las plantas medicinales han sido uno de los recursos más importantes que han contribuido a sobrellevar el dolor y las enfermedades durante muchos siglos, pero además han constituido la fuente de la cual surgieron muchos de los remedios actuales para el dolor.

Las primeras referencias sobre el uso de sustancias analgésicas hay que buscarlas en las viejas civilizaciones babilónicas y egipcias, así como en las diferentes culturas precolombinas. En la incesante búsqueda de sustancias para calmar el dolor físico, el hombre comenzó a utilizar raíces, cortezas y hojas de diversas plantas, como la mandrágora, la adormidera o el sauce.

La historia de la aspirina es uno de los mejores ejemplos para ilustrar la importancia de la medicina tradicional y su clara influencia en la industria farmacéutica moderna.

Los orígenes de la aspirina se remontan al siglo IV a.C., cuando Hipócrates, padre de la medicina, recomendaba a sus pacientes que masticasen hojas de sauce para aliviar el dolor, especialmente a las mujeres durante el parto. En el siglo II de nuestra era, Galeno, médico romano, prescribía hojas de sauce contra el dolor, la fiebre y la inflamación, por contener compuestos químicos pertenecientes al grupo de los salicilatos. En la Edad Media y también en el Renacimiento, sabemos que las plantas poseedoras de salicilatos se empleaban para curar distintas afecciones. Sin embargo, el gran paso lo dio el reverendo inglés M. Edward Stone en 1763, al comprobar que la corteza del sauce era un poderoso aliado para bajar la fiebre y aliviar las molestias causadas por enfermedades agudas, como la malaria, extendi-

da por entonces en las islas británicas. Posteriormente se comprobó que no tiene acción sobre el *Plasmodium*, pero que sí alivia los ataques febriles. Fue así como se inició la historia de la aspirina, la cual fue lanzada al mercado 136 años después.

DE LA CORTEZA DEL SAUCE A LA ASPIRINA

La corteza de sauce ha sido desde tiempo inmemorial un tratamiento eficaz contra la fiebre y el dolor. Ya en el año 1534 a. C., en el *Papiro de Smith* se establecían una serie de tratamientos quirúrgicos, que se acompañaban con algunos métodos curativos a base de plantas medicinales. Una de ellas era la corteza del Tyeret o sauce blanco (*Salix alba* L.) (Figura 1). También en el famoso Papiro de Ebers se contempla el uso del sauce. En la antigua China era conocida la actividad de la madera de sauce para tratar a los enfermos reumáticos.

Según algunos autores, los primeros usos de la corteza de sauce debieron realizarse siguien-



Figura 1 | *Salix alba* (Salicaceae)

Lucinda Villaescusa Castillo

Profesora Titular de Farmacología.
Dpto. Farmacología.
Universidad de Alcalá de Henares. Edificio de Medicina.
Campus Universitario.
Carretera Madrid-Barcelona, Km. 33,600. C.P. 28871.
Alcalá de Henares (Madrid)
e.e.: lucinda.villaescusa@uah.es

Buchner, en 1928, aisló la salicilina, un precursor del ácido salicílico.

do la denominada “teoría de las señales”. Precisamente, la observación de que dicho árbol habitaba en zonas húmedas, en terrenos pantanosos, con las raíces encharcadas sin padecer trastorno alguno, pudo ser el origen de que a lo largo de los años se relacionasen sus propiedades terapéuticas con la enfermedad producida por la humedad en los pies, nombre con el que se conocía a ciertas fiebres de carácter reumático, por lo que debió animar a su utilización entre los médicos de la época.

El libro de Dioscórides, *Materia Médica*, recoge en su primer tomo la actividad del sauce para tratar diversos estados patológicos relacionados con el dolor, describiendo el uso tanto de la corteza, como de las hojas, del zumo, de las semillas y del fruto.

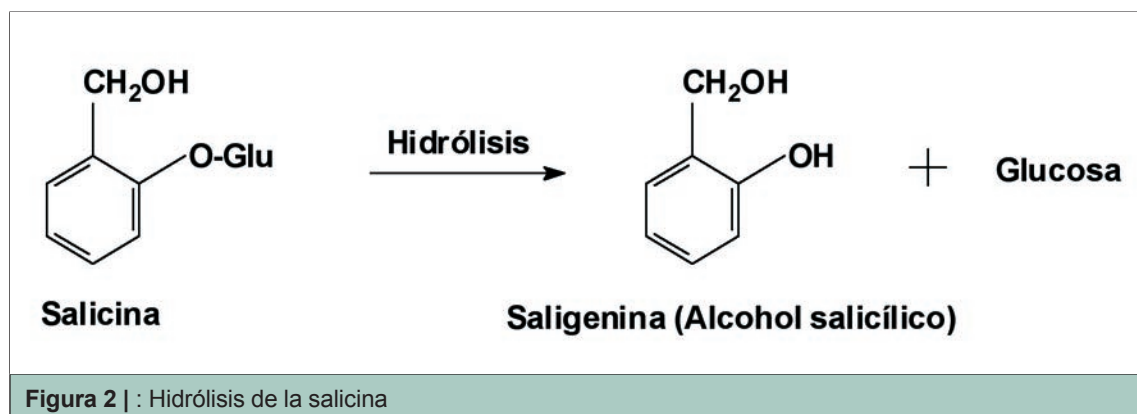
Durante la Edad Media, la corteza de sauce se utilizó en la industria de la cestería, por lo cual el gremio de canasteros estableció férreas regulaciones para su uso, alegando razones ecológicas y fue echada a un lado como opción para calmar los dolores frente a los derivados del opio, introducidos desde el medio y cercano oriente.

Tras siglos de olvido, en 1763, el reverendo Edward Stone, quien mascaba la corteza de sauce para aliviar los dolores reumáticos, recuperó el uso de los extractos de sauce. Para probar sus

efectos suministró una infusión del polvo seco de la corteza de las ramas del sauce a un total de 50 feligreses enfermos de fiebres reumáticas. El éxito del experimento fue rotundo. Stone presentó una comunicación a la *Real Sociedad de Medicina de Londres* que llevaba por título “*Acerca del éxito de la corteza del sauce en el tratamiento de la fiebre*”. En ella daba cuenta de los resultados encontrados con la corteza de *Salix alba*, abriendo así una nueva oportunidad a este extracto vegetal utilizado tiempo atrás.

La necesidad de disponer de esta panacea en cantidades ilimitadas y de prevenir la posible escasez de su fuente de obtención, avivó el interés de los investigadores europeos por aislar, identificar y sintetizar el principio activo de la corteza de sauce.

Franceses y alemanes compitieron para encontrar el principio activo de este árbol milagroso. Medio siglo después, en 1828, un grupo de científicos alemanes dirigidos por Johann A. Buchner, un químico farmacéutico del Instituto Farmacológico de Munich, aislaron una pequeña cantidad de una sustancia de color amarillento, un glucósido del alcohol o-hidroxibencílico, la salicina, que por hidrólisis con emulsina conduce al aglicón saligenina o alcohol salicílico, precursor del ácido salicílico (*Figura 2*).



Poco después, H. Leroux, un farmacéutico francés, mejoró el método de extracción, obteniendo un mayor rendimiento de esta sustancia. En 1833, E. Merck obtuvo la salicina pura.

Por aquella época, en 1835, un farmacéutico suizo aisló por destilación una sustancia a partir de las flores de la “reina de los prados” [*Spiraea ulmaria* L. (= *Filipendula ulmaria*)] (*Figura 3*), el aldehído salicílico. Parecía, pues, que las flores de la *Spiraea* y la corteza del sauce contenían sus-

tancias parecidas o tenían la misma estructura básica.

En el mismo año, en Alemania, Karl Jacob Löwig oxidó la salicina y obtuvo el ácido salicílico (*Figura 5*), un compuesto de reconocidas propiedades como antirreumático y calmante de dolores y fiebres. Al parecer, el ácido salicílico fue ensayado en humanos, pero pronto se abandonó su estudio debido al excesivo sabor amargo y a la gran irritación gástrica que provocaba.



Figura 3 | *Spiraea ulmaria* (Rosaceae)

**En 1897,
Hoffman
obtuvo ácido
acetilsalicílico
por la acetila-
ción del ácido
salicílico.**

En 1853, ya en plena era de la síntesis orgánica, el francés Charles Frederick von Gerhardt, profesor de química de la Universidad de Montpellier, buscando una alternativa al ácido salicílico, hizo un primer intento de acetilación del ácido, obteniendo el ácido acetilsalicílico, demostrando que éste era mejor tolerado que ninguno de sus precursores u homólogos y que presentaba la misma actividad analgésica. A pesar de los resultados obtenidos, el nuevo producto quedó abandonado en el laboratorio, ya que von Gerhardt no tenía interés en su comercialización.

En 1859, H. Kolbe describió el método industrial para la obtención del ácido salicílico por calfacción del fenol, obtenido por F. F. Runge del alquitrán de hulla unos años antes, con anhídrido carbónico y sosa a presión y a temperaturas entre 120 y 140°C. Esta síntesis hizo económicamente accesible al precursor de la aspirina.

Casi cuarenta años después un joven químico llamado Félix Hoffmann (1868-1946) (Figura 4), de los laboratorios Bayer (Eberfeld, Alemania), recupera del pasado las investigaciones llevadas a cabo por von Gerhardt.

El padre de Hoffmann estaba afectado de reumatismo crónico y sufría los desagradables efectos adversos del ácido salicílico, vómitos y un desagradable sabor. Hoffmann buscó una alternativa a este agente entre sus numerosos derivados, centrándose en el ácido acetilsalicílico, sintetizado en 1853 por Charles Frederick von Gerhardt.

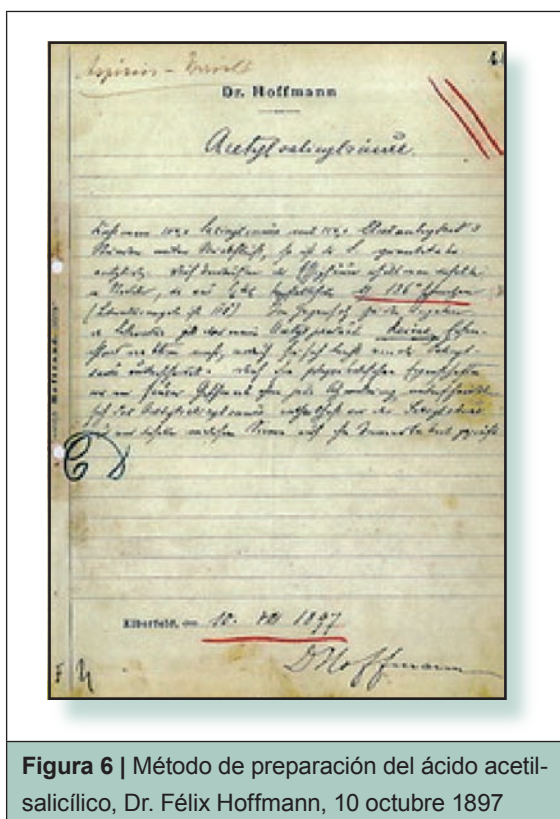
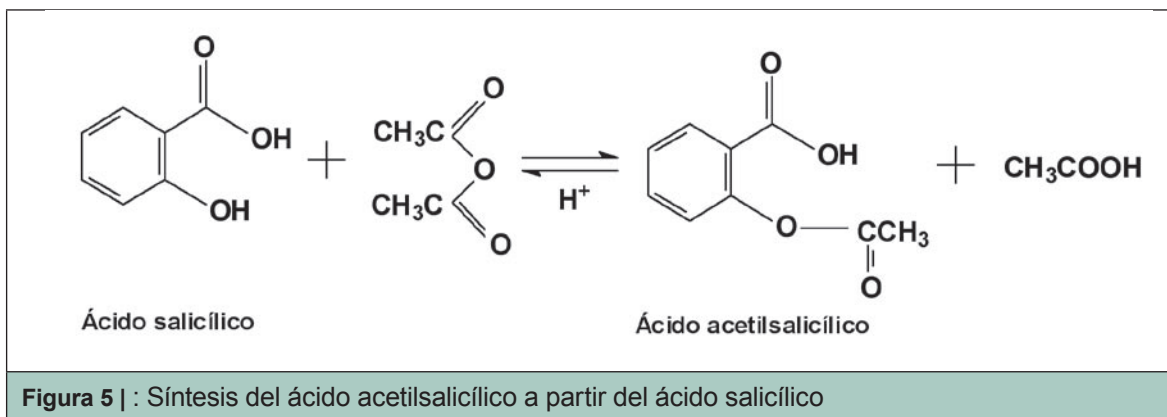
El 10 de octubre de 1897, Hoffmann logró obtener ácido acetilsalicílico mediante la acetilación del ácido salicílico (Figura 5), bajo la supervisión y las indicaciones del Jefe de la División Farmacéutica de Bayer, Arthur Eichengrün.

El mérito de Hoffmann consistió en desarrollar el primer procedimiento para fabricar el ácido acetilsalicílico en forma químicamente estable, consiguiendo además mejorar la calidad del producto terminado hasta la calidad farmacéutica. En su famosa anotación manuscrita del 10 de octubre de 1897 (Figura 6), el químico de Bayer escribe que el ácido acetilsalicílico tiene propiedades físicas ventajosas en comparación con el ácido salicílico.

Tras una serie de ensayos en animales de experimentación, realizadas por Heinrich Dreser (1860-1924), Jefe del Laboratorio de Farmacología Experimental de Bayer, en 1898 se remitieron muestras de ácido acetilsalicílico a Kurt Witthauer (Deaconess Hospital de Halle) y a Julius Wohlgemut (Berlín) para su ensayo en humanos. Se realizaron dos ensayos clínicos en Berlín y en Halle. Los resultados de estos ensayos se publicaron en 1899, confirmándose que el ácido acetilsalicílico era tan eficaz como el ácido salicílico en pacientes reumáticos, pero sin sus desagradables efectos adversos. En 1899, Dreser describía en "*Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*" los excelentes efectos analgésicos y anti-piréticos del ácido acetilsalicílico y su tolerancia apreciablemente mejor en comparación con los salicilatos de uso corriente en aquella época.



Figura 4 | Félix Hoffmann



La aspirina nació como patente en 1899, en forma de polvo.

La comercialización de este nuevo agente supuso un serio problema para la compañía Bayer, ya que su fabricación era muy complicada y no podía protegerlo con una patente, pues no se trataba de compuesto nuevo. Bayer solicitó entonces una patente de procedimiento donde se reivindicaba el método industrial de fabricación. De esta forma nació la Aspirina® el 23 de enero de 1899 (registrada con el número 36.433 en la Oficina Imperial de Patentes de Berlín el 6 de marzo de 1899). El nuevo analgésico y antipirético se vendía inicialmente en forma de polvo (Figura 7) y pronto fue producido a gran escala.

El nombre comercial de Aspirina deriva de "a" de acetyl y "spirin" del nombre latino de la ulmaria, planta de la que se obtuvo por primera vez el aldehído salicílico, *Spiraea ulmaria*.

Las evidentes propiedades analgésicas, anti-inflamatorias y antipiréticas del preparado condujeron a una rápida expansión de la Aspirina® por todo el mundo.

En 1900, justo un año después del lanzamiento al mercado del ácido acetilsalicílico, Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer & Co. consiguió comprimir el polvo en comprimidos de 500 mg (una completa novedad en aquel tiempo), que eran fáciles de tomar y se desintegraban inmediatamente en el agua. El ácido acetilsalicílico fue, por tanto, el primer fármaco importante que apareció en el mercado en forma de comprimidos.

Al finalizar la primera guerra mundial, Alemania tuvo que entregar a Estados Unidos la patente para la producción de Aspirina® como parte de las compensaciones por el fin de la guerra, por lo que Bayer perdió la patente y Aspirina® pasó a ser un nombre genérico. Con la expansión imperialista de Estados Unidos a principios del siglo pasado, la Aspirina® llegó a los botiquines de todo el mundo y en 1936, la Real Academia de la Lengua Española incluyó el término "aspirina" en su diccionario oficial, en el que se definía como "sólido blanco, cristalino, constituido por ácido acetilsalicílico, que se usa como analgésico y antipirético".

Siendo el fármaco más usado de la historia, el mecanismo de acción de la Aspirina® no fue conocido hasta 72 años después de su comercialización, gracias a los trabajos de John Vane, Sune Berstrom y Bengt Samuelsson, quienes por esta aportación obtuvieron el Premio Nobel de Medicina en 1982. Estos autores describieron en 1971 que el ácido acetilsalicílico era capaz de inhibir una enzima, la ciclooxigenasa, que participaba en la síntesis de prostaglandinas, unas sustancias involucradas en el dolor y la inflamación de órganos y tejidos, así como en los fenómenos de vasoconstricción y agregación plaquetaria.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas permitió por tanto el estudio de otros aspectos, y esta explicación del modo de acción del ácido acetilsalicílico dio lugar también a nuevos descubrimientos concernientes a las prostaglandinas.

Un hito importante en el desarrollo histórico de la aspirina fue la investigación sobre la inhibición de la agregación plaquetaria por el ácido acetilsalicílico, llevada a cabo por K. Verdín y su equipo de investigadores en el Centro Angiológico de la Universidad de Frankfurt. La inhibición de la adherencia plaquetaria por el ácido acetilsalicílico fue descrita en 1954 por Y. Bounameaux y H. Cauwenberge, pero fue Verdín el primero en detectar el factor agregante plaquetario cromatográficamente. Este efecto, hasta entonces desconocido del ácido acetilsalicílico, indujo a su aplicación terapéutica en la reducción del riesgo de tromboembolismo, la prevención y tratamiento de los ataques isquémicos transitorios y la profilaxis primaria y secundaria del infarto de miocardio.

Después de más de 100 años, la aspirina continúa sorprendiéndonos con nuevas indicaciones y preparados.

La búsqueda de mejoras en la aspirina por parte de Bayer hizo que en 1971 se lanzara al mercado alemán un nuevo producto, la Aspirina C®, que era menos agresiva para el estómago, por un lado, debido a la nueva formulación del excipiente y, por otro, a que, al ser efervescente (una gran innovación en aquel tiempo), llegaba ya disuelta.

Durante la década de los 80 se consolidó el uso de la aspirina como anticoagulante o anti-trombótico. La sociedad y la comunidad científica asistieron al redescubrimiento de un antiguo medicamento con importantes aplicaciones en patologías cardiovasculares. La aspirina conseguía reducir el riesgo de un ataque al corazón. Tan clara era su eficacia que, ya en 1985, la FDA hacía público un anuncio histórico: *“Los pacientes que ya habían sufrido algún ataque al corazón veían reducido a una quinta parte el riesgo de sufrir un se-*

gundo ataque si consumían aspirina. Además, los pacientes con angina de pecho inestable disminuían su riesgo a más de la mitad”. En 1989 se publica el primer gran estudio que demuestra que Aspirina® reduce el riesgo cardiovascular.

Aquellos descubrimientos fueron el pistoletazo de salida para una auténtica maratón de investigaciones que han permitido sumar, desde entonces y hasta ahora, nuevas e insospechadas propiedades a la larga lista de aplicaciones de este fármaco. Gracias a la continua investigación, el ácido acetilsalicílico continúa siendo uno de los fármacos más interesantes desde el punto de vista farmacológico después de más de cien años de su descubrimiento. Pocos otros fármacos han sido capaces de permanecer constantemente en el centro de interés científico durante un período de tiempo tan prolongado. En la actualidad es uno de los medicamentos más estudiados de la medicina mundial estando registrado en más de 70 países.



Figura 8 | Cartel publicitario de Aspirina®



Figura 7 | Aspirina® (1889)

BIBLIOGRAFÍA

1. Braña M.F., Del Río L.A., Trives C y Salazar N. "La verdadera historia de la aspirina", An. R.Acad. Nac. Farm. 71:813-819 (2005)
2. Cañigual S., Vila R., Wichtl M. Plantas Medicinales . Drogas vegetales para infusión y tisana. Manual de base científica para Farmacéuticos y Médicos. OEMF (1998)
3. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10a edición (2003)
4. López-Muñoz, F y Álamo C. "Evolución histórica del tratamiento farmacológico del dolor". En: Abordaje del dolor desde la oficina de farmacia, Módulo I. Coordinadores: Francisco Zaragoza y Cecilio Álamo. Universidad de Alcalá. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bristol-Myers Squibb. Fundación Instituto UPSA del dolor (2004)
5. Nietsch P. Aplicaciones terapéuticas de la Aspirina®. Bayer (1991)
6. Sneader W. Drug Prototypes and their Exploitation. J. Wiley & Sons, Nueva York (1996)
7. www.aspirina.com/cienan01.htm
8. www.bayer.com/aspirin/history.pdf

¿Sabías que...?

... en el mundo se consumen cada día
16 millones de Aspirina®.

Con esta cantidad se podría cubrir una superficie de 2,4 Km², es decir, algo más que la extensión del Principado de Mónaco.



... la Aspirina® viajó a la luna.

72 años después que el científico Félix Hoffmann descubriese la aspirina, ésta se proyectaba al espacio de la mano de los astronautas Armstrong, Aldrin y Collins.

... la palabra Aspirina® se convirtió
en sustantivo en 1936.

En ese mismo año la palabra fue aceptada en el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española:

“ Del fr. aspirine, y este del al. Aspirin, marca reg.).

1. f. Med. Sólido blanco, cristalino, constituido por ácido acetilsalicílico, que se usa como analgésico y antipirético.
2. f. Comprimido fabricado con esta sustancia.”

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

HIPERTENSIÓN PULMONAR: Una nueva indicación para el sildenafil

La hipertensión pulmonar se define, según la Sociedad Española de Cardiología, como la existencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo o de más de 30 mmHg durante el ejercicio.

En realidad, la hipertensión pulmonar es más un estado fisiopatológico que una enfermedad, presentándose en las etapas avanzadas de gran parte de las enfermedades cardíacas y pulmonares. No obstante, existe también como una enfermedad primaria, que se caracteriza por tener una presión de capilar pulmonar venoso normal, y es de causa desconocida. Algunos estudios sugieren que la hipertensión pulmonar primaria puede ocurrir en hasta el 33% de los pacientes con esclerodermia difusa. De hecho, la hipertensión pulmonar puede ser una causa principal de muerte en estos pacientes.

La hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad respiratoria suele ser de grado moderado. El mecanismo causante de este tipo de hipertensión es la vasoconstricción hipóxica del lecho arterial pulmonar. Otros mecanismos son la pérdida de vasos pulmonares en el enfisema, la compresión capilar en zonas hiperinsufladas o la hiperviscosidad causada por policitemia pueden agravarla.

La enfermedad cardíaca suele ser la causa más frecuente de hipertensión pulmonar, especialmente el fallo ventricular izquierdo secundario a hipertensión arterial sistémica o enfermedad coronaria; menos habitual es la enfermedad mitral o las tumoraciones cardíacas como el mixoma.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar no tiene carácter curativo por el momento. En general, estos pacientes deben evitar los ejercicios intensos y los desplazamientos a grandes alturas, aunque pueden permitirse los viajes en aviones convencionales presurizados. Se recomienda evitar aquellos fármacos que puedan agravar la hipertensión pulmonar, tales como los descongestionantes nasofaríngeos, los antihipertensivos que tengan actividad cardiodepresora – como los betabloqueantes – y los AINE. Asimismo, debe evitarse el embarazo debido a que las sobrecargas hemodinámicas del embarazo, sobre todo del posparto inmediato, son mal toleradas.

Los vasodilatadores se utilizan para obtener un descenso de la presión de la arteria pulmonar y un incremento del gasto cardíaco, sin hipotensión sistémica. La respuesta al tratamiento vasodilatador en un determinado paciente es impredecible, por lo que es obligado llevar a cabo el test durante el cateterismo con agentes de corta duración, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo. Los fármacos empleados para el test agudo son epoprostenol IV, adenosina IV y óxido nítrico (NO) inhalado.

La perfusión intravenosa de epoprostenol (prostaciclina, PGI₂) permite mantener la mejora en la hemodinamia y aumenta la tolerancia al ejercicio, alargando la supervivencia en los cuadros de hipertensión pulmonar grave de los pacientes que no han respondido al test vasodilatador agudo. Tiene la dificultad de precisar una administración en infusión intravenosa continua, debido a su corta semivida (3-5 min) y a que es inactivo por vía oral. El desarrollo de tolerancia es frecuente, por lo que las dosis deben ir incrementándose de forma escalonada durante el primer año para evitar su desarrollo.

Hay evidencias clínicas de que la anticoagulación mejora la supervivencia en todos los grupos de pacientes con hipertensión pulmonar primaria, especialmente en aquellos que no responden al test vasodilatador agudo de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria.

El empleo de antagonistas del calcio sólo está recomendado en pacientes que responden al test agudo, pero no han demostrado su utilidad en el resto de pacientes. Los más utilizados son el nifedipino y el diltiazem, que producen una mejoría sostenida en un 25 a un 30% de los pacientes, siendo

Santiago Cuéllar

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

en general las dosis requeridas para obtener efectos beneficiosos más altas que las utilizadas en la hipertensión arterial o en la enfermedad coronaria.

El bosentan es un antagonista selectivo de los receptores ET_A y ET_B de la endotelina. Es capaz de reducir los síntomas asociados a la hipertensión pulmonar, conduciendo a un aumento significativo en el índice cardiaco asociado a una reducción significativa en la presión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha. Las endotelinas (ET) son una familia de neurohormonas, de las que la endotelina-1 (ET_1) es la forma más comúnmente sintetizada en las células endoteliales de los vasos sanguíneos y desarrolla un potente efecto vasoconstrictor (de hecho, es considerada como el vasoconstrictor endógeno más potente, por encima de la noradrenalina y de la angiotensina II), como consecuencia de su acción agonista sobre los receptores ET_A .

Además del efecto vasoconstrictor agudo, la endotelina-1 es capaz de modular a largo plazo la función celular muscular lisa, a través la afectación de los mecanismos de transducción de las señales nucleares. De hecho, esta última acción moduladora es considerada como la responsable de su participación en la patogénesis de algunas alteraciones proliferativas de las capas internas vasculares, como es el caso de la aterosclerosis, así como en cambios adaptativos que conducen a una remodelación vascular y a una hipertrofia cardiaca. Ha podido constatarse que en hipertensión arterial pulmonar, así como en insuficiencia cardiaca, las concentraciones de endotelina-1 están directamente relacionadas con la gravedad y el pronóstico.

En los cuadros resistentes al tratamiento, la cirugía es una alternativa terapéutica a considerar. En este sentido, el trasplante pulmonar uni o bilateral, así como el combinado de corazón y pulmón, presentan rangos de supervivencia similares, en torno al 65-70% al año.

Actualmente el pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar no tratada es malo. La media de supervivencia tras el diagnóstico es de 2,5 años, aunque hay pacientes que pueden sobrevivir más tiempo, particularmente con el uso de los nuevos fármacos. La anticoagulación casi duplica el rango de supervivencia, y los pacientes que responden al tratamiento con antagonistas del calcio presentan una supervivencia del 95% a los 5 años. El epoprostenol aumenta la supervivencia de los pacientes que no responden a los vasodilatadores orales y se asocia a una supervivencia a los 5 años, similar a la del trasplante de pulmón o incluso mejor.

El **sildenafil** es un conocido medicamento, utilizado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Sin embargo, atendiendo a su capacidad para producir una relajación de la musculatura lisa vascular pulmonar y con ello una disminución de la presión que el flujo sanguíneo ejerce sobre las paredes de los vasos pulmonares, ha sido autorizado de forma diferenciada (Revatio®, Pfizer) para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Además, el sildenafil previene la formación de obstrucciones de origen plaquetario y relaja la musculatura lisa vascular periférica, todo ello en presencia de óxido nítrico.

Actúa inhibiendo la hidrólisis de GMP_c , al bloquear selectivamente un tipo específico de GMP_c fosfodiesterasa, concretamente la de tipo 5 (PDE5), responsable de la degradación del GMP_c en las células musculares lisas presentes en numerosas estructuras orgánicas (vasos sanguíneos, tráquea, vísceras y plaquetas, así como en los cuerpos cavernosos del pene). En definitiva, el sildenafil provoca un incremento de los niveles de GMP_c en las células musculares lisas vasculares, lo cual se traduce en una relajación de éstas y, consecuentemente, en vasodilatación del lecho vascular pulmonar, en los pacientes con hipertensión vascular. También produce, aunque en menor medida y de forma transitoria, una reducción de la tensión arterial sistémica, generalmente de escasa relevancia clínica.

El sildenafil ha demostrado mejorar la capacidad de resistencia física de los pacientes, en relación al placebo. El efecto más marcado se experimenta durante el primer mes de tratamiento, manteniéndose posteriormente de forma estable, lo que hace pensar que no es probable el desarrollo de tolerancia farmacológica. En cualquier caso, los ensayos clínicos actualmente disponibles son excesivamente cortos – máximo de 16 semanas – como para poder evaluar la respuesta a largo plazo para este tratamiento. Por otro lado, no está claro que sea capaz de mejorar la disnea en estos pacientes.

Los datos disponibles parecen sugerir que sildenafil es, en esta indicación, comparable al óxido nítrico (NO) y, al menos, tan efectivo como epoprostenol (prostaciclina) y bosentan. Incluso algunos datos preliminares aparecen como algo más positivos que este último y parece ser que sildenafil podría ser útil en algunos pacientes refractarios al epoprostenol.

El perfil toxicológico del sildenafil es conocido desde la experiencia en el tratamiento de la disfunción eréctil. Obviamente, el tipo de paciente es notablemente diferente y, consecuentemente, el margen de seguridad también lo es. En cualquier caso, los datos de seguridad disponibles actualmente en pacientes con hipertensión pulmonar no parecen mostrar diferencias cualitativas sobre el tipo

El sildenafil relaja la musculatura lisa vascular pulmonar, disminuyendo así la hipertensión pulmonar.

de efectos adversos. Los más comunes responden al efecto vasodilatador del sildenafil (cefalea, rubefacción, etc), siendo también relativamente comunes la dispepsia, el dolor muscular, la diarrea, las hemorragias nasales y el insomnio. Con todo, puede considerarse como un perfil toxicológico aceptable, en línea con otros tratamientos como el bosentán.

Considerando que la hipertensión pulmonar es una condición devastadora e incurable, con un pronóstico malo, esta nueva indicación del sildenafil supone una novedad de cierto interés como una nueva alternativa terapéutica, de administración oral, perfil toxicológico aceptable y comparable en eficacia a otros tratamientos, como epoprostenol, óxido nítrico o bosentán, a lo que hay que añadir el hecho de ser útil en cuadros refractarios a algunos de estos últimos fármacos y la posibilidad de combinarse con ellos, reforzando y/o prolongando el efecto hemodinámico.

NÁUSEAS Y VÓMITOS ASOCIADOS A QUIMIOTERAPIA

Las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia constituyen uno de los problemas más comúnmente asociados al tratamiento oncológico y, en no pocos pacientes, un aspecto limitante de su utilidad, especialmente en tratamientos relacionados con fármacos altamente emetógenos, como es el caso de los derivados del platino. Reducen la calidad de vida de los pacientes y pueden provocar cuadros graves de deshidratación, desnutrición, alteraciones metabólicas y neumonía por aspiración del contenido gástrico.

Básicamente, existen dos fases en la inducción del vómito asociado a la quimioterapia. Una fase temprana o aguda, que finaliza 24 horas después del inicio del tratamiento y que, en el caso particular del cisplatino, alcanza su máximo a las cuatro horas, desapareciendo este efecto virtualmente durante las siguientes 16-18 horas.

La fase retardada o tardía de la emesis quimioterápica aparece a partir de las 24 horas del inicio del tratamiento quimioterápico y puede perdurar hasta una semana, siendo aún más resistente al tratamiento que la fase aguda, con el inconveniente adicional de obligar a muchos pacientes a permanecer hospitalizados durante algunos días tras la administración de la quimioterapia.

Existe un amplio arsenal de medicamentos antieméticos, que resultan más o menos útiles en algunas de las condiciones pero no en todas. Esta diversidad es lógica atendiendo a las múltiples causas y mecanismos patogénicos implicados en los vómitos. Los grupos farmacológicos más empleados en la emesis asociada a quimioterapia son:

- *Antidopaminérgicos de acción central.* Los más empleados son las fenotiazinas (especialmente clorpromazina y tietilperazina) y butirofenonas (haloperidol). Bloquean los receptores D_2 de la dopamina (y algunos otros más, lo que justifica el amplio perfil toxicológico de estos fármacos). Son poco eficaces en vómitos inducidos por eméticos potentes, como la quimioterapia con cisplatino. Por otro lado, parece existir una relación dosis/efecto pero los efectos secundarios limitan la dosis máxima. Estos efectos son reacciones distónicas (sobre todo en niños), sedación e hipotensión. Las butirofenonas son más potentes como antieméticos pero también producen más efectos adversos.
- *Ortopramidas.* Forman un amplio y variado grupo (más heterogéneo de lo que a primera vista pudiera sugerir su gran parecido químico), cuya cabeza de serie es la metoclopramida. Bloquean los receptores serotoninérgicos $5-HT_4$ y, muchas de ellas, también los receptores dopaminérgicos. Las ortopramidas comparten muchas de las propiedades e inconvenientes de las fenotiazinas (incluyendo las reacciones extrapiramidales, debido a sus efectos antidopaminérgicos centrales) pero son preferibles en ciertos casos.
- *Antagonistas de los receptores $5-HT_3$ de la serotonina.* Forman el grupo de antieméticos más potente disponible hasta ahora para vómitos por quimioterapia, y posiblemente muy eficaces también en vómitos postoperatorios y por radioterapia. Con todo, la eficacia parece mayor en la prevención de los vómitos inmediatos a la terapia que en los retardados. Tienen efectos secundarios poco importantes, consistiendo mayoritariamente en cefaleas. Están comercializados en España ondansetrón, granisetrón y tropisetrón, siendo muy semejantes entre sí. La eficacia de los antagonistas $5-HT_3$ en el control de los vómitos y náuseas tardíos en la quimioterapia está menos estudiada; es más, hasta hace poco no existía una buena base científica para emplear estos fármacos en este tipo de vómitos. No obstante, su mecanismo farmacológico está especialmente justificado, ya que el tracto gastrointestinal contiene el 80% del total de la

Existe un amplio arsenal de medicamentos antieméticos, que resultan más o menos útiles en algunas de las condiciones pero no en todas. Esta diversidad es lógica atendiendo a las múltiples causas y mecanismos patogénicos implicados en los vómitos.

El palonosetrón ha sido autorizado para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emética y la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia oncológica moderadamente emética.

serotonina corporal y durante la quimioterapia las células enterocromafines que recubren el tracto gastrointestinal son dañadas, dando lugar a la liberación de grandes cantidades de serotonina, que a su vez estimula las neuronas aferentes vagales que activan el centro del vómito o incluso la zona gatillo.

- *Antagonistas de neurocininas (NK)*. El aprepitant desarrolla su acción a través del bloqueo selectivo y de alta afinidad de los receptores NK₁ de la sustancia P (neurocinina 1) humana. Presenta un margen amplio de seguridad y tiene la peculiaridad de actuar tanto sobre las náuseas y vómitos agudos como sobre los diferidos.
- *Corticosteroides*. Tienen una acción antiemética propia frente a vómitos de quimioterapia de intensidad moderada, pero lo más interesante es que la acción es aditiva con la de metoclopramida y ondansetrón (y seguramente con otros antagonistas de serotonina). En uso intermitente no se manifiestan los efectos secundarios típicos de los corticoides y no parece tampoco que favorezca la evolución tumoral.
- *Benzodiazepinas*. Las benzodiazepinas son poco potentes como antieméticos en uso aislado, pero son muy útiles como coadyuvantes de otros tratamientos. El lorazepam en especial es bastante utilizado para prevenir el vómito anticipatorio que suele aparecer con la repetición de tratamientos de quimioterapia.
- *Cannabinoides*. Son los constituyentes activos de la marihuana, como el THC (tetrahidrocannabinol), o se trata de derivados de los mismos (dronabinol). Por lo general la potencia es inferior a los anteriormente citados, y la incidencia de efectos secundarios es elevada, especialmente en ancianos. No están comercializados en España.

Hasta el presente no existe ningún tratamiento óptimo para prevenir o tratar los vómitos asociados con la quimioterapia, como lo demuestra el hecho de que, a pesar de los fármacos disponibles hasta un 25% de los pacientes experimenta náuseas y vómitos con carácter inmediato tras ser tratados con quimioterapia altamente emetógena, proporción que alcanza el 50% o más en el caso de la forma tardía de las náuseas.

El **palonosetrón** (Aloxi®, *Italfármaco*) es un antagonista de los receptores 5-HT₃ de la serotonina. Bloquea la transmisión serotoninérgica hasta el centro del vómito, provocada por la liberación de grandes cantidades de serotonina como consecuencia del daño producido por la quimioterapia en las células enterocromafines que tapizan el tracto digestivo. Está relacionado química y farmacológicamente con otros antagonistas de 5-HT₃ (ondansetrón, granisetrón y tropisetrón), aunque presenta una semivida de eliminación notablemente superior (40 h, frente a 3-4 para ondansetrón y granisetrón, y 8 h para tropisetrón).

Ha sido autorizado para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emética y la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia oncológica moderadamente emética. Es importante la distinción que se hace en la indicación autorizada, en el sentido de solo se ha aceptado su uso para prevenir las náuseas y vómitos agudos inducida por quimioterapia intensamente emetógena, mientras que se acepta también para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena, tanto de la fase aguda como de la diferida. La evolución temporal de la emesis inducida por quimioterapia intensamente emetógena tiene una evolución multifásica, con notables variaciones, mientras que la emesis inducida por quimioterapia moderadamente se trata de un fenómeno continuo que va paulatinamente amortiguándose a lo largo de 4-6 días.

Por ello, mientras que la fase aguda o inicial es adecuadamente controlada con los tratamientos disponibles actualmente, la fase tardía de la emesis inducida por quimioterapia sigue constituyendo un reto importante desde el punto farmacológico y terapéutico, como lo demuestra el hecho de que más de un 50% de los pacientes experimenta vómitos durante esta fase, aunque haya sido tratado con terapia estándar (antagonistas 5-HT₃ y un corticosteroide potente, generalmente dexametasona). Sin duda, ello tiene un impacto psicológico y fisiológico sustancial sobre los pacientes y puede determinar, en ciertos casos, la sustitución de un protocolo antineoplásico por otro menos eficaz o experimentado.

Con la introducción en el mercado del aprepitant (Emend®, *Merck Sharp Dohme*) hace un par de años se ha mejorado la situación y ello tiene una especial relevancia por la notable mejora experimentada en la quimioterapia anticancerosa durante estos últimos años. Las tasas de respuesta antitumoral que se están alcanzando son realmente importantes, aunque a costa, en muchos casos, de utilizar dosis iniciales elevadas de antineoplásicos, casi siempre, intensamente emetógenas.

La evidencia clínica disponible demuestra que el palonosetrón es significativamente superior al ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente

emetógena, tanto en la fase inicial como en la diferida. Sin embargo, los datos indican una eficacia similar (al menos, no inferior) a la del ondansetrón, en relación a la quimioterapia intensamente emetógena.

No obstante, el ondansetrón no es el mejor comparador posible para el palonosetrón en la prevención de la emesis diferida inducida por quimioterapia intensamente emetógena, tanto por su diferente semivida de eliminación, como por la evidencia clínica desfavorable disponible. En este sentido, probablemente el mejor comparador sería el aprepitant.

Dado que aprepitant y palonosetrón tienen mecanismos de acción diferentes es posible que sus efectos puedan potenciarse mutuamente. De hecho, ya se ha realizado algún ensayo clínico en este sentido, con resultados prometedores.

Desde el punto de vista toxicológico, su perfil es perfectamente superponible cuali y cuantitativamente con el del resto del grupo de antieméticos antagonistas 5-HT₃.

El palonosetrón supone un cierto avance, tanto por eficacia como por comodidad de administración (una única dosis al inicio del ciclo de quimioterapia) en relación a los antagonistas 5-HT₃ actualmente disponibles, en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena. Su utilidad en la emesis inducida por quimioterapia intensamente emetógena es, en cambio, comparable a la de aquellos. Por otro lado, y aunque no se dispone de estudios directamente comparativos, los datos en paralelo parecen indicar una menor utilidad del palonosetrón en la emesis diferida de la quimioterapia intensamente emetógena, en relación al aprepitant.

La tasa de detección utilizando cistoscopia con aminolevulinato de hexilo y luz azul mejora notablemente la tasa de detección del carcinoma *in situ*, en relación a la cistoscopia estándar con luz blanca, así como la detección de lesiones papilares en la vejiga.

DIAGNÓSTICO CISTOSCÓPICO DEL CÁNCER DE VEJIGA

Como ocurre con cualquier forma de neoplasia, un elemento clave en el pronóstico de los pacientes con cáncer de vejiga es la precocidad con que se haga el diagnóstico. En este caso, el diagnóstico urológico clínico se realiza a partir de la observación de la presencia de hematuria, así como el aumento de la frecuencia de las micciones y notar dolor al orinar. Para visualizar la capa interna de la vejiga se suele practicar una cistoscopia a través de la uretra, siendo necesario en ocasiones obtener pequeñas muestras de tejido para efectuar la correspondiente biopsia.

El diagnóstico cistoscópico estándar actual del cáncer de vejiga se hace con luz blanca, combinada con la realización de biopsias para facilitar la detección de cánceres de bajo grado. Sin embargo, este método depende en gran parte de la experiencia y habilidad del urólogo y conduce con frecuencia a resultados falsamente negativos, especialmente para tumores de bajo grado y tejidos precancerosos. El **aminolevulinato de hexilo o hexaminolevulinato** (Hexvix[®], Amersham Health) es un precursor fisiológico de las porfirinas naturales que, en instilación intravesical, da lugar a la acumulación local de porfirinas en las células de las capas internas de la vejiga, con carácter fotoreactivo, con especial preferencia por las células neoplásicas y preneoplásicas, debido a su mayor actividad metabólica. Ha sido autorizado para la detección del cáncer de vejiga en pacientes confirmados o con alta sospecha del mismo conforme a los resultados de, p. ej., una cistoscopia de cribado o de una citología urinaria positiva.

Dado que muchos de los intermedios porfirínicos, en especial la protoporfirina IX, son compuestos fotoactivos y fluorescentes, capaces de emitir una luz roja característica en respuesta a la excitación con luz azul (de longitud de onda entre 380 y 450 nm), las lesiones premalignas y malignas tienden a brillar en color rojo, por la acumulación de los metabolitos porfirínicos.

La tasa de detección utilizando cistoscopia con aminolevulinato de hexilo y luz azul mejora notablemente la tasa de detección del carcinoma *in situ*, en relación a la cistoscopia estándar con luz blanca, así como la detección de lesiones papilares en la vejiga, con la ventaja adicional de poder utilizarse conjuntamente con una resección transuretral para determinar el grado de eficacia de la resección tumoral.

El procedimiento puede ser fácilmente practicado por el urólogo de forma complementaria a la cistoscopia estándar, sin que presente riesgos significativos de complicaciones, a lo cual contribuye un perfil toxicológico bastante benigno.

BIBLIOGRAFÍA:**Sildenafil**

- Alaeddini J, Uber PA, Park MH, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 94(11): 1475-7.
- Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2005; 99(1): 91-5.
- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Revatio. EMEA/H/C/638. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 26 de mayo de 2006).
- Dandel M, Lehmkühl HB, Hetzer R. Advances in the medical treatment of pulmonary hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28(5-6): 311-24.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2148-57.
- Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2005; 96(9): 1334-6.
- Hoepfer MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension: current and future agents. *Drugs.* 2005; 65(10): 1337-54.
- Kataoka M, Satoh T, Manabe T, et al. Oral sildenafil improves primary pulmonary hypertension refractory to epoprostenol. *Circ J.* 2005; 69(4): 461-5.
- Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(5): 869-84.
- Preston IR, Klinger JR, Houtches J, et al. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2005; 99(12): 1501-10.
- Rosengarten B, Schermuly RT, Voswinckel R,

Kohstall MG, et al. Sildenafil improves dynamic vascular function in the brain: studies in patients with pulmonary hypertension. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(3): 194-200.

- Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J.* 2006; 151(4): 851.e1-5.
- Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, Hill NS. Pulmonary hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5(3): 245-50.
- Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(11): 1292-7.

Palonosetron

- Aapro MS, Macciocchi A, Gridelli C. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients. *J Support Oncol.* 2005; 3(5): 369-74.
- Board T, Board R. The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. *AORN J.* 2006; 83(1): 209-16.
- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Aloxi. EMEA/H/C/563. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 11 de mayo de 2006).
- Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Ann Oncol.* 2004; 15(2): 330-7.
- Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veeg S, Sleeboom H, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003; 14(10): 1570-7.
- Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. 5-Hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed

nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(10): 765-72.

- Oo TH, Hesketh PJ. Drug insight: New antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005; 2(4): 196-201.
- Schwartzberg L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006. *J Support Oncol.* 2006; 4(2 Suppl 1): 3-8.
- Siddiqui MA, Scott LJ. Palonosetron. *Drugs.* 2004; 64(10): 1125-32.
- Viale PH. Integrating aprepitant and palonosetron into clinical practice: a role for the new antiemetics. *Clin J Oncol Nurs.* 2005; 9(1): 77-84.

Aminolevulinato de hexilo

- Anónimo. Hexyl aminolevulinato: 5-ALA hexylester, 5-ALA hexylester, aminolevulinic acid hexyl ester, hexaminolevulinato, hexyl 5-aminolevulinato, P 1206. *Drugs R D.* 2005; 6(4):235-8.
- Jichlinski P, Leisinger HJ. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help for the urologist! *Urol Int.* 2005; 74(2): 97-101.
- Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinato imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol.* 2005; 174(3): 862-6;
- Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinato induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance? *Eur Urol.* 2005; 47(3): 323-6.
- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinato fluorescence cystoscopy. *J Urol.* 2004; 171(1): 135-8.
- Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Comparison of hexaminolevulinato based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective Phase II study. *Eur Urol.* 2005 Mar; 47(3): 319-22.

Términos farmacológicos

Farmacogenética: disciplina que estudia las respuestas farmacológicas y su modificación por influencias hereditarias. Estas influencias pueden deberse a alteraciones de base farmacocinética o farmacodinámica.

Farmacocinética: es el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo, y eliminación del fármaco en función del tiempo. Es decir, es lo que el organismo hace con el fármaco administrado.

Farmacodinamia: es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, así como de su mecanismo de acción. Es decir, es lo que el fármaco hace al organismo al que se ha administrado.



Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que ha finalizado la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA acerca del balance beneficio-riesgo del uso de fluoxetina para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

El CHMP ha emitido un dictamen favorable para ampliar la indicación de fluoxetina a niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión moderada a severa que no responden a psicoterapia.

El CHMP ha concluido que el balance beneficio/riesgo de fluoxetina en esta indicación es favorable, aunque el laboratorio titular de la autorización de comercialización deberá realizar estudios adicionales para garantizar que la seguridad de fluoxetina en este grupo de población se mantiene aceptable.

La evaluación para esta indicación se ha basado fundamentalmente en los resultados de tres ensayos clínicos controlados frente a placebo de 9 a 12 semanas de duración, en los que se incluyeron 750 niños y adolescentes. También se ha revisado la información procedente de estudios clínicos y experimentales en relación con el efecto de fluoxetina sobre el crecimiento, desarrollo sexual y comportamiento suicida (ideación suicida e intento de suicidio).

Las conclusiones del CHMP han sido las siguientes:

1. La fluoxetina muestra un efecto positivo en los estudios en depresión mayor en niños y adolescentes.
2. La fluoxetina únicamente debe utilizarse, conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.
3. La dosis inicial es de 10 mg/día, pudiéndose incrementar a 20 mg/día después de una a dos semanas de tratamiento.

4. Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento.
5. Se deben investigar con mayor profundidad los efectos de la fluoxetina sobre el desarrollo sexual, el comportamiento emocional y la toxicidad testicular. El laboratorio titular de la autorización de comercialización (Lilly) deberá poner en marcha estudios que permitan obtener datos de seguridad de los niños en tratamiento, en particular referentes al desarrollo sexual.
6. Los profesionales sanitarios y los familiares que atienden a los niños y adolescentes en tratamiento con fluoxetina deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

En consecuencia, pendiente de su autorización formal por la Comisión Europea, la extensión para niños y adolescentes de la indicación de fluoxetina en depresión mayor es la siguiente:

“Niños y adolescentes de 8 años de edad o más: Episodio depresivo mayor de moderado a severo, si la depresión no responde a terapia psicológica después de 4-6 sesiones. La medicación antidepressiva se debería ofrecer a un niño o un adulto joven con depresión moderada a severa únicamente en combinación con terapia psicológica”.

La AEMPS procederá a actualizar la ficha técnica y el prospecto de las especialidades farmacéuticas con fluoxetina una vez autorizada por la Comisión Europea.

Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relativos al uso de lamotrigina (Lamictal®, Crisomet®, Labileno®, lamotrigina EFG) durante la gestación.

Las indicaciones autorizadas de lamotrigina son el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Datos publicados recientemente¹, procedentes de un registro norteamericano de mujeres embarazadas que utilizan medicamentos antiepilépticos (NAAED: *North American Antiepileptic Drug Registry*), sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina)

El registro NAAED ha estimado una prevalencia de fisuras palatinas de 8,9 por 1000 en mujeres tratadas con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Esta prevalencia se comparó con los datos procedentes del registro BWH² (*Brigham and Women's Hospital-Boston*) como grupo representativo de la población general, en el que se ha estimado una prevalencia de 0,37/1000, obteniéndose un Riesgo Relativo de 24 (RR, IC 95%: 10-57,4). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la prevalencia global de malformaciones graves entre el registro NAAED y la población de referencia.

Con objeto de confirmar este incremento de riesgo, se han revisado los casos procedentes de otros registros de este tipo procedentes de países europeos, Australia y de estudios publicados en la bibliografía, sin que se haya podido constatar el incremento de riesgo detectado en el registro NAAED. No obstante, se han iniciado nuevos estudios en registros con mayor número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con lamotrigina y con otros antiepilépticos.

En consecuencia, la AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados de estudios en marcha y

siguiendo el principio de precaución considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

1. El uso de lamotrigina durante el embarazo debe realizarse valorando en cada caso individual el balance beneficio-riesgo, utilizando la dosis mínima eficaz y teniendo en cuenta que otros antiepilépticos se han asociado con riesgo de malformaciones congénitas.
2. Debe evitarse la supresión o disminución brusca de dosis ya que existe el riesgo de que se presenten nuevas crisis epilépticas con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.
3. Se debe informar sobre este potencial riesgo a las pacientes que deseen un embarazo y estén en tratamiento con lamotrigina, recomendando la planificación adecuada del embarazo con objeto de minimizar el posible riesgo de malformaciones congénitas asociado a lamotrigina.

La AEMPS en coordinación con otras Autoridades Reguladoras europeas ha actualizado la información relativa al uso durante el embarazo, contenida en la ficha técnica de las especialidades con lamotrigina que se puede consultar seleccionando el siguiente enlace: ficha técnica de lamotrigina.

REFERENCIAS

1. Colmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006; 76(5): 318.
2. Nelson K., Holmes L.B. Active Malformations Surveillance Program at Brigham and Women's Hospital in Boston. *New England J Medicine*, 1989 320:19-23.

Uso de vancomicina en un paciente de edad avanzada

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

El paciente anciano presenta una disminución de la masa muscular con una disminución paralela en la producción endógena de creatinina. Esta producción endógena de creatinina está directamente relacionada con la masa corporal e inversamente con la edad. Por lo tanto, podemos observar en ocasiones una falta de relación entre los niveles séricos de creatinina y la función renal.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 62 años, 65 kg, 1,60 cm, alérgica a penicilina. Diagnosticada de hipertensión arterial y diabetes mellitus, en tratamiento con metformina 850 mg/24 h y lisinopril 10 mg /24 h. Ingresa para el implante de prótesis total de rodilla derecha artrósica. Transcurridos 3 días de la intervención quirúrgica la paciente comienza con exudado purulento y febrícula. Se recoge una muestra del exudado que revela un cultivo positivo para estafilococo epidermidis sensible a cloxacilina. Dada la alergia a penicilinas, inició tratamiento con vancomicina a dosis de 1000 mg /12 h vía intravenosa.

Tras 4 días de tratamiento se realiza monitorización de niveles plasmáticos de vancomicina (basal: 16,52 µg/mL y pico: 32,89 µg/mL). Se reduce la dosis de vancomicina a 1000 mg/24 h (basal: 5,4 µg/mL y pico: 21,1 µg/mL). A la semana de iniciado el tratamiento, otro facultativo añade ketorolaco-trometamol (30 mg iv) por gonalgia. (Rango terapéutico de la vancomicina: basal: 5-10 µg/mL, pico: 20-40 µg/mL).

Datos de laboratorio previo al ingreso: Leucocitos: 13.000/mm³ (neutrófilos: 74,3%). Hematíes: 5.300.000/mm³, Hb: 14,1 mg/dL, Hcto: 42,1 %. VSG: 17. Coagulación: actividad de protrombina: 95,16, PT-INR: 1,08. Bioquímica: Glucosa: 82 mg/dL, Urea: 49 mg/dL, creatinina: 1 mg/dL.

Transcurridos 8 días de tratamiento: Leucocitos: 9.500/mm³ (neutrófilos: 72%), hematíes: 4.170.000/mm³, Hb: 11,2 mg/dL, Hcto: 35%,. Coagulación: normal. Bioquímica: glucosa: 90 mg/dL, urea: 78 mg/dL, creatinina: 2,45. Niveles de vancomicina: basal: 21,1 µg/mL y pico:37,8 µg/mL.

DISCUSIÓN:

En el anciano existe una pérdida sustancial de masa renal con disminución del flujo sanguíneo renal, filtrado glomerular, función tubular, capacidad para concentrar la orina y conservar el sodio¹. La presencia de factores asociados, como deshidratación, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión, retención urinaria, pielonefritis o nefropatía diabética, contribuirán a incrementar el deterioro de la función renal, lo que se traduce en un incremento en las concentraciones plasmáticas del fármaco, aumento de la semivida de eliminación y riesgo de nefrotoxicidad.

El principal objetivo para realizar un ajuste de dosificación es compensar la disminución en la tasa de eliminación renal, reduciendo dosis del fármaco/s que se eliminan por vía renal, prolongando intervalos o modificando ambos (en caso de aclaramientos muy bajos)².

Dada la dificultad que supone en ocasiones la medida del aclaramiento endógeno de creatinina de una forma fiable, Cockcroft y Gault propusieron una fórmula para estimar el aclaramiento endógeno de creatinina a partir de la creatinina sérica, que aconsejamos se use en la práctica clínica habitual:

Hombres:

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{creatinina peso corporal (Kg)}}{72 \times \text{Cr pl (mg/dL)}}$$

Mujeres: Clcr hombres X 0.85

Creatinina peso corporal:

$$\text{peso ideal} + 0,2 (\text{peso total} - \text{peso ideal})$$

Para el cálculo del peso ideal podemos utilizar la fórmula de Devine:

Peso ideal hombres: 50 + 2.3 Kg por cada 2,54 cm por encima de una altura de 152,4 cm.

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.
e.e.: correa@uma.es

Peso ideal para mujeres: $45,5 + 2,3 \text{ Kg}$ por cada 2,54 cm por encima de una altura de 152,4 cm.

Bjornsson y cols.³ y Kampmann y cols.⁴, han desarrollado diferentes nomogramas para realizar una rápida evaluación del aclaramiento de creatinina a partir de valores de creatinina sérica.

Para realizar un correcto ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, especialmente en población geriátrica⁵ y en especial para fármacos nefrotóxicos como vancomicina⁶⁻⁸ y antiinflamatorios no esteroideos⁹, podemos recurrir a alguna de las siguientes alternativas:

- Prolongar los intervalos de administración, sin modificar la dosis. Con esta opción, obtendremos unos picos elevados y por lo tanto sería idóneo para la acción de antibióticos bactericidas, permitiendo obtener al mismo tiempo un amplio margen de seguridad.
- Reducir las dosis manteniendo los mismos intervalos habituales. De este modo, se conseguirían unos niveles basales estables con una reducción del pico máximo. Esta opción sería muy útil, para fármacos de vida media muy prolongada como es el caso de la digoxina.
- Reducir la dosis del fármaco y aumentar al mismo tiempo el intervalo de administración. Este opción es recomendable especialmente con aclaramientos de creatinina muy bajos (<15 ml/min) y para fármacos con estrecho rango terapéutico como los aminoglucósidos y vancomicina. En relación con el caso que se recoge, si realizamos el cálculo del aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft y Gault, obtenemos un valor de 48,2 ml/min; por tanto, la dosis administrada de vancomicina de 1000 mg/12 h, parece excesiva (propia de un adulto joven). Sería adecuado haber aplicado una dosis de 1000 mg/24 h (Tabla 1).

¿Qué criterios deberían establecerse para monitorizar el tratamiento propuesto?

En un anciano un buen control de los niveles de vancomicina, permite no solo prevenir la aparición de nefrotoxicidad, sino el mantenimiento en plasma de concentraciones adecuadas frente al microorganismo responsable. La actividad bactericida de la vancomicina depende de la concentración mínima inhibitoria y es tiempo-dependiente. Recientemente, se ha propuesto realizar una monitorización basal única, basándose en la compleja farmacocinética multicompartmental de la vancomicina y en la falta de correlación de niveles máximos pico con la eficacia terapéutica. Además, unos niveles basales terapéuticos se corresponden con unos niveles pico adecuados⁶.

La vancomicina es usada para infecciones gram-positivo como estafilococo epidermidis, en pacientes alérgicos a la penicilina. La semivida de eliminación es de 6 horas en condiciones normales. Tras una administración intravenosa de vancomicina, el 70 a 90% de la dosis se excreta, por vía renal, mediante filtración glomerular, en 24 horas⁸.

El uso de vancomicina junto con fármacos como AINE y aminoglucósidos favorecen la nefrotoxicidad⁷, siendo necesaria la optimización de su uso según poblaciones de riesgo (en la Tabla 2 se recogen algunos fármacos que han de ser manejados con precaución en pacientes con deterioro de la función renal).

El ketorolaco al igual que otros AINE, presenta la posibilidad de desarrollar un deterioro agudo de la función renal debido a la disminución del flujo plasmático renal mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En esta paciente el uso de analgésicos (ejemplo: paracetamol) hubiese sido más adecuado por su menor perfil de toxicidad renal.

Tabla 1 | Ajuste inicial de la dosis de vancomicina

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	INTERVALO DE DOSIS DE VANCOMICINA SEGÚN PESO		
	40-55 (Kg) - 500mg	55-75 (Kg) - 750 mg	75-100 (Kg) - 1000 mg
>81-100	8 h	12 h	18 h
54-80	12 h	18 h	24 h
40-53	18 h	24 h	36 h
27-39	24 h	36 h	48 h
21-26	36 h	48 h	72 h
16-20	48 h	60 h	84 h
13-15	60 h	84 h	108 h
10-12	72 h	108 h	144 h

Brown D and Mauro S. Vancomycin dosing chart use in patients with renal impairment. Am J Kid Dis 1988: 15-19

¿Qué ha ocurrido en esta paciente?

Tras la administración de la dosis de vancomicina por encima de las posibilidades del aclaramiento de creatinina, se favoreció la aparición de un deterioro agudo de la función renal. Además, cuando se instauró el AINE (potencialmente nefrotóxico), la paciente presentó un deterioro aún más evidente de la función renal, alcanzando unas cifras de creatinina de 2,45 mg/dL, que se corresponden con unos valores estimados de aclaramiento de creatinina de 17,2 mL/min.

Tabla 2 Fármacos y función renal	
Fármacos con metabolitos activos vía renal	
<u>Fármaco</u>	<u>Metabolito</u>
Alopurinol	Oxipurinol
Cefotaxima	Desacetilcefotaxima
Meperidina	Normeperidina
Morfina	6-glucurónido-morfina
Primidona	Fenobarbital
Procainamida	N-acetilprocainamida
Ejemplos de fármacos que deben ser usados con especial precaución en la insuficiencia renal	
Aminoglucósidos	Metformina
Captopril	Ciprofloxacino
Digoxina	Etambutol
Enalapril	Trimetoprim
Atenolol	Azatioprina
Litio	Metotrexato
Alopurinol	Anfotericina B

Esto condicionó una prolongación de la semivida de eliminación a 27,4 horas. En este momento debería haberse planteado la retirada del fármaco con posterior reintroducción previa reducción de dosis a 500 mg/ 24 h.

Dado que la retirada completa del antibiótico es inviable (por la imposibilidad de cambiar a otro antibiótico eficaz ya que se trata de un paciente alérgico a las penicilinas), la retirada del AINE sería crucial para conseguir la normalización de la función renal.

CONCLUSIONES

En conclusión, podemos decir que se puede prevenir la aparición de reacciones adversas si tenemos en cuenta una serie de consideraciones, como son: El conocimiento pleno sobre la toxicidad potencial de fármacos que se excretan preferentemente por vía renal.

- La evaluación de las posibles interacciones farmacológicas que puedan modificar el perfil de seguridad del fármaco.
- El ajuste de dosis de fármacos con excreción renal mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina y no en base a una cifra aislada de creatinina sérica.
- La monitorización de fármacos con estrecho margen terapéutico.
- En caso de deterioro de la función renal, siempre que sea posible, se seleccionarán aquellos fármacos que no tengan eliminación renal y no sean nefrotóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucena González MI, García Domínguez MD, Andrade Bellido RJ, Hidalgo Sánchez R, Ramírez Torres JM, y Sánchez de la Cuesta F. Análisis de las pautas de dosificación de medicamentos en pacientes geriátricos. *Med Clin* 1992; 98 (9):329-332.
2. Chutkan D, Jonathan M, Evans M, Kevin C y Mikkelsen K. Drug Prescribing for Elderly Patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (7):685-693.
3. Borjesson T D, Cocchetto DM, Gowan MC y col. Nomogram for estimating creatinine clearance. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8 (4):365-369.
4. Kampmann J, Siersbeek-Nielsen K, Kristensen M y Molholm Hansen J. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* 1974; 196 (6): 517-520.
5. García Domínguez MD, Lucena González MI, Ramírez Torres JM, Andrade Bellido RJ y Sánchez de la Cuesta F. Patrón de utilización de medicamentos en una población geriátrica ambulatoria. *Rev Clin Esp* 1992; 191(7):412-415.
6. Mark P y Estes L. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 (9):928-935.
7. Somberg JC. Clinical therapeutic Conference: Vancomycin Nephrotoxicity. *Am J Ther* 1994, 1(3): 245-251.
8. Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G y col. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthop* 2005; 76 (3): 336-340.
9. DuBose D Jr y Molony D A. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 344 (8921): 515-518.

¿Es eficaz erradicar el *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia no ulcerosa?

Vakil N, Talley NJ, Stolte M, Sundin M, Junghard O, Bolling-Sternevald E.

Patterns of gastritis and the effect of eradicating Helicobacter pylori on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2006 Jul 1; 24 (1): 55-63.

Hoy en día ya nadie duda de los beneficios de la erradicación del *Helicobacter pylori* en los pacientes con úlcera péptica porque está plenamente demostrado que se evitan las recaídas. Sin embargo, en otras situaciones clínicas los beneficios de erradicar este microorganismo no son tan claros. Por ejemplo, en la dispepsia no ulcerosa los resultados de algunos ensayos clínicos son contradictorios. En algunos estudios la erradicación consigue mejorar la sintomatología, pero en otros no es así, solo mejoran los síntomas dispépticos, pero no el ardor, o incluso algunos estudios parecen indicar que la erradicación puede empeorar los síntomas de reflujo gastroesofágico.

Por estos motivos, el objetivo de este estudio era determinar la incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en los pacientes con dispepsia no ulcerosa que reciben tratamiento erradicador. En realidad, se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados, con un diseño doble ciego, que se analizan conjuntamente. Se incluyeron 603 pacientes con dispepsia no ulcerosa confirmada en endoscopia que presentaban infección por *H pylori*. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes tenían que presentar dolor o malestar en la parte superior del abdomen como síntomas predominantes. Se excluyeron los pacientes con síntomas de alarma como pérdida de peso, vómitos, disfagia, sangrado digestivo, fiebre o ictericia. También se excluyeron los pacientes con una historia clara de úlcera péptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir durante 1 semana la terapia erradicadora (omeprazol 20 mg/12 h, amoxicilina 1 g/12 h y claritromicina 500 mg/12 h) o el tratamiento control, que podría ser placebo en un estudio u omeprazol en el otro. La eficacia del tratamiento erradicador se confirmó en un test del aliento a los 3 meses y se repitió la endoscopia a los 3 y 12 meses. Durante el año de seguimiento se permitió el tratamiento sintomático pero no el tratamiento erradicador.

En el grupo de terapia erradicadora se consiguió la erradicación del *Helicobacter pylori* en el 82% de los pacientes, frente a solo el 3% del grupo control y a los 12 meses se mantenían estas diferencias. En la endoscopia del final del estudio se curó la gastritis en el 81% del grupo de terapia erradicadora frente al 19% del grupo control.

No se encontraron diferencias entre los dos grupos en la prevalencia de ardor de estómago o regurgitación a los 6 ó 12 meses de iniciar el tratamiento, por lo que podemos concluir que la erradicación no mejora estos síntomas, pero tampoco los empeora. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de pacientes que utilizaban tratamiento sintomático durante el periodo de seguimiento: tomaron inhibidores de la bomba de protones el 13% del grupo de terapia erradicadora y el 15% del grupo control, y antihistamínicos H₂ el 11% y el 14% respectivamente. A los 12 meses, un número mayor de pacientes que recibieron tratamiento erradicador presentaban esofagitis erosiva (6% frente a 2% en el grupo control, $p = 0.04$).

Los resultados fueron diferentes en los pacientes que presentaban gastritis de predominio en antro (el 56% de los casos), en los que la erradicación produjo una mejoría significativa del ardor y la regurgitación. Esta diferencia se podría explicar porque los pacientes con gastritis de predominio antral suelen tener hipergastrinemia e hipersecreción ácida que se corrigen con la erradicación del *H pylori*. Sin embargo, los pacientes con gastritis de predominio en cuerpo suelen tener una disminución de la secreción ácida que vuelve a la normalidad cuando se erradica este microorganismo, por lo que la erradicación puede empeorar la sintomatología de dispepsia y reflujo. Este tipo de gastritis es poco frecuente en países occidentales (6% de los casos), pero es muy común en Asia. Es posible que esto explique que haya varios estudios

Correspondencia

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

realizados en pacientes asiáticos que encuentran un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad por reflujo gastroesofágico después de la erradicación.

En conclusión, podemos afirmar que la erradicación del *Helicobacter pylori* no es beneficiosa en todos los pacientes por lo que antes de prescribirla debemos valorar bien las posibilidades de beneficio. No queda ninguna duda de que se debe administrar terapia erradicadora a todos los pacientes que en algún momento han

presentado úlcera péptica, pero en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico es mejor no erradicar este microorganismo porque puede empeorar la sintomatología. En los pacientes con dispepsia no ulcerosa hay varios estudios y meta-análisis que indican un beneficio que no es igual en todos los pacientes; es posible que solamente mejoren aquellos pacientes que presenten una gastritis de predominio en antro, que afortunadamente es la más frecuente en los países occidentales.



Curiosidades terapéuticas

¿Perros y gatos con receta médica?

Las mascotas brindan afecto y compañía y ayudan a que la vida sea más placentera, pero a veces los animales pueden convertirse en auténticos terapeutas con garras, pelos y colmillos, al contribuir a aliviar y curar todo tipo de trastornos del cuerpo y la mente, desde la depresión y el estrés hasta el autismo infantil. Y las mascotas no sólo invaden los establecimientos de comida, sino también aviones, oficinas y balnearios. Ello se debe a una reciente normativa legal de EU que los animales utilizados para ayudar a personas con problemas emocionales como depresión o ansiedad deben recibir los mismos accesos y privilegios que los que acompañan a los discapacitados físicos.

Un estudio ha demostrado que el cuidado de una planta o de un animal de compañía mejora la situación psicológica de los ancianos, especialmente la depresión. Además, la responsabilidad de cuidar a una mascota, aumenta la autoestima y disminuye la posibilidad de sufrir ciertas enfermedades.

Los efectos terapéuticos de las mascotas en numerosas enfermedades son conocidos desde hace siglos. Ya en 1792, el Doctor Tuke intuyó que los animales podrían ofrecer resultados positivos en el tratamiento de pacientes con enfermedades mentales, favoreciendo el autocontrol mediante técnicas de refuerzo positivo.

Posteriormente, se demostró que los animales ejercían un papel relajante en las personas con epilepsia. Y, en la actualidad, el centro de tratamiento de trastornos mentales de Bethel, en Alemania, utiliza los animales como forma de terapia de más de 5.000 pacientes ingresados.

También se recomienda la compañía de una mascota como una parte del tratamiento en trastornos infantiles. Sin embargo, pocos datos existen sobre los beneficios de las mascotas en las personas de la tercera edad. Habitualmente, los ancianos sufren una ruptura en el núcleo familiar, y, en muchos casos, son trasladadas a residencias que refuerzan sentimientos de aislamiento e inutilidad, por esta razón constituyen un grupo de población de especial riesgo para sufrir de soledad y abandono, factores que contribuyen a aumentar la vulnerabilidad, empeorar aspectos somáticos y psicológicos, y a reducir la calidad de vida, acortando, incluso, la esperanza de vida.

Para determinar los beneficios de la terapia con animales en este grupo, un estudio europeo ha analizado los cambios de actitud experimentados en 144 ancianos, distribuidos en tres grupos. En uno de ellos se les hacía acoger un canario, en otro una planta y al tercer grupo de ancianos no se les dejaron a su cargo ni plantas ni animales.

Las diferencias observadas en el comportamiento y en la salud de los ancianos fueron significativas en función del objeto recibido. Los resultados del estudio han demostrado que los animales de compañía mejoran la percepción de la situación psicológica, especialmente la depresión. Además, la responsabilidad de cuidar a un animal, aumenta la autoestima y disminuye la posibilidad de sufrir ciertas enfermedades.

En general, los datos obtenidos en este y otros trabajos similares confirman los beneficios derivados de cuidar de un animal de compañía, en lo referente a la salud mental y psíquica de los ancianos.

El Profesor Félix Sanz Sánchez

Perfecto García de Jalón y Hueto y Arturo Anadón Navarro

Para nosotros, los autores, representa una gran satisfacción y un elevado reconocimiento plasmar por escrito esta bibliografía del Profesor Félix Sanz Sánchez. Varios son los motivos para ello, pero nos gustaría destacar entre todos la satisfacción personal por haber tenido la posibilidad de participar y colaborar en muchos de sus proyectos, siguiendo a la par, como observadores privilegiados, la trayectoria científica destacada de este gran maestro, aunque fuera en dos momentos distintos de su dilatada biografía. Desde la atalaya de la estrecha amistad personal, o desde la óptica privilegiada del discípulo, compartir su evolución vital y su académica ha sido honor destacado para nosotros, que narramos aquí en común.



El Profesor Félix Sanz Sánchez, nació en Ólvega (Soria) el 19 de septiembre de 1915. Cursó los estudios de bachillerato, y posteriormente, los de veterinaria, en la, por entonces, Escuela de Veterinaria de Zaragoza, en la que finalizó su formación en 1936, habiendo sido alumno interno por oposición y agregado al servicio facultativo de la citada Escuela, alcanzando el título de licenciado y, en 1942, el de Diplomado en Estudios Superiores de Veterinaria, ambas con la calificación de sobresaliente. Durante el tiempo de permanencia en Zaragoza obtuvo por oposición una plaza de Inspector Veterinario de su Ayuntamiento de la que solicitó la excedencia.

y experimental, que perduró para el resto de las vidas de los allí presentes. El Prof. Félix Sanz, sin esperar a que regresara D. Benigno, se incorporó al Laboratorio de Farmacología, para observar como realizábamos Tinao, Bayo y el que subscribe, Perfecto García de Jalón, aquellos primeros ensayos en el perro sometido a anestesia con cloralosa, ensayos destinados a comprobar los efectos farmacológicos de agentes químicos a nivel circulatorio y respiratorio; los agentes químicos que los administrábamos en el cuarto ventrículo mediante inyección suboccipital, habían de constituir la base experimental de nuestras respectivas Tesis Doctorales que en aquel entonces tenían que pasar por el visto bueno de un tribunal calificador de la antigua Universidad Central de Madrid. Mientras realizó su Tesis, Félix Sanz ejerció de Profesor Ayudante y Encargado de la asignatura de Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza (1939-1943).

El Prof. Félix Sanz inició su brillante carrera en el campo de la Farmacología en el año 1940 cuando en el Laboratorio de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza situada en la Plaza del Valparaíso encontró a tres jovencísimos médicos recién licenciados, aspirantes al Doctorado en Medicina: Mariano Mateo Tinao, José M^a Bayo Bayo y Perfecto García de Jalón (coautor de esta bibliografía) quienes le facilitaron la primera toma de contacto con el Prof. Benigno Lorenzo Velázquez, que por aquellos días se encontraba ausente de Zaragoza. El motivo del interés en los trabajos del Profesor Lorenzo Velázquez era el de poder llevar a cabo los ensayos científico-experimentales para el logro de su Tesis Doctoral.

Durante esta época se tejió una profunda amistad entre los antedichos coetáneos de la que nació una estrecha colaboración, en los campos teórico

Desde 1943 a 1946 se trasladó a Madrid para a desempeñar el cargo de Profesor Ayudante en la Facultad de Veterinaria. A partir de los años 40, sus entonces condiscípulos nos trasladaríamos a Madrid para trabajar allí con D. Benigno Lorenzo Velázquez, donde seguimos en estrecho contacto ya que trabajamos en la Facultad de Medicina del viejo Hospital de San Carlos de la Universidad Central de Madrid. En 1943 el Prof. Félix Sanz ya estaba encargado de la asignatura de Farmacología en la Facultad de Veterinaria de Madrid, situada en aquel entonces en la Glorieta de Embajadores, cercana del Hospital San Carlos. En 1946 ganó brillantemente las oposiciones a su Cátedra, Farmacología, Terapéutica y Toxicología, En aquellas oposiciones, Félix Sanz obtuvo el galardón de Catedrático Numerario, merced a su sólida formación científica, pruebas a las que sus condiscípulos asistimos como espectadores de excepción. El

Perfecto García de Jalón y Hueto

Catedrático de Farmacología (jubilado) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Académico Numerario de la Real Academia Nacional de Farmacia. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina.

Arturo Anadón Navarro

Catedrático de Toxicología y Director del departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Presidente de la European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology (EAVPT). Miembro asociado extranjero de l'Académie Vétérinaire de France.

El logro de la Cátedra de Universidad le permitió al Prof. Félix Sanz Sánchez la satisfacción de su mayor aspiración, la enseñanza vocacional, pero también la oportunidad de seguir las novedades científicas, útiles para su labor pedagógica, a través del estudio de los métodos y el proceder que se seguían entonces en Centros y Universidades extranjeros.

Prof. Félix Sanz sucedió en la Cátedra al Prof. Tiburcio Alarcón y Sánchez Muñoz.

A esta estrecha colaboración, forjada alrededor del Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina se vinieron a sumar las valiosas incorporaciones de Javier de Elio, Diego Figuera y de Sixto Obrador, este último introductor e impulsor en España de las modernas técnicas de anestesia quirúrgica. Consecuencia de esta labor de equipo fue la puesta en marcha de técnicas experimentales por entonces avanzadas, tales como la de Bayo-Wildbrandt, para comprobar *in situ* la motilidad duodenal del cobayo y del útero de rata con la ayuda del amplificador mecánico original del laboratorio de Farmacología de Berna (Suiza), el Drucküberträger, con el que pudimos lograr registros sobre el quimógrafo ahumado de una amplitud mayor de 20-25 cm; pues bien, en el ajuste del transmisor de presión tomó parte muy activa Félix Sanz. Asimismo, participó activamente en la implantación de la técnica experimental de Kibjakow-Felberg y Gaddum para la perfusión del ganglio simpático cervical superior del gato, el estímulo de sus fibras preganglionares simpáticas y el registro de las contracciones de la membrana nictitante. El Prof. Félix Sanz aportó excelentes ideas en aquellos trabajos experimentales como fueron, entre otros, los efectos de la veratrina y los efectos anticonvulsivantes del paraldehído y de la introducción de éste en Terapéutica Clínica como tratamiento de la epilepsia postraumática y postoperatoria endocraneal. De la aplicación de estas técnicas fue la realización de la Tesis Doctoral de Diego Figuera Aymerich. Las directrices del Prof. Félix Sanz, sirvieron de guía también a la labor de los técnicos-torneros especialistas que suplieron con su habilidad la carencia casi absoluta de repuestos y de material de laboratorio de importación.

El logro de la Cátedra de Universidad le permitió al Prof. Félix Sanz Sánchez la satisfacción de su mayor aspiración, la enseñanza vocacional, pero también la oportunidad de seguir las novedades científicas, útiles para su labor pedagógica, a través del estudio de los métodos y el proceder que se seguían entonces en Centros y Universidades extranjeros. En la primavera de 1946, Félix Sanz fue pensionado por el Ministerio de Asuntos Exteriores y de Educación para trabajar durante 1946-47 con el Prof. Verney y el Dr. Felberg en la Universidad de Cambridge y en el Laboratorio Central de Investigación Veterinaria de Weibridge. Posteriormente en 1961 obtendría una beca de la Comisaría de Protección Escolar y la Fundación Juan March para seguir cursos de formación y perfeccionamiento en el Werner Gren Institute de Estocolmo gracias a una beca de la Fundación Juan March.

Posteriormente realizó estudios de especialización de isótopos y radiobiología con el Prof. Gaiillard en Leyden (Holanda).

En ese quehacer tuvimos, durante los años 1946-47, la posibilidad de convivir juntos en Gran Bretaña; fue la base para conocer su amplia visión de futuro que siempre caracterizó al Profesor Félix Sanz; no solamente él se limitó a trabajar en Centros Universitarios ligados a las Ciencias Veterinarias, sino con aquel insaciable espíritu investigador visitó los centros y laboratorios farmacológicos en donde se desarrollaba nuestra labor investigadora, como los Departamentos de Farmacología de la British Pharmaceutical Society of Great Britain de Londres (Profesores Buttle y Marta Vogt), de la Medical School of Edinburg (Profesores Gaddum, Adam y West), de la Universidad de Cambridge (Profesores Verney y Feldberg) y de la Universidad de Oxford (Profesores Burn y Bülbbring).

Tras nuestro regreso de la Gran Bretaña de la postguerra (1947) proseguimos nuestra colaboración científica. Frutos de ésta fueron nuestras publicaciones conjuntas: derivados acridínicos y fibra lisa; acciones iónicas y vena porta aislada; respuestas farmacológicas de la vena porta. El Prof. Félix Sanz siguió a la par en estrecho contacto con su maestro, el Prof. Benigno Lorenzo Velázquez y con su equipo inicial en el que figuraban Pérez Carnicero, Armijo Valenzuela, Bayo, Elio, López Lorenzo, Andolz, y al que posteriormente se incorporaron Aparicio, Sánchez García, Lorenzo Fernández, Velasco y Moreno entre otros.

La ausencia de Madrid, en 1950, del coautor [Prof. García de Jalón], impuesta por ineludibles deberes de Universidad Española, en Cádiz, en Valladolid y una estancia en los Estados Unidos de América, obligó a una separación forzosa que no se continuó hasta 1971, con el retorno a la Cátedra de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid, sucediendo al Profesor Benigno Lorenzo Velázquez. Fue a partir de entonces cuando con, la tácita aprobación del Rectorado y del Presidente del CSIC, constituimos las respectivas secciones del CSIC de las Facultades de Medicina y de Veterinaria, integrando el "Centro Coordinado de Farmacología y Toxicología", hoy en día "Instituto de Farmacología y Toxicología", entre CSIC y Universidad Complutense, cuyo Reglamento de Constitución data de 1973, con el visto bueno del Rector de la Universidad Complutense, Prof. Enrique Gutiérrez Ríos y del Presidente del CSIC Prof. Federico Mayor Zaragoza. Este Centro se organizó con personal docente de ambos departamentos universitarios y una única representante funcionaria del CSIC, la Dra. María Rosa Martínez-Larrañaga, hoy Catedrática de Toxicología de la Uni-

versidad Complutense. Cronológicamente, este Centro fue la continuación en el tiempo de la labor que en su día llevó a cabo la Sección de Farmacología y Toxicología del "Instituto de Investigaciones Veterinarias" creado en 1942 entre la Escuela de Veterinaria de Madrid y el CSIC y en el que el Prof. Félix Sanz desempeñó también el cargo de colaborador científico y Jefe de la Sección del CSIC (1943-46).

En 1974 [el propio Félix Sanz y Perfecto García de Jalón] publicaríamos la Revista de Farmacología y Toxicología, dependiente del CSIC, cuyo Consejo Editorial estaba integrado por personalidades de gran prestigio científico pertenecientes a diversos países europeos y de América. Una de mis últimas actividades como Catedrático en activo fue la organización, conjuntamente con el Profesor Félix Sanz, de la XIIIème Reunión de l'Association Française des Pharmacologistes-Rencontre Franco-Espagnole que tuvo lugar en Salardú-Valle de Arán en 1975 bajo la presidencia del Prof. Antoine Baiset y de Perfecto García de Jalón. A esta reunión le siguió en 1977 con la II Reunión Nacional de la Asociación Española de Farmacólogos- Deuxieme Rencontre Franco-Espagnole de Pharmacologie que presidimos de nuevo ocupando la vicepresidencia de la Junta Directiva de la Asociación Española de Farmacólogos de la que fue Secretario General al Prof. Félix Sanz.

En cuanto a la experiencia del segundo coautor, Arturo Anadón Navarro, reseñar que, trabajando todavía el Prof. Sanz físicamente al lado de su maestro, en la planta baja del Pabellón 3, Farmacología, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense (mientras se construía la nueva Facultad de Veterinaria) coincidiríamos con él como alumno de la Licenciatura en Veterinaria en ese laboratorio de Medicina en el que nos examinaríamos de la asignatura de Farmacología cursando el tercer año de la carrera. En aquel Curso, el Prof. Sanz nos otorgó, tras examen oral, la calificación de sobresaliente y matrícula de honor. Posteriormente, en la asignatura de Toxicología y Veterinaria Legal, del último año de la carrera, también el Prof. Sanz nos otorgó la máxima calificación; en aquel entonces ya teníamos la nueva sede de la Facultad de Veterinaria situada en la Avenida de Puerta de Hierro en la Ciudad Universitaria. Una vez terminada la carrera, fuimos becados dentro del Plan de Formación de Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia, e inicié mi formación postgrado junto al Prof. Félix Sanz.

La vocación del Prof. Félix Sanz por la docencia se manifestó muy tempranamente. Ya de estudiante fue encargado de dar prácticas y fundamentos teóricos a los alumnos de Farmacología de la por entonces Escuela de Veterinaria de Zaragoza.

PERFIL DOCENTE E INVESTIGADOR

La vocación del Prof. Félix Sanz por la docencia se manifestó muy tempranamente. Ya de estudiante fue encargado de dar prácticas y fundamentos teóricos a los alumnos de Farmacología de la por entonces Escuela de Veterinaria de Zaragoza. Esta labor docente, se continuó durante toda su vida, y de su claridad de expresión y destacado dominio de las materias que eran objeto de sus estudios y explicaciones, es buena muestra el gran número de estudiantes, licenciados e investigadores que mantuvieron una relación permanente con el Prof. Sanz que tan perfectamente les orientaba y dirigía desde su cátedra. El Prof. Félix Sanz tuvo la oportunidad de trabajar en diferentes Centros de Investigación donde tuvo la oportunidad de crear buena escuela y de crearse la talla de un gran maestro.

Con el Prof. Félix Sanz en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense y en el Instituto de Investigaciones Veterinarias del CSIC investigaron y trabajaron alumnos tales como López Lorenzo, Sanz Pérez, González Varela, Simón Palacios, Gómez-Royo, Castellá Bertrán, Jurado Couto, Tarazona Vilas, Frías Romero, Ballesteros Moreno, Rico Lenza, Illera Martín, Valdecantos, Simón Palacios, Anadón Navarro, de la Calle, Gómez Royo, Jiménez, Castaño Rosado, García Partida, García Sacristán, Martínez-Larrañaga, Ordoñez Escudero, Balaña Fouce y una larga lista más, muchos de los cuales han llegado a ser destacados profesionales y profesores de la Universidad española.

D. Félix Sanz fue por otra parte y por oposición Jefe de la Sección de Contrastación de Farmacología y Toxicología del Patronato de Biología Animal (1957) perteneciente a la Dirección General de Ganadería del Ministerio de Agricultura y posteriormente Director del Departamento de Calidad, Contrastación y Análisis Instrumental del Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias, cargo que desempeñó hasta el año 1978, después se dedicó enteramente a la Universidad. En este Departamento desarrolló investigación farmacológica y toxicológica así como llevó el registro de las especialidades farmacológicas y biológicas de uso veterinario y trabajaron discípulos como Castellá Bertrán, Vacas, Jurado, Frías Romero y Torres Acero.

Su interés por la Radiobiología le hizo colaborar con la Dra. María Domínguez Astudillo, en la Sección de Radiobiología del Instituto de Química-Física Rocasolano del CSIC, con la que publicó numerosos trabajos de investigación y dirigió la practica totalidad de las Tesis Doctorales. De este equipo surgieron discípulos como Goicoechea,

Zumel, Álvarez, Fernández, López, Fuster y Martínez-Larrañaga...

Como vocal del Consejo Técnico del "Centro Experimental del Frío" del Patronato Juan de la Cierva del CSIC también colaboró con discípulos de este Centro como García Matamoros, Moral, y Jiménez entre otros.

Incorporado en 1978 con dedicación exclusiva a la Universidad Complutense ayudó de forma muy eficaz al desarrollo de las disciplinas de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal y a la consolidación de la estructura del Departamento.

PERFIL ACADÉMICO Y HUMANO

El Prof. Félix Sanz Sánchez dirigió más de 40 Tesis Doctorales para el Grado de Doctor en Veterinaria, Químicas, Medicina y Farmacia entre otras. Fue miembro de Honor y Numerario de diversas Sociedades y Academias nacionales y extranjeras entre las cuales están: World Association of Veterinary Physiologist, Pharmacologist and Biochemist; European Biochemical and Pharmacological Society; International Society of Radiobiology; Internacional Anti-doping Society; British Pharmacological Society; Real Sociedad Española de Física y Química; Sociedad Española de Medicina Nuclear, Asociación Española de Farmacólogos; y Sociedad Española de Química Terapéutica. Fue Presidente de la Sociedad Ibérica de Nutrición Animal y de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.

Toda esta labor, unida a su frecuente participación en cursos, y simposia internacionales a los que le agradaba presentar a él mismo sus trabajos, evidencia claramente su permanente esfuerzo por adquirir y perfeccionar conocimientos para transmitir a sus colaboradores y alumnos. Interesado por las ciencias veterinarias, participó activamente en el "First Internacional Conference on Veterinary Pharmacology, Therapeutics and Toxicology" organizado por Andrew Yoxall en el Churchill College, Cambridge (1980). Posteriormente, participó activamente en el "Segundo y Tercer Congreso Internacional de la European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology (EA-VPT)" celebrados en Toulouse (Francia) en 1982 y en Ghent (Bélgica) en 1985.

Consecuencia de tan continuada labor ha sido el lugar predominante alcanzado por el Prof. Félix Sanz Sánchez en los campos de la Farmacología y Toxicología, como habitual consultor y asesor de investigadores y de entidades públicas y privadas. Su amplio conocimiento y sólido quehacer, unido

a su natural sencillez, le permitieron alcanzar lo más difícil: triunfar sin herir y ayudar eficazmente a cuantos le pidieron consejo y asesoramiento. Su fuerte personalidad y una considerable confianza en sí mismo le permitieron ocupar un lugar destacado en cuantos Centros u Organismos contaron con su colaboración, al tiempo que su comportamiento, siempre afable, sencillo y desinteresado, le hicieron ganar la más auténtica amistad con cuantos con él tuvieron la suerte de colaborar. Fue Consejero de Educación Nacional y Consultor del Comité de redacción del Código Alimentario Español. Estaba en posesión a su vez de la Gran Cruz de la Orden de Alfonso X el Sabio y era Caballero de la Orden del Mérito Agrícola.

El Prof. Félix Sanz Sánchez fue Decano de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid desde 1966-1974. A la Facultad le dedicó una abnegada entrega y hay que subrayar que se dedicaba enteramente a su cargo; todo el mundo sabía que se le podía encontrar en su despacho y que con su afabilidad, moderación y equilibrio intentaba solucionar cada uno de los problemas que se le planteaba.

El Prof. Félix Sanz ingresó en la Real Academia Nacional de Medicina en 1965 al producirse la vacante de una de las plazas reservadas a Doctores en Veterinaria, la del Prof. José Morros Sardá, que fuera Catedrático de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de Madrid. La lectura de su discurso de ingreso como Académico Numerario fue "Radioprotección y radiosensibilización química", al que dio contestación el Prof. Benigno Lorenzo Velázquez. Posteriormente el Prof. Félix Sanz presentó en esta sede varias comunicaciones relevantes, entre ellas: "Biocinética de la sulfoconjugación y sus aplicaciones" (1966), "Micotoxinas y sus imbricaciones sanitarias" (1971) y finalmente "Glioxales con significado biológico y sus mecanismos de actividad". Esta última comunicación constituyó el discurso reglamentario de apertura del Curso Académico el 13 de enero de 1981. El Prof. Félix Sanz fue un asiduo asistente a las Sesiones Científicas de la Academia y muchas fueron sus intervenciones, caracterizadas por lo acertado de las mismas, la justeza de sus apreciaciones y el conocimiento sobrado de cuantos temas tenían alguna relación con su campo de especialización. En el periodo de 1980 a 1988 ocupó también el cargo de Bibliotecario de la Academia y su labor fue en todo momento mesurada y prudente.

El Prof. Félix Sanz Sánchez impulsó la creación de Academia de Ciencias Veterinarias de la que fue Académico Fundador a su constitución oficial, el 10 de junio de 1975 junto con el Prof. Cristino García Alfonso, (que también lo era, como el, de

Su amplio conocimiento y sólido quehacer, unido a su natural sencillez, le permitieron alcanzar lo más difícil: triunfar sin herir y ayudar eficazmente a cuantos le pidieron consejo y asesoramiento.

Fruto del trabajo iniciado por el Prof. Félix Sanz, impulsado y continuado con sus discípulos, en el momento actual el Departamento de Toxicología y Farmacología cuenta con 26 profesores pertenecientes a las Áreas de Conocimiento de Farmacología y de Toxicología.

la Real Academia Nacional de Medicina), así como con el Prof. Carlos Luís de Cuenca y González-Ocampo que era a su vez miembro de número de diferentes Academias Internacionales. El Prof. Félix Sanz, fue vicepresidente de esta Academia, que fue honrada con el título de Real en el año 1988.

D. Félix Sanz fue un hombre dotado de un amplio y profundo saber científico, consecuencia de consagrar toda su vida al estudio y de tener en su haber largas horas o, mejor dicho, varias décadas de estancia en el laboratorio en activa permanencia. A todas estas cualidades había que añadir que Félix Sanz era una persona llena de bondad, de trato afable, lleno de optimismo, acompañado de modestia y humildad ejemplares. Cuando se fundó el Centro Coordinado de Farmacología y Toxicología, entre el CSIC y la Universidad Complutense, aun a pesar de que como catedrático de mayor antigüedad le correspondía el puesto de primer Director, no quiso aceptarlo, e igualmente aconteció con la Dirección de la revista de Archivos de Farmacología y Toxicología, obligando cariñosamente a sus discípulos a establecer un Comité de Dirección formado por cuatro profesores entre los cuales fue Félix Sanz la persona más responsable y de más fuerza convincente en todas las decisiones y problemas que se plantearon.

D. Félix Sanz Sánchez falleció en Madrid el 6 de junio de 1989. Estaba casado con Dña. Clemen Barrera y tenía tres hijos, Raquel, Pablo y Félix. Este último prosiguió la carrera del padre falleciendo tristemente en plena juventud de una grave enfermedad.

EL DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Con su denominación actual, el Departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense, del que fue Director el Prof. Félix Sanz hasta su jubilación el 30 de septiembre de 1985, fue constituido en aplicación de la Ley de Reforma Universitaria (L.R.U.) de 1983, como continuación del anterior de Farmacología y Toxicología, constituido el 29 de mayo de 1978 y que a su vez era heredero del antiguo Departamento de Ciencias Fisiológicas constituido en 1966. Ambos Departamentos fueron dirigidos por el Prof. Félix Sanz en su calidad de Catedrático de Farmacología, Terapéutica y Toxicología y Veterinaria Legal. En el año 1980 (Orden de 5 de diciembre de 1980, BOE 21 de enero de 1981) se produce el desdoblamiento de

esta Cátedra de Farmacología, Terapéutica y Toxicología y Veterinaria Legal a propuesta de los catedráticos de esta disciplina en base a que ambas disciplinas habían alcanzado en el mundo académico y científico su propia identidad, eligiendo el titular Prof. Félix Sanz la Cátedra de Toxicología y Veterinaria Legal. A continuación, se convocó a concurso de traslado, la nueva Cátedra dotada de Farmacología y Terapéutica Veterinaria de la Universidad Complutense y resultó cubierta por el entonces Catedrático de la disciplina en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, Emilio Ballesteros Moreno, quien ocupó también el puesto de Director del Departamento de Toxicología y Farmacología cuando el Prof. Félix Sanz se jubiló en el año 1986.

Vacante la Cátedra de Toxicología y Veterinaria Legal en la Universidad Complutense de Madrid, por jubilación del Profesor Félix Sanz, fue otorgada por concurso oposición al que suscribe Profesor Arturo Anadón Navarro, quien a su vez es Director del Departamento desde el año 1999.

Fruto del trabajo iniciado por el Prof. Félix Sanz, impulsado y continuado con sus discípulos, en el momento actual el Departamento de Toxicología y Farmacología cuenta con 26 profesores pertenecientes a las Áreas de Conocimiento de Farmacología y de Toxicología. El Área de Conocimiento de Farmacología imparte las disciplinas de Farmacología, Farmacia y Terapéutica, Terapéutica de Animales Exóticos y Salvajes, y Farmacología Clínica Veterinaria en la Licenciatura en Veterinaria. El Área de Conocimiento de Toxicología imparte las disciplinas de Toxicología en las Licenciaturas de Veterinaria, y de Farmacia, Seguridad Alimentaria en la Licenciatura en Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Toxicología Alimentaria en la Diplomatura en Nutrición Humana y Dietética, Toxicología Clínica Veterinaria, Bases y Análisis del Riesgo Toxicológico, y Deontología, Medicina Legal y Legislación en la Licenciatura en Veterinaria. Además el Departamento interviene en los Doctorados de Ciencias Veterinarias y de Neurociencia.

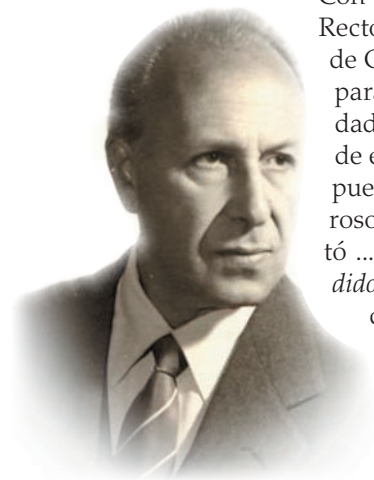
Con todo ello, creemos que rendimos un justo y merecido homenaje a un docente e investigador de tan dilatada influencia en la Farmacología y Toxicología española, como fue el Profesor Félix Sanz Sánchez. Hemos intentado realizar un fiel bosquejo de la personalidad científica y humana del que fue figura esencial en el desarrollo y modernización de estas ciencias, durante los años de su magisterio.

El Profesor Emilio Muñoz Fernández

Manuel García Morillas

Mi primer conocimiento de Don Emilio se remonta al año 1962, estudiante yo de 6º Curso de Bachillerato en el Instituto "Padre Suárez" de Granada:

A propósito de una algarada estudiantil, ocurrida aquel año, la policía detiene a varios alumnos universitarios y los retiene en los calabozos de Comisaría.



Con gran diligencia, Don Emilio Muñoz, Rector por aquel entonces de la Universidad de Granada, se persona en el Gobierno Civil para pedir al Gobernador cierta "flexibilidad" y tolerancia para resolver esa situación de escasa trascendencia y con ciertos ribetes pueriles de "sus estudiantes". El todopoderoso gobernador, lejos de dialogar, le espetó ...con tal de mantener el orden estamos decididos, incluso, a utilizar las armas. El Rector, con el aplomo habitual en su persona (y que luego pude constatar en multitud de ocasiones) le contestó: "Sr. Gobernador, nosotros tenemos otras armas que son nuestra educación y la palabra".

Se convierte así Don Emilio Muñoz en "nuestro héroe". El héroe de unos muchachos de final de Bachiller, que aún no conocíamos al Rector... ni habíamos tenido opción a participar en los alborotos.

Don Emilio Muñoz nació en Linares (Jaén) el día 2 de Febrero de 1905 y, cinco años después, su familia se traslada a Granada, donde fija su residencia. A partir de ese momento, la vida del Prof. Muñoz Fernández quedaría ya vinculada a Granada para siempre.

Tras la Enseñanza Primaria en la escuela Pública, Colegio del "Niño Jesús", cursa sus estudios de Bachillerato en el entonces prestigioso Instituto "Padre Suárez" de esta ciudad.

Con 16 años, comienza sus estudios de Medicina en la Universidad de Granada recibiendo las enseñanzas de excelentes maestros, como Miguel Guirao (Anatomía), Fermín Garrido (Patología Médica), Víctor Escribano (Cirugía), Pareja Yébenes (Patología Médica y, después, ministro de Instrucción Pública), Martín Barrales (Ginecología), García Duarte (Pediatría), Alejandro Otero (Obstetricia), Abelardo Mora (Fisiología) y

Álvarez de Cienfuegos en Terapéutica y bajo cuya tutela inició su andadura farmacológica.

Aquella promoción de Don Emilio fue abundante en médicos eminentes, como Manuel Martín Vivaldi, Horacio Oliva, Antonio Mundo y Gabriel Sánchez de la Cuesta, entre otros que sería prolijo detallar.

Pero Don Emilio, como solíamos llamarlo todos los que tuvimos la suerte de recibir sus enseñanzas, no terminó la carrera con sus compañeros de curso, lo hizo un año antes ya que, en 5º Curso, aprobó la mitad de 6º y en sexto, completó el 6º y acabó el 7º obteniendo, en Septiembre de 1927, el Grado de Licenciado con la calificación de Sobresaliente.

Al ser nombrado Profesor Ayudante de clases prácticas de Terapéutica e Higiene en Noviembre de 1927, se convirtió en profesor de quienes, unos meses antes, habían sido sus propios compañeros. Cuando algunos pensaran en la picaresca de "acogerse" a los favores del "compañero de fatigas", se encontraron que su antiguo compañero, con la mayor cordialidad y camaradería, supo imponer el orden docente y el respeto debido a la Institución.

El 30 de Marzo de 1928 obtiene, por Oposición, la Plaza de Profesor Auxiliar (la equivalente, hoy, a Profesor Titular) de Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar, como se denominaba entonces a la actual Farmacología y Terapéutica.

En Enero de 1930 defiende su Tesis Doctoral en Madrid (como era obligado): "Estudios sobre Bacteriología de la Tuberculosis", obteniendo la calificación de Sobresaliente.

La sólida preparación adquirida en este campo con su Tesis Doctoral le permitió, casi sin esfuerzo, acceder por Oposición a la Plaza de Director de los Servicios Antituberculosos Municipales de Granada en Mayo de 1931.

El 6 de Diciembre de 1940 accede, por Oposición, a la Cátedra de Farmacología de Salamanca y, por Concurso de Traslado, se incorpora a la Universidad de Granada como Catedrático de Farmacología y Terapéutica el 27 de Mayo de 1941, donde permaneció durante 35 años más, hasta su jubilación en 1975.

FORMACIÓN CIENTÍFICA

Tutelado por su maestro, el Prof. Álvarez de Cienfuegos, estudió con profundidad el terrible problema sociosanitario de la tuberculosis y su terapéutica (su Tesis Doctoral).

Realizó estancias esporádicas, pero frecuentes, en la Cátedra de Farmacología y Terapéutica del Prof. Hernando y en la de Fisiología, dirigida por el Prof. Negrín, entre los años 1928 y 1930.

Pensionado por la Junta del Patronato Universitario de Granada, en 1932 permaneció en Estrasburgo (cuna de la Farmacología que inaugurara Oswald Schmiedeberg) junto al Prof. Straub, autor de la técnica denominada "Preparación de Straub", para la valoración de fármacos activos sobre la contractilidad cardíaca. En la literatura científica, esta técnica aparece (en algunas citas) como "Preparado Farmacológico de Straub-Muñoz", recogiendo así algunas modificaciones de la técnica aportadas por el Prof. Muñoz, con el fin de amplificar la visualización de los efectos estudiados.

Desde Noviembre de 1932 a Octubre de 1933, pensionado por el Ministerio de Instrucción Pública, a propuesta de la Junta de Ampliación de Estudios, permanece en Munich dedicado al estudio de la Farmacología Experimental. Entre sus publicaciones de aquella época destaca una que estudia la modificación de la motilidad intestinal por los alcaloides del grupo de la atropina, en colaboración con Straub y publicada en la revista *Naunyn Schmiedeberg*, recayéndole el honor de haber sido el primer español que publicara en la más prestigiosa revista científica de Farmacología del momento.

No es oportuno, a nuestro juicio, enumerar los artículos publicados ni las tesis doctorales dirigidas a lo largo de su dilatada vida académica, en la cual abordó el estudio de múltiples campos de la Farmacología: inmunología del cáncer; fármacos broncodilatadores y expectorantes; la realidad de la terapéutica hidromineral; estudios bacteriológicos en la tuberculosis. Especial atención dedicó a la farmacología cardíaca, En este campo, utilizando el modelo de "Straub-Muñoz" (corazón aislado y perfundido de rana) realizó numerosos

estudios sobre la posible actividad cardíaca de numerosos fármacos. El electrocardiograma y su modificación por diversos fármacos fue uno de sus capítulos preferidos en su producción científica. Descripción de un método original para el estudio de los fármacos activos sobre el útero; el cultivo de fibroblastos y su modificación por algunos fármacos; hormonas sexuales y motilidad intestinal, etc. etc.

Sin embargo, parece oportuno resaltar la trascendencia que, en su momento, tuvo la publicación de un libro, "El Bazo y sus Funciones" (Granada, 1952) en colaboración con el Dr. Mundo Fuertes que constituyó un acopio bien estructurado de los innumerables datos experimentales y clínicos disponibles hasta el momento. De esta obra, Gregorio Marañón dijo en su prólogo: *...Este libro ocupará un lugar preeminente en la bibliografía médica española porque es un libro profundo, un libro en el que se aprecia una severa preparación, largo trabajo de experiencia y redacción y un nobilísimo interés en la intención del que lo escribe. Esta grande y generosa hazaña es la que han ideado y resuelto gallardamente los autores del presente Tratado a la mayor honra de la Universidad de Granada.*

En Mayo de 1944 ingresa en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental con el Discurso "Orientaciones Actuales en la Quimioterapia del Cáncer", discurso que fue contestado por el Académico Prof. Abelardo Mora Guarnido. Ocupó el Sillón N° 18, vacante tras la desaparición del Prof. Martín Barrales. Este mismo sillón de Don Emilio es ahora muy dignamente ocupado por el, también farmacólogo, Prof. Don Felipe Sánchez de la Cuesta.

El tema elegido para su Discurso no fue errático, ni mucho menos, la Terapéutica Antitumoral fue objeto de gran atención por su parte, hasta el punto de crear una Fundación Contra el Cáncer, la Fundación S. Francisco Javier y Sta. Cándida, con sede en el Hospital Clínico y que dispone de una magnífica Unidad Oncológica con diversas secciones: Oncología Clínica, Oncología Radioterápica, Hospital de Día, etc., en plena pujanza hoy, gracias al celo del Prof. Muñoz, su creador e impulsor.

La HIDROTERAPIA es un capítulo (hoy, con la terminología al uso, quizás deberíamos decir "área de conocimiento") que, en su tiempo, estaba incluida dentro de la Farmacología. Pues bien, la enorme capacidad de trabajo del Prof. Muñoz se proyectó también sobre este Campo: fue Director del balneario de Alhama (Granada) y revitalizó los de Lanjarón, Zújar y Graena dando un gran impulso a esta vertiente de la Terapéutica.

Don Emilio Muñoz fue Director del balneario de Alhama (Granada) y revitalizó los de Lanjarón, Zújar y Graena dando un gran impulso a esta vertiente de la Terapéutica.

EL UNIVERSITARIO

Fue un magnífico docente que, adornado de un porte elegante y gran envergadura anatómica (no en balde fue Campeón Nacional de Pesca Submarina), con voz pausada y persuasiva, convertía en fácil lo difícil. Muchas son las generaciones de médicos licenciados en Granada que no olvidan aquellas clases suyas en las que conjugaba el rigor científico con lo ameno de la palabra, la solemnidad con la sonrisa, la autoridad con la confianza.

Es fácilmente entendible la admiración que generaba hacia su persona y a su asignatura: la FARMACOLOGÍA. Escuchando a don Emilio, nos imaginábamos a nosotros mismos a la cabecera de un enfermo discutiendo la idoneidad de una "indicación", la correlación clínico-terapéutica, la existencia, o no, de "contraindicaciones", el riesgo de "interacciones", los "efectos colaterales", la posibilidad de reacciones adversas ...y todo ello, cuando sólo estábamos en 3º de carrera.

Inevitablemente, estimulaba vocaciones clínicas. En este contexto se explica su lucha para que las Cátedras de Farmacología y Terapéutica tuvieran Salas y Consultas en los Hospitales Clínicos; y efectivamente lo consiguió, junto con su entrañable amigo y compañero, el Prof. Sánchez de la Cuesta, lo que permitió que en los Hospitales Clínicos de Granada y de Sevilla, respectivamente, existieran Salas y Consultas de Terapéutica Clínica dependientes, como decimos, de las respectivas Cátedras de Farmacología y Terapéutica.

A Don Emilio Muñoz, junto con Don Gabriel Sánchez de la Cuesta debemos, sin lugar a duda, la introducción de la Farmacología Clínica en España. Ellos fueron los creadores de las Escuelas Profesionales de Farmacología Clínica de Granada y Sevilla, respectivamente, por Orden Ministerial de 10 de Noviembre de 1965.

Las Escuelas de Profesionales de Farmacología Clínica de Granada y Sevilla, las únicas existentes entonces en España constituyeron, con toda seguridad, el caldo de cultivo necesario para que, en su momento, se reconociera a la Farmacología Clínica como una Especialidad Médica, en la Ley General de Especialidades Médicas, promulgada en 1979 y que, en la actualidad, cuenta con más de diez Servicios en los Hospitales Universitarios, encargados de la formación de especialistas que van a nutrir los Servicios de Salud, Administraciones Sanitarias autonómicas y nacional, Facultades Universitarias e Industria Farmacéutica.

En muy diferentes foros puso de manifiesto su preocupación por la existencia de una especie de "divorcio" entre la Clínica y la Terapéutica Farmacológica ...*Personalmente, siempre he sentido una verdadera insatisfacción por la forma indiscriminada en que el organismo humano ha sido sometido a la actuación de muy diversas medicaciones. ...Recibimos una primitiva formación clínica intensa, que se apoya casi estrictamente en unas medicaciones empíricas y en una farmacología experimental rudimentaria. Comenzamos a palpar la intrascendencia con que se trataba a los enfermos sin ponderar suficientemente los riesgos de los medicamentos. Quizás el riesgo fundamental de la terapéutica farmacológica actual haya que situarlo en la deficiente formación del médico, que comienza por la falta de conocimientos adquiridos en la Facultad, donde los estudios farmacológicos se realizan sólo a nivel de tercer curso y con la limitación que corresponde al escaso número de clases.* (Conferencia plenaria pronunciada en Sevilla -1969- con motivo de la inauguración de la Escuela Profesional de Farmacología Clínica de Sevilla).

Por su condición de Rector de la Universidad de Granada, fue "Procurador en las Cortes". Pues bien, dentro de las limitaciones conocidas de aquel momento, también supo dejar su huella, siempre constructiva pues, en la Ley General de Educación, promulgada durante el mandato del Prof. Lora Tamayo (Ministro de Educación y Ciencia), fue miembro destacado de la Ponencia que dio forma legal a la creación de los Departamentos en el ámbito universitario.

Es innegable su protagonismo en el mundo universitario, presidido siempre por "su bien hacer" pues, además, el Prof. Muñoz fue designado, por el Ministerio de Educación y Ciencia en 1966, Consejero Nacional de Educación. Como tal, fue miembro de la Comisión encargada de la creación de Departamentos en las Facultades de Medicina y allí defendió, con su enorme personalidad y con la fuerza de sus argumentos, basados en sus firmes convicciones, la materialización de los Departamentos de Farmacología y Terapéutica, con carácter obligatorio en todas las Facultades de Medicina de España, y en los que se integraba la figura del Profesor Agregado de Farmacología Clínica.

El Informe de dicha Comisión, emitido en Madrid, en 1967, termina diciendo : ...*Abogamos por la necesidad de una urgente reforma para la formación farmacológica integral del médico, manteniendo una enseñanza de Farmacología Básica en el final del período Preclínico y otra de Farmacología Clínica en el último curso Clínico.*

A Don Emilio Muñoz, junto con Don Gabriel Sánchez de la Cuesta debemos, sin lugar a duda, la introducción de la Farmacología Clínica en España.

Los 19 largos años al frente de la Dirección del Hospital Clínico ponen de relieve, una vez más, que Emilio Muñoz fue un hombre inteligente y capaz, que adoptó una cierta actitud progresista en el desempeño de su labor como Director, en una época nada propicia para esas "actitudes".

Su dilatada vida académica le permitió adquirir una gran experiencia como "examinador" en ese mundo de las **oposiciones**, tan familiar para los que hemos pasado la "cincuentena". Con esa experiencia, unida a su conocida sagacidad y gracejo, acuñó un término que con cierta frecuencia le escuché: **"el séptimo ejercicio"**. - el "vaya usted p'allá y venga usted p'acá", en el que se valora cómo el opositor se mueve en el aula, cuáles son sus ademanes y su forma de vestir, de qué manera se expresa, porque..., no olvidemos, el catedrático es el espejo en el que se miran los alumnos; por tanto, hay que exigir un mínimo de atildamiento moral, de corrección de costumbres -lo que vulgarmente se llama "guardar las formas". En todo momento, proseguía, debe dar la sensación de que en él no se rompe nunca aquella disciplina interior que es necesaria para andar por los bastidores de la vida".

Numerosos discípulos siguieron su estela en alguna de sus variadas facetas, bien clínicas o bien farmacológicas, entre los que figurarían, por orden cronológico, Abelardo Mora, Roberto Saucedo, Antonio Mundo Salvador, Juan Luis del Árbol, Juan Torrededía, Emilio Puche, José Luis García Puche, Manuel García Morillas (este humilde servidor) ... y podría seguir esta lista.

EL GESTOR

Su recia personalidad, unida a su carácter cordial, transmitía seguridad. Estos atributos podrían explicar, a nuestro juicio, los numerosos cargos de responsabilidad que ejerció, y siempre con acierto.

Fue Vicedecano de la Facultad de Medicina entre 1943 y 1958; Decano de la misma Facultad entre 1958 y 1960; Rector de la Universidad de Granada, desde 1960 hasta 1968.



Figura 1 | Nombramiento de D. Emilio Muñoz como Rector de la Universidad de Granada (1960)

Los logros que, como Rector, consiguió para la Universidad fueron extraordinarios. Durante su mandato, y gracias a su gestión personal, se adquirieron los terrenos para la creación de un nuevo "Campus": el Campus de Fuentenueva, ubicado dentro de la ciudad y que actualmente alberga la Facultad de Ciencias (con sus muy numerosas Secciones), la Escuela de Arquitectos Técnicos, la Escuela de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos, Comedores Universitarios, Instituto de Enseñanza Secundaria para la Formación del Profesorado, Instalaciones Deportivas, etc. Muchos de estos Centros fueron una realidad durante su mandato.

Incorporó al patrimonio de la Universidad el emblemático edificio del "Hospital Real" (hoy Sede del Rectorado de la Universidad de Granada).

Se crean tres nuevos Colegios Mayores: San Jerónimo, Gran Capitán y Residencia de Postgraduados de la Facultad de Medicina para dar cabida a los médicos en formación especializada (M.I.R.).

En 1963, crea en Málaga la Facultad de Ciencias Políticas, Económicas y Comerciales, que supuso el "embrión" de lo que, andando el tiempo, llegaría a convertirse en la pujante Universidad de Málaga. En la misma línea de actuación, dota a Jaén y Almería de dos Cátedras de Extensión Universitaria sentando, así las bases de lo que más tarde serían las Universidades de Jaén y Almería respectivamente.

Dirigió y gestionó el Hospital Clínico con gran derroche de imaginación y cariño. Podemos decir que este Hospital nació bajo su dirección en 1952 con numerosos retos que sagazmente fue superando. El primero de estos retos consistió en hacer "un hospital" de un conjunto de "pequeños hospitales", uno por cada Cátedra, tal como había sido lo tradicional en el Hospital de San Juan de Dios, donde había estado el "Clínico" hasta 1952, antes de su traslado junto a la nueva Facultad de Medicina.

Su mandato se prolongó hasta 1971, fecha en la que dimite, dando paso a los conciertos que poco después tendrían lugar con el Instituto Nacional de Previsión, organismo que, por aquel entonces, gestionaba la Sanidad Pública en España. Los 19 largos años al frente de la Dirección del Hospital Clínico ponen de relieve, una vez más, que Emilio Muñoz fue un hombre inteligente y capaz, que adoptó una cierta actitud progresista en el desempeño de su labor como Director, en una época nada propicia para esas "actitudes".

Dentro del colectivo médico Granadino gozó de un gran prestigio, hasta el punto de ser nombrado Presidente del Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de Granada. En este Cargo permaneció desde 1951 hasta 1967, que cesó por renuncia al considerar que no podía ejercer, con la eficacia y entrega que él se imponía, tantos cargos simultáneos de responsabilidad.

Su paso por esta Institución, también dejó la huella de su "bien hacer", y siempre en beneficio de los débiles. A él se debe la creación de la Caja de Auxilio Colegial y de la Mutua Colegial por Defunción, precursora, esta última, de las actuales ayudas a los huérfanos y viudas de médicos y algunas otras medidas sociales a favor del colectivo médico que aún perduran en este Colegio. Tras su renuncia, la Asamblea de colegiados y las sucesivas Juntas Directivas le expresaron su gratitud nombrándolo Presidente de Honor.

EL MÉDICO Y EL AMIGO

Aunque tuvo una vida muy intensa en los ámbitos académico, científico y de gestión, todavía se reservó margen para lo que, desde el principio, siempre estuvo presente en su vida: su gran vocación de Médico.

Durante los tres años convulsos que duró la Guerra Civil, ejerció con abnegación ejemplar su "oficio" de Médico como Jefe de Clínica Médica en el hospital de San Bartolomé y Santiago y en el hospital del Refugio. Más tarde, Médico de la Beneficencia Municipal y Médico Especialista en Enfermedades del Corazón y Pulmón.

Como tal, ejerció en la Medicina Pública con la sabiduría y grandeza del gran maestro que Don Emilio fue. Pero, el paradigma de la generosidad y el altruismo, lo encontramos en su consulta privada, que también la ejerció. Siempre los pacientes salían reconfortados y, con muchísima frecuencia, aliviados o curados y, si eran humildes y necesitados, con medicinas gratis ...y algún dinero en su bolsillo que el Dr. Don Emilio Muñoz, con enorme elegancia y, a la vez, discreción, había depositado.

Todo el mundo deseaba la amistad de Don Emilio, no ya por su enorme relieve social sino por el encanto personal que poseía adornado, además, por una virtud que hoy escasea: la lealtad. ¡Qué amigo de sus amigos!; en él veíamos siempre a un hombre amable. Jamás le oímos una crítica despectiva ni desprecio para nadie. Y este cúmulo de virtudes, para ser aún más completo, se hallaba enmarcado en una pétrea

firmeza que lo convertía, a la vez, en un temido enemigo de enemigos. De él, nada debían esperar los pícaros.

No en balde ejercía, de modo constante, ese ser y vivir que los españoles llamamos "**un caballero**". Caballero en el sentido más cabal de la palabra; en el sentido del honor, de la disciplina profunda, del saber soportar con resignación y serenidad los amargos reveses (que también los tuvo); caballero en la cordialidad y afabilidad, con mano abierta y acogedora a todos.

No envidió nunca, aunque fuera envidiado y siempre fue comprensivo con las miserias humanas. Respetado por todos, mantuvo su prestigio inmaculado, un trato perfecto, un "saber estar", en definitiva.

Al llegar a su jubilación, aflora en el dinámico Prof. Muñoz el espíritu sensible y exquisito que llevaba dentro: llena su tiempo libre con dos de sus grandes aficciones, la pintura y la jardinería, dedicando a ambas largas horas en su magnífica finca de verano que poseía en Dílar donde, además, recibía y agasajaba, con la exquisita cordialidad que, mejor que nadie, sabía dispensar, a los amigos y discípulos que teníamos el privilegio de poder visitarlo. Recuerdo con verdadero deleite sus explicaciones sobre el rosal al cual "había que tratar con delicadeza, incluso a la hora de coger la rosa.- cortar siempre en la tercera bifurcación".

La evidencia de su "buen hacer" no podía ser ignorada por las distintas Administraciones que, paulatinamente, le expresaron su gratitud con numerosos reconocimientos y condecoraciones:

Hijo Predilecto de Linares.

Una calle en Granada con su nombre.

Gran Cruz de Alfonso X el Sabio.

Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad.

Medallas de Oro de las Universidades de Málaga y Granada.

Gran Cruz de la Orden Jalifiana de la Medauia, concedida por el rey Mohamed V de Marruecos por su contribución al desarrollo cultural en Marruecos.

Excepcional personalidad la de Don Emilio, que antepone la amistad a las mínimas suspicacias. Un Señor, pues, en el total y cabal sentido de la palabra. Estamos seguros de que el Prof. D. Emilio Muñoz Fernández pertenece a esos hombres privilegiados que vienen al mundo con el pasaporte de la elegancia y que, cuando se marchan, dejan un hueco patente que se va agrandando a medida que el tiempo pasa.

Aunque tuvo una vida muy intensa en los ámbitos académico, científico y de gestión, todavía se reservó margen para lo que, desde el principio, siempre estuvo presente en su vida: su gran vocación de Médico.



En esta sección recogemos 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. Como decía Lázaro Carreter en su “Dardo y la palabra”, el lenguaje es algo vivo y en permanente cambio; sirve para comunicarse pero, a ser posible, con cierta dosis de estilo y estética. Los que denominamos los términos “correctos” no son un dogma; han sido consensuados por distintos colaboradores AFT. En cuestión de lenguaje, casi todo es opinable. Pero huyamos del anglicismo innecesario.

¿Qué le sugieren esos “síntomas sugestivos”?

En un artículo relacionado con el Síndrome de Hipogonadismo de Inicio Tardío (HIT) leo lo siguiente: “Además de poder llegar al diagnóstico del HIT mediante la investigación clínica de un individuo con síntomas sugestivos, también puede diagnosticarse por medio de un cribado intencionado mediante tests válidos”

Siempre creí que sugestivo estaba relacionado con sugestión; la palabra más indicada sería sugerente, que sugiere tal o cual diagnóstico. Sin em-

bargo, en el DRAE, la palabra sugerente se iguala a sugestivo. A mí me sigue pareciendo más indicada, en este caso, la palabra sugerente.

En cuanto a test, para referirse a una prueba clínica o de laboratorio, no parece correcto; un test psicométrico sí que son correctos, o un test de examen.

Antonio G. García

Du llu espic ingliss?

Recogemos en esta sección esta carta que escribió una señora al programa de Luis del Olmo para que la leyeran en directo y que hemos transcrito de Internet:

“Desde que las insignias se llaman pins, los homosexuales gays, las comidas frías lunchs, y los repartos de cine castings, este país no es el mismo: ahora es mucho, muchísimo más moderno.

Antaño los niños leían tebeos en vez de comics, los estudiantes pegaban posters creyendo que eran carteles, los empresarios hacían negocios en vez de business, y los obreros, tan ordinarios ellos, sacaban la fiambarrera al mediodía en vez del tapper-ware.

Yo, en el colegio, hice aeróbic muchas veces, pero, tonta de mi, creía que hacía gimnasia. Nadie es realmente moderno si no dice cada día cien palabras en inglés. Las cosas, en otro idioma, nos suenan mucho mejor.

Evidentemente, no es lo mismo decir bacon que panceta, aunque tengan la misma grasa, ni vestíbulo que hall, ni inconveniente que handicap...

Desde ese punto de vista, los españoles somos modernísimos. Ya no decimos bizcocho, sino plum-cake, ni tenemos sentimientos, sino feelings.

Sacamos tickets, compramos compacs, comemos sandwiches, vamos al pub, practicamos el rappel y el raffting, en lugar de acampar hacemos camping y, cuando vienen los fríos, nos limpiamos los mocos con kleenex.

Esos cambios de lenguaje han influido en nuestras costumbres y han mejorado mucho nuestro aspecto. Las mujeres no usan medias, sino panties y los hombres no utilizan calzoncillos, sino slips, y después de afeitarse se echan after shave, que deja la cara mucho más fresca que el tónico.

Correspondencia:

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

El español moderno ya no corre, porque correr es de cobardes, pero hace footing; no estudia, pero hace masters y nunca consigue aparcar pero siempre encuentra un parking.

El mercado ahora es el marketing; el autoservicio, el self-service; el escalafón, el ranking y el representante, el manager. Los importantes son vips, los auriculares walkman, los puestos de venta stands, los ejecutivos yuppies; las niñeras baby-sitters, y hasta nannies, cuando el hablante moderno es, además, un pijo irredento.

En la oficina, el jefe esta siempre en meetings o brain stormings, casi siempre con la public-relations, mientras la assistant envía mailings y organiza trainings; luego se irá al gimnasio a hacer gim-jazz, y se encontrará con todas las de la jet, que vienen de hacerse liftings, y con alguna top-model amante del yoghurt light y el body-fitness.

El arcaico aperitivo ha dado paso a los cocktails, donde se jartan a bitter y a roast-beef que, aunque parecezca lo mismo, engorda mucho menos que la carne.

Ustedes, sin ir más lejos trabajan en un magazine, no en un programa. En la tele, cuando el presentador dice varias veces la palabra O.K. y baila como un trompo por el escenario la cosa se llama show, bien distinto, como saben ustedes, del anticuado espectáculo; si el show es heavy es que contiene carnaza y si es reality parece el difunto diario El Caso, pero en moderno.

Entre medias, por supuesto, ya no ponen anuncios, sino spots que, aparte de ser mejores, te permiten hacer zapping.

Estas cosas enriquecen mucho. Para ser ricos del todo, y quitarnos el complejo tercermundista que tuvimos en otros tiempos, solo nos queda decir con acento americano la única palabra que el español ha exportado al mundo: la palabra "SIESTA."

Espero que os haya gustado... yo antes de leerlo no sabía si tenía stress o

Es que estaba hasta los cojones.

Anónimo

Uso correcto de algunos términos farmacológicos y médicos

(En negrita, denominación correcta; en paréntesis, denominación incorrecta).

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

Abreviaturas frecuentemente usadas

- **AEM**: Agencia Española del Medicamento
- **BPL**: Buenas Prácticas de Laboratorio
- **b.i.d.**: Dos veces al día
- **cm³**: centímetro cúbico ó mililitro
- **d**: día
- **EMA**: "European Medicines Evaluation Agency" (Agencia Europea del Medicamento)
- **FDA**: "Food and Drug Administration" (Agencia gubernamental que regula los medicamentos en EE.UU.)
- **EE.CC.**: Ensayos Clínicos
- **g**: gramo
- **i.m.**: intramuscular
- **i.v.**: intravenoso
- **M**: solución molar
- **m.m.**: solución milimolar
- **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
- **µm**: solución micromolar

EL RINCÓN DEL LECTOR

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

Goodman & Gilman *Las bases farmacológicas de la terapéutica. (11ª edición).*

Autor: Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith Parker

Editorial: McGraw-Hill/Interamericana

Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* es un referente en la medicina farmacológica.

Totalmente independiente, se trata del libro de farmacología más completo y autorizado, que aborda la disciplina desde una perspectiva estrictamente científica, dejando fuera toda información comercial o publicitaria que pudiera condicionar al lector.

Esta nueva edición, recientemente actualizada y puesta al día, refleja los progresos críticos en cuanto a efectos de los fármacos y su interacción con la enfermedad. Estudia todas las clases de familias de fármacos, relacionándolos además con entidades clínicas concretas. La mayor parte de los capítulos se han reescrito y se han revisado los apéndices sobre prescripción y datos farmacocinéticos.

Contiene gran cantidad de cuadros y figuras nuevos, y nuevos capítulos sobre transporte de fármacos, metabolismo de los fármacos, farmacogenómica, y principios de la terapéutica.

Farmacología humana. (4ª edición)

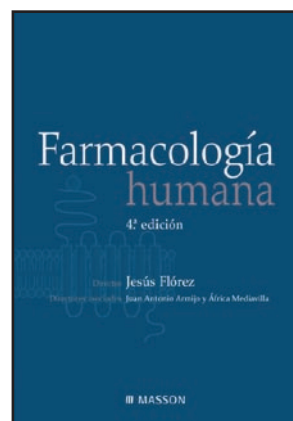
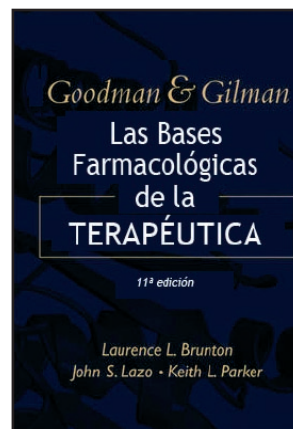
Autor: Jesús Flórez

Editorial: Masson

Tal y como el autor define en el prefacio, "La Farmacología, como ciencia al servicio del ser humano, hunde sus raíces en el conocimiento cada vez más profundo de la biología molecular y extiende sus brazos y sus dedos hasta tocar y palpar la realidad acuciante del paciente que sufre".

"El compromiso de esta obra en su cuarta edición, que por encima de todo es didáctica, continúa siendo hacer comprensible y asequible esta doble realidad, es decir, con otras palabras, conseguir que el servicio -el buen servicio- de los profesionales responsables de la acción terapéutica sea la lógica consecuencia de un sólido y cabal conocimiento de la transformación que un fármaco es capaz de suscitar en la realidad biológica."

En esta nueva edición, se ha actualizado la mayoría de los capítulos y se ha introducido nuevos fármacos aparecidos en los últimos años, así como los de próxima incorporación. Se han ampliado las secciones dedicadas a exponer las aplicaciones terapéuticas y detalla la utilización de los fármacos en situaciones especiales.



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

Cómo escribir un artículo científico en inglés



Autor: Guy Norman

Editorial: Hélice

El libro está dirigido a investigadores del área de las ciencias biomédicas que quieren publicar artículos científicos en inglés, o que ya publican pero quieren mejorar su capacidad de redacción técnica en dicho idioma. Partiendo de la base de que lo más importante es una redacción clara y precisa (sea en español o en inglés), el libro está pensado tanto para aquellos autores que deciden escribir directamente en inglés como para aquellos que prefieren escribir sus trabajos en español para después acudir a un traductor.

Aunque no hay fórmulas mágicas, Guy Norman, traductor técnico de la Universidad de Santiago de Compostela (España), ofrece siete reglas de oro como recomendaciones esenciales a la hora de redactar sus artículos: pensar en la comprensibilidad de la redacción y después en el inglés; pensar en lo que el lector necesita saber para entender lo que viene a continuación; prestar especial atención a la declaración de objetivos en el último párrafo de la Introducción; explicar con absoluta claridad lo que se hizo y los elementos específicos del estudio (variables, tratamientos, grupos experimentales, etc.); facilitar la comprensión del lector con construcciones paralelas, vocabulario constante y vínculos; y cuidar especialmente el uso de adjetivos; y de la estadística.

Células madre. La madre de todas las células

Autor: Dr. José Antonio López Guerrero

Editorial: Hélice

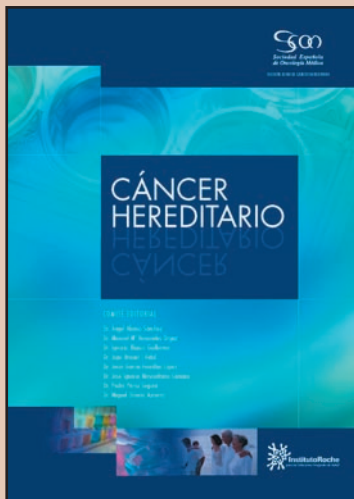
¿Qué son las células madre? ¿Para qué sirven? ¿Por qué tanta polémica sobre su uso? El estudio de las células madre es la consecuencia del conocimiento sobre cómo un organismo se desarrolla desde el huevo recién fecundado hasta el individuo adulto. Nos encontramos en una de las áreas más fascinantes de la biología actual y, como toda buena investigación, a cada respuesta hallada le surgen nuevos retos y misterios por desvelar. Pocos debates están despertando tantas pasiones y polémicas entre la comunidad científica, diferentes grupos sociales y gobiernos como el uso de células embrionarias. Este es un libro de divulgación científica dirigido a un público general, con inquietudes en temas de actualidad científica. El autor lo ha escrito desde el rigor científico pero con la experiencia de años dedicado a la docencia y a la divulgación. Sin entrar en pronunciaciones extremas, el Dr. López Guerrero considera todos los aspectos, desde los científicos, legales, éticos o religiosos, involucrados en las denominadas terapias del siglo XXI: celular, genético-celular y aquellas con base en métodos de clonación.



Cáncer Hereditario

Autor: Sociedad Española de Oncología Médica

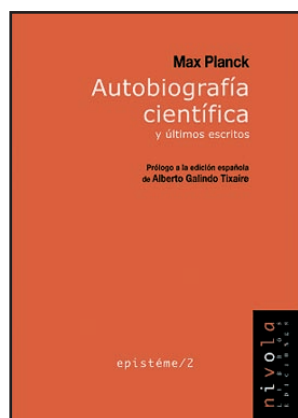
Editor: Instituto Roche



El libro Cáncer Hereditario, que nace con la intención de convertirse en un referente para todos aquellos profesionales interesados en el cáncer familiar y el consejo genético, y en cuya elaboración han participado 28 profesionales de reconocido prestigio en el terreno de la oncología.

El contenido del libro incluye desde las bases moleculares y genéticas del diagnóstico de la enfermedad, hasta el impacto psicológico y la importancia de la comunicación con el paciente, pasando por aspectos relacionados con el asesoramiento genético y clínico a enfermos de cáncer. En cuanto a los aspectos clínicos hace un repaso por todos los síndromes hereditarios más importantes -mama, ovario y cáncer colorrectal-, así como los menos frecuentes y otros de reciente descripción. En definitiva, se trata de un manual de referencia donde a través de sus 700 páginas los profesionales que lo consulten obtendrán una visión amplia y multidisciplinar sobre el cáncer familiar y consejo genético. En la última parte de esta obra, los profesionales podrán encontrar documentos prácticos como un glosario de términos sobre genética y cáncer, direcciones webs relacionadas con este ámbito y consentimientos informados, que pueden ser de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

Autobiografía científica y últimos escritos. Max Planck



Autor: Max Planck.

Editorial: Nivola - Colección: Epistème.

El 14 de diciembre de 1900 Max Planck (1858-1947) presentó en la Sociedad Alemana de Física su histórico trabajo "Sobre la teoría de la ley de distribución de energía en el espectro normal". Para algunos, como su yerno y discípulo predilecto Max von Laue, este momento marcó el nacimiento de la mecánica cuántica. Se le otorgó por ello el Premio Nobel de Física de 1918.

Según él mismo dice en varias ocasiones a lo largo de su *Autobiografía científica*, Planck consideró como tarea científica suprema la búsqueda de las leyes que rigen el absoluto, el invariante oculto en la realidad externa. Le cupo el privilegio de descubrir uno de esos elementos universales: el quantum de acción, la constante h . Sólo por ello su nombre quedó inscrito para siempre en los anales de la historia.

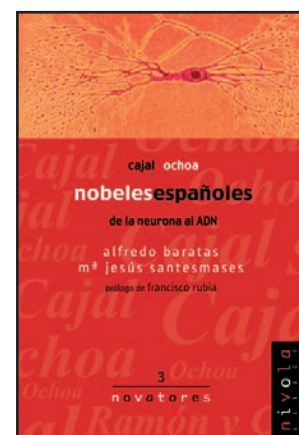
Cajal y Ochoa. Nobeles españoles. De la neurona al ADN.

Autores: Alfredo Baratas y M^a Jesús Santesmases

Editorial: Nivola - Colección: Novatores

Dos científicos españoles han logrado hasta la fecha el máximo reconocimiento del premio Nobel. El paralelismo de sus trayectorias científicas, salvando las evidentes diferencias biográficas, nos permite trazar una parábola del devenir científico español desde mediados del siglo XIX hasta los años setenta del siglo XX.

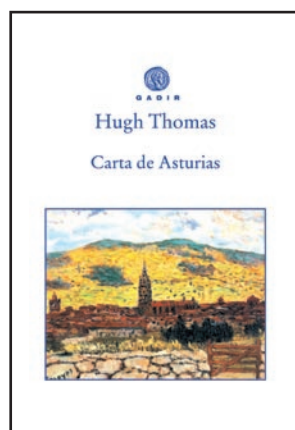
Cajal es el prototipo del científico español en el cambio de siglo, forjado en un ambiente de escasa tradición investigadora y magro apoyo institucional, pero dotado de una ingente capacidad de trabajo y tesón. Ochoa, en cambio, pertenece a la generación científica posterior, que se apoyaba en el entramado institucional desarrollado por sus maestros y predecesores, y que quedó rota por la Guerra Civil. Desde entonces, su carrera se desarrolló en Estados Unidos, y bajo aquella bandera desarrolló los trabajos que le conducirían al premio Nobel.



Carta de Asturias

Autor: Hugh Thomas

Editorial: Gadir



Carta de Asturias es un libro apasionante y singular. Es, al mismo tiempo, un libro de viajes, un libro de historia y de reflexión y, por encima de todo, un libro de amor por Asturias. Como libro de viajes, primera incursión de Hugh Thomas en el género, logra transmitir la amenidad, la agudeza y la peculiar visión de las cosas habituales en su autor. Solo por eso merece ser leído por la legión de seguidores con que cuenta el hispanista.

Sin embargo, en *Carta de Asturias* Hugh Thomas el viajero lleva encerrado, cómo no, al historiador, al que, como dice Gracia Noriega en su prólogo, de vez cuando le «cede los trastos», para ofrecernos una excelente panorámica de la historia de Asturias, e indirectamente, de España. Si bien Jovellanos y Clarín son los héroes declarados de la obra, desfilan por ella numerosos asturianos ilustres, hacedores de la historia de Asturias desde la lucha con el Islam hasta nuestros días, pasando por la Ilustración, por la industrialización, y también por la aventura humana de los indios y de muchos asturianos, en fin, que han tenido y tienen un papel tan relevante en la historia de España.

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

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

SUNITINIB, UN NUEVO FÁRMACO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RIÑÓN

El carcinoma de células renales es la forma más frecuente de cáncer de riñón. Más de 200000 personas en todo el mundo reciben cada año este diagnóstico, de las cuales más de 100 mil mueren a causa de esta enfermedad.

El cáncer renal metastático es a menudo resistente a la quimioterapia que destruye células malignas en muchos otros carcinomas, por lo que la única opción han sido los tratamientos para mejorar el sistema inmunológico del enfermo a fin de retrasar el mayor tiempo posible el avance de la enfermedad. Pero sólo un subgrupo limitado de pacientes, de menos del 20 por ciento, se beneficia de la terapia con citoquinas. La supervivencia media tras seguir este tratamiento es de aproximadamente diez a trece meses y, hasta el momento, no existía un tratamiento eficaz para los pacientes cuya enfermedad progresa después de una respuesta inicial a la terapia o que no responden al tratamiento.

Recientemente, la Agencia del Medicamento estadounidense (FDA) ha autorizado el uso de sunitinib, comercializado por los laboratorios Pfizer como Sutent®, como terapia de segunda línea cuando los pacientes no responden ya a inmunoterapia.

El sunitinib es un antineoplásico oral que inhibe la tirosina kinasa 3 y, además, presenta actividad antiangiogénica, de modo que mediante esta acción multidiana puede impedir el suministro de sangre que precisa el tumor y además atacar directamente a las células cancerígenas.

Tras los ensayos en Fase I en los que el sunitinib demostró actividad antitumoral y antiangiogénica en carcinoma renal y otros tumores sólidos, se han llevado a cabo dos ensayos clínicos en Fase II para confirmar la eficacia de sunitinib en pacientes con la enfermedad que no habían respondido a una terapia con citoquinas.

Los resultados de un ensayo realizado en 63 pacientes, demostraron que el 40% de ellos respondieron de forma positiva al tratamiento basado en sunitinib. Los tumores no progresaron durante un periodo de más de tres meses en el 28% de los pacientes, lo que indica que el 68% de los pacientes pudieron beneficiarse del tra-

tamiento. Además, el tiempo medio de progresión tumoral para pacientes en este estudio fue de 8,7 meses, y la tasa media de supervivencia alcanzó los 16,4 meses.

Un segundo estudio en Fase II realizado a través de 106 pacientes demostró la tasa de respuesta objetiva de un 39% en pacientes tratados con sunitinib. Además, el 23% de los pacientes experimentó la estabilización tumoral. De forma conjunta, el 62% de los pacientes consiguieron beneficiarse del tratamiento basado en sunitinib. Los efectos secundarios más comunes que experimentaron los pacientes fueron fatiga y diarrea.

El desarrollo de este tipo de terapias abre nuevas perspectivas para los pacientes con este tipo de tumores, que cuentan con pocas opciones. Este nuevo medicamento ofrece esperanzas en la lucha frente a la enfermedad controlándola durante bastante tiempo, ya que no eliminándola.

Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando

CANNABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ATROSCLEROSIS

El pasado año 2005 se publicó un artículo en la revista Nature donde los autores (Steffens y colaboradores) muestran otro posible uso del tetrahidrocannabinol (THC), el componente mayoritario de la marihuana, además de los ya conocidos como inmunomodulador, antiemético o antianorexígeno. Estos autores utilizaron un ratón "knockout" para Apo-E, que desarrolla placas ateroscleróticas tras una dieta alta en colesterol. La administración de una dosis de THC de 1 mg/kg de peso/día, dosis que se supone no debe tener efectos psicotrópicos, detenía la progresión de las lesiones ateroscleróticas. El THC se une a los receptores CB1 y CB2. Este último se ha visto por inmunohistoquímica que está presente en placas ateroscleróticas tanto de ratón como humanas, donde se colocaliza con linfocitos y macrófagos. Los linfocitos aislados de ratones tratados con THC mostraban menor capacidad de proliferación y menor producción de interferón γ que los no tratados. Igualmente, la quimiotaxis de los macrófagos también se inhibía por el tratamiento con THC, lo que podría implicar una menor migración de estas células

Mercedes Villarroya
Sánchez
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
c.e.: mercedes.villarroya@uam.es

a las lesiones ateroscleróticas y por tanto menor inflamación. Los autores proponen que la acción de THC debe estar mediada en este caso por los receptores CB2, ya que los efectos antes mencionados eran abolidos en presencia del antagonista específico de CB2 SR144528. Actualmente el tratamiento de pacientes con esta enfermedad crónica inflamatoria se basa en la disminución de la tensión arterial y de los niveles de colesterol con estatinas. Este estudio abre ahora la posibilidad de diseñar nuevos fármacos que actúen a nivel del receptor CB2 y que sean útiles tanto para el tratamiento como para la prevención de la aterosclerosis.

Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando

SERIAS DUDAS SOBRE LA ENZIMA MPGES-1 COMO DIANA PARA EL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN

Conocemos las dificultades que presenta el uso de los inhibidores de las enzimas ciclooxigenasas (COX), tanto generales como selectivos para la COX-2, como antiinflamatorios y analgésicos. Úlceras, nefropatías, hipertensión y asma son algunos de los muchos efectos adversos asociados a la administración de esta familia de fármacos.

Un solución se había vislumbrado con la entrada en escena de otra diana terapéutica para el tratamiento del dolor y la inflamación, la enzima Prostaglandin E₂ sintasa-1 microsomal (mPGES-1). Esta enzima sintetiza PGE₂, una prostaglandina implicada en el desarrollo de la sensibilización, tanto central como periférica, durante el proceso nociceptivo, provocando así hiperalgesia y alodinia. Veamos brevemente su fisiología.

La enzima fosfolipasa A₂ libera ácido araquidónico desde los glicerofosfolípidos de membrana. Una vez libre, se convierte en la prostaglandina H₂ peroxidada (PGH₂) debido a la acción enzimática de las COX. Esta PGH₂ es sustrato para la síntesis de varias prostaglandinas y tromboxanos, genéricamente llamados eicosanoides, con muy dispares funciones biológicas, a veces opuestas. En concreto, PGH₂ se transforma en PGE₂ por la acción de las enzimas sintetas PGES, de las cuales, citosólicas o unidas a membrana, la que más se conoce es mPGES-1.

La hipótesis parecía impecable: inhibiendo selectivamente la síntesis de esta enzima conseguiríamos la interrupción de la sensibilización al dolor y no afectaríamos a las funciones bio-

lógicas de los demás eicosanoides, dependientes de la actividad enzimática de las COX. Por tanto, cabría esperar una disminución de los efectos secundarios derivados de la inhibición de las COX. Esto la convertía en una seria candidata para estudios funcionales *in vivo* en modelos animales y el desarrollo de fármacos que la inhibieran.

Sin embargo, los experimentos de comportamiento con ratones genosuprimidos en esta enzima no han sido esclarecedores a la hora de valorar la influencia de mPGE-2 en el proceso inflamatorio y nociceptivo.

Fisiológicamente se nos presenta un dilema que podría ser la razón del dudoso comportamiento de esta enzima, y es la redirección en el metabolismo de los eicosanoides. Como hemos comentado, PGH₂ peroxidada es sustrato común para varias enzimas PG-sintasas. Así, la inhibición de la síntesis de PGE₂ va a alterar el metabolismo de los demás eicosanoides en cuanto que se está provocando una acumulación de sustrato, con el consiguiente aumento de actividad enzimática de las otras enzimas sintetas que no han sido inhibidas. Esto provoca una alteración en los niveles de eicosanoides y debido a sus efectos pro- y antiinflamatorios, diuréticos, relajantes, anticoagulantes, las consecuencias para el organismo son impredecibles.

Este desequilibrio metabólico ha sido evidenciado en diversos modelos animales. Finalmente, se consigue lo contrario de lo que se buscaba, una pléyade de efectos adversos.

La primera conclusión que se debe extraer de esta historia es la dificultad de determinar el papel funcional de PGE₂ en el proceso inflamatorio y nociceptivo con los modelos experimentales utilizados, animales genosuprimidos que seguramente sufren una redirección en la biosíntesis de eicosanoides.

Finalmente, se debe estudiar más detenidamente la prevalencia y relevancia de estas redirecciones junto con sus potenciales efectos adversos en los futuros desarrollos de fármacos inhibidores selectivos de mPGE₂, que ya son objeto de estudio de algunas compañías farmacéuticas. No se debería descartar su potencial interés terapéutico en un futuro más bien lejano sin una evaluación de su eficacia y su potencial riesgo.

Cristóbal de los Ríos
Instituto Teófilo Hernando

ROTIGOTINA, UNA NUEVA ARMA CONTRA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha publicado un informe de evaluación sobre Neupro® (rotigotina). La forma farmacéutica de este medicamento es la de parches transdérmicos de 2, 4, 6 u 8 mg de liberación a lo largo de 24 horas. Neupro® se emplea en monoterapia en los primeros estadios de la enfermedad de Parkinson. Se aplica una vez al día, siempre a la misma hora y sobre la piel seca, sana y limpia del abdomen, muslo, cadera u hombros. El parche se reemplaza a las 24 horas por otro que se pondrá en otra zona. La zona de aplicación no se repetirá hasta pasadas dos semanas. La dosis inicial es de 2 mg/24 horas hasta que se alcance la dosis efectiva o hasta un máximo de 8 mg/24 horas. Para la mayoría de los pacientes, esta dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas y para facilitar este primer paso en la terapia existe una presentación especial que contiene parches de las cuatro dosis.

El principio activo de este medicamento es la rotigotina, agonista de los receptores de dopamina. Gracias a su acción, el control motor y la coordinación de los pacientes de Parkinson mejoran, ya que suple en cierta medida la baja disponibilidad de la dopamina en el cerebro ocasionada por la mortalidad incrementada en el cerebro de neuronas dopaminérgicas que existe en esta enfermedad. Neupro® libera rotigotina de manera constante al torrente sanguíneo, estimulando las zonas cerebrales que antes estimulaba el neurotransmisor endógeno, reduciendo así los síntomas y signos de la enfermedad de Parkinson como la rigidez y la inercia.

La eficacia de Neupro® en las etapas iniciales de la enfermedad de Parkinson se ha estudiado principalmente en dos ensayos clínicos que empleaban un cuestionario en el que los pacientes reflejaban cómo podían controlar sus movimientos y cómo llevaban a cabo sus actividades diarias. En el primer estudio, 177 pacientes (con una media de 63 años de edad) recibieron Neupro® y 96 recibieron placebo durante 6 meses. Evaluando las respuestas al cuestionario antes mencionado, el grupo que tomaba rotigotina experimentó una mejora del 20 % en el 48 % de su conjunto, aunque esta mejora también se dio en un 19 % del grupo controlado con placebo.

En otro estudio, 213 pacientes (media de edad de 64 años) recibieron rotigotina, 227 ropirinol (otro agonista dopaminérgico) y 117 placebo hasta un máximo de 9 meses. En esta ocasión se

observó una mejoría del 20 % en la puntuación arrojada por el cuestionario en un 52 % de los pacientes que recibieron Neupro®, un 68 % de los pacientes que recibieron ropirinol y un 30 % de los que recibieron placebo. Como se puede inferir, Neupro® fue más eficaz que el tratamiento con placebo pero fue superado por el tratamiento con ropirinol.

¿Qué riesgos ofrece rotigotina? Los efectos secundarios más comunes (en más del 10 % de los pacientes) fueron náuseas, vómitos, somnolencia, mareo y reacciones tóxicas como irritación y quemazón. Para limitar estas últimas reacciones es aconsejable seguir las instrucciones del prospecto en cuanto a la aplicación del parche. Además, la somnolencia puede afectar a la capacidad de conducción y manejo de maquinaria peligrosa durante el tratamiento.

¿Por qué se ha aprobado Neupro®? Como hemos observado anteriormente, la rotigotina fue más eficaz que el placebo y no tuvo efectos secundarios graves aunque no fue tan eficaz como ropirinol, un fármaco ya autorizado. De todas maneras, el Comité para los Medicamentos de Uso Humano (CHMP de sus siglas en inglés), ha considerado que el beneficio que ofrece rotigotina es mayor que el riesgo que pueda suponer para el tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson porque las dosis pueden ser ajustadas individualmente. Como consecuencia, se ha concedido una autorización para comercializar rotigotina a la empresa Schwarz Pharma, renovable a los cinco años si los informes sobre seguridad siguen siendo favorables durante el periodo post autorización. No obstante, la compañía planea estudiar con más detalle algunos de sus efectos secundarios como las reacciones cutáneas, ataques de somnolencia o la hipotensión ortostática, además de vigilar la aparición de síntomas susceptibles de tener lugar porque ya se han observado con medicación del mismo tipo o porque se han observado en modelos animales.

Alberto Pérez
Departamento de Farmacología. UAM

TALIDOMIDA Y ANÁLOGOS. EL FÁRMACO MALDITO RETORNA PARA COMBATIR EL CÁNCER.

La talidomida se recetó durante años como remedio contra las náuseas del embarazo. Por desgracia, tenía unos terribles efectos teratogénicos (muchas veces letales) sobre el feto, produciendo el nacimiento de niños con serias malformacio-

nes congénitas. Cuando se relacionó al fármaco con el aumento de malformaciones, fue inmediatamente retirada del mercado.

Hace algunos años, ha comenzado a utilizarse de nuevo en otras indicaciones. Por ejemplo, el tratamiento con talidomida ha resultado eficaz en las manifestaciones cutáneas del eritema nodular leproso (ENL) entre moderado y severo y como terapia de mantenimiento para la prevención y supresión de las manifestaciones cutáneas recurrentes ENL. Esto facilitó su aprobación por la agencia del medicamento estadounidense (FDA-Food and Drug Administration) en 1998 para su empleo en estas patologías.

Recientemente, tanto la talidomida como un fármaco análogo, la lenalidomida se han comenzado a utilizar como terapia contra el mieloma múltiple. Es éste es el segundo tipo de cáncer de la sangre más común; representa aproximadamente el uno por ciento de todos los cánceres y el dos por ciento de todas las muertes por cáncer con una prevalencia de 200.000 casos en todo el mundo. El número de muertes estimadas por mieloma múltiple en 2005 fue de unas 60.000. Se ha comprobado que la lenalidomida (cuyo nombre comercial es Revlimid®, de la compañía Celgene Corporation) retrasa significativamente el tiempo de progresión del mieloma múltiple administrada en combinación con dexametasona, un medicamento para las náuseas producidas por la quimioterapia. La lenalidomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas que se dispensa en cápsulas de 5, 10, 15 y 25 mg. Su mecanismo de acción no está totalmente caracterizado pero se ha comprobado que inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias y estimula la secreción de citocinas antiinflamatorias de células mono-

nucleares sanguíneas periféricas. Revlimid®, asimismo, inhibe la proliferación celular en varios tipos de líneas celulares, aunque no en todas, lo que podría explicar sus efectos antiangiogénicos y antineoplásicos. También se comprobó que inhibía el crecimiento de las células de mieloma en los propios pacientes induciendo la detención del ciclo celular y la apoptosis. La talidomida, comercializada también por Celgene como Thalomid®, tiene parecidos efectos a los de la lenalidomida en el mieloma múltiple.

La lenalidomida fue aprobado por la FDA a principios del presente año y talidomida en el mes de junio para su utilización en el tratamiento del mieloma múltiple en coadministración con dexametasona.

La terapia antiangiogénica, una idea reciente en el tratamiento del cáncer, consiste en la inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren el tumor. Sin aporte de nutrientes y oxígeno el tumor no puede desarrollarse. Esta nueva indicación de la talidomida y la lenalidomida podría competir en el mercado farmacéutico con el fármaco endostatina, líder en el tratamiento tumoral antiangiogénico, sobre todo si se aprueban nuevas indicaciones en otros tipos de tumores, pues su coste de producción, y consecuentemente de venta, es menor.

Con la aprobación de estos dos medicamentos se incrementa el arsenal farmacológico a disposición del médico para combatir el cáncer. Es posible que su utilización ayude a convertir el mieloma múltiple, fatal en la mayoría de casos, en una enfermedad crónica.

Antonio Miguel García de Diego
Instituto Teófilo Hernando



*“Si tu intención es describir la verdad,
hazlo con sencillez y la elegancia
dejasela al sastre.”*

(ALBERT EINSTEIN)

Noticias

Cristina Avendaño Solà, nueva directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Con una amplia experiencia en la administración pública y en organismos internacionales, formó parte del equipo directivo responsable de la creación de la Agencia y ha participado en la elaboración de la normativa española y europea sobre regulación de los ensayos clínicos.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha nombrado a Cristina Avendaño Solà como nueva Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en sustitución de María del Val Díez Rodrigálvarez. Cristina Avendaño asume la dirección de la agencia en un momento clave para su desarrollo, tras la aprobación de la Ley del Medicamento y el traslado a su nueva sede.

Nacida en Barcelona en 1961, es licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona (1985). Desde 1995, es médico adjunto del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro y, desde el año 2000, responsable del Servicio y de la Unidad de Investigación Farmacológica del mismo hospital, orientada a la asesoría y realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Es experta desde 1995 de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), donde ha ocupado diversos puestos de perfil científico, entre los que destaca su pertenencia en el periodo 1999-2000 al Comité de especialidades farmacéuticas (CHMP). En la actualidad es miembro del Comité de Eficacia (EWP) y del Comité de medicamentos de terapia celular (CPWP).

En el terreno administrativo, fue asesora técnica de la Subdirección de Evaluación de Medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios entre los años 1990 y 1995, periodo en el que desarrolló actividades relacionadas con ensayos clínicos y autorización de medicamentos. Además, entre 1999 y 2000 formó parte del equipo directivo responsable de la creación de la Agencia Española del Medicamento, asumiendo responsabilidades en la división de farmacología y evaluación clínica. Desde entonces, ha seguido colaborando con la Agencia Española en la evaluación clínica de nuevos medicamentos en calidad de experta externa.

Ha tenido desde hace años un papel activo en la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos y los Comités Éticos de Investigación Clínica y ha participado en la elaboración de la normativa española y europea al respecto. En la actualidad es Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro-Área 6 de Madrid y responsable del grupo de trabajo de ensayos clínicos de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Profesora asociada de Farmacología Clínica y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, ha desarrollado diversas actividades docentes en el campo de la evaluación y registro de medicamentos.

Además, es vocal representante del Ministerio de Sanidad y Consumo en la Comisión Nacional de Farmacología Clínica (Consejo Nacional de Especialidades Médicas) desde el año 2003 y vocal del Comité de Asesoramiento Científico del plan Profarma del Ministerio de Industria para la promoción de la investigación científica, desarrollo e innovación tecnológicos en la industria farmacéutica. Además, es miembro del Consejo de Redacción de la revista Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud desde 2003.



Foto 1 | Dra. Cristina Avendaño Solà

La FDA quiere informatizar los datos de medicamentos

9000 productos estaban fuera del "National Drug Code" y 34.000 mal catalogados

La Food and Drug Administration (FDA) ha propuesto una nueva regulación cuyo fin es obligar a fabricantes de medicamentos e instrumental médico a que presenten los datos de sus productos de manera electrónica. Según Network Médica, la FDA quiere incluir estos datos en el directorio de la Nacional Drug Code, una base de información utilizada por la agencia reguladora para seguir la evolución de especialidades o aparatos retirados del mercado, mientras se nutre con noticias que provienen de las aseguradoras privadas y Medicare.

En la actualidad, la información que la Food and Drug Administration posee sobre los fármacos que existen en el mercado se encuentran en formato papel. En este enorme archivo se pueden hallar datos entre los que se incluyen quiénes las fabrican, dónde, qué fortalezas y qué tipo de envases poseen. Posteriormente, un departamento del organismo se en-

carga de pasar la información a una base de datos.

Según publica Network Médica, a comienzos de este mes, un informe elevado por el Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos, reveló que el Nacional Drug Code (una base de información con más de 124 mil datos, utilizada por la agencia reguladora para seguir la evolución de especialidades o aparatos retirados del mercado, a la vez que contiene datos que provienen de las aseguradoras privadas y Medicare) se encontraba absolutamente 'desactualizada'.

El informe del organismo puso en evidencia que en dicha base de datos no estaban ingresados al menos 9 mil fármacos y que cerca de 34 mil estaban incorrectamente colocados o bien habían sido retirados del mercado.

Según propuso la FDA, la idea es instalar una nueva regulación con el fin de que se registren a todos los productos de forma electrónica. 'Si logramos que las farmacéuticas nos envíen los datos de manera digital, ayudaremos a la agencia a mantener al día un listado actualizado de productos que actualmente hallamos en el mercado', dijo Mike Leavitt el secretario de Salud de los Estados Unidos.

De acuerdo con la información, las normas propuestas obligará a las farmacéuticas y fabricantes de instrumental médico a reportar a la Food and Drug Administration cada seis meses cualquier cambio realizado con sus especialidades. Hoy, estas compañías están obligadas a informar al organismo si los cambios son necesarios. Y, en algunos casos, los laboratorios no declaran el cese de venta de algún medicamento, por lo que siguen enlistados.

Nace la Cátedra UAM – Schering-Plough de docencia e investigación en enfermedades del hígado

La labor de la Cátedra ayudará a mejorar la calidad de vida de las personas con este tipo de patologías en España, así como completar la formación de los especialistas dedicados a la atención de pacientes con alguna patología hepática.

La Universidad Autónoma de Madrid, a través de su Facultad de Medicina, y Schering-Plough han firmado un convenio de colaboración por el que se pone en marcha la Cátedra UAM – Schering-Plough de Docencia e Investigación en enfermedades del hígado. "Debido a la alta prevalencia de las enfermedades hepáticas, así como a su tendencia a ser progresivas y a cronificarse, era necesario poner en marcha un proyecto como la Cátedra UAM – Schering-Plough de Docencia e Investigación en enfermedades del hígado, la primera en España dedicada a este tipo de patologías", explica el profesor Ricardo Moreno, jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Princesa y director de la Cátedra, junto con el profesor Valentín Cuervas-Mons, decano de la Facultad de Medicina de la UAM y catedrático del

Departamento de Medicina de la UAM.

A este respecto, el profesor Moreno señala que "la Cátedra facilitará la profundización en el conocimiento de las enfermedades del hígado y hepatitis víricas. Para ello, se perseguirán tres objetivos fundamentales sobre los que se diseñarán las líneas de trabajo: el asistencial, trabajando para mejorar los diagnósticos y tratamientos, la investigación y la formación docente".

"Con esta Cátedra", explica Ángel Fernández, director general de Schering-Plough en España, "Schering-Plough continúa su labor y compromiso con la investigación y tratamiento de las enfermedades hepáticas, así como con la formación a los profesionales sanitarios dedicados a la especialidad".

La Cátedra UAM – Schering-Plough de Docencia e Investigación en enfermedades del hígado realizará cada año un programa de actividades dirigido a concretar sus principales objetivos, de forma que se fomente la realización de investigaciones, tanto conjuntas como propias, en el ámbito de las enfermedades del hígado; se lleven a cabo actividades docentes de postgrado relacionadas estas patologías, tanto en Programas de Doctorado como en Títulos propios de Máster y Diplomas de Expertos o Especialización, y actividades de apoyo a la docencia de pregrado, en coordinación con la programación docente que sobre la especialidad realicen los distintos Departamentos, fomentando la actividad interdepartamental.

AstraZéneca anuncia nuevas colaboraciones en investigación acerca de células madre de embriones humanos.

Los proyectos estudiarán la capacidad de las células madre embrionarias humanas para diferenciarse en células no embrionarias humanas.

AstraZéneca cree que el uso de células madre de embriones humanos en la investigación de los medicamentos es un área científica que ofrece un gran potencial para desarrollar medicinas más eficaces y seguras.

Los proyectos se llevarán a cabo con Cellartis, una compañía sueca de biociencias, con implicación en el VI Programa Marco Europeo financiado por la Comisión Europea.

AstraZéneca tomó la decisión de participar en estos proyectos después de un

periodo de consultas previo para establecer un marco político riguroso que regiría cualquier posible implicación sobre el uso de células madre de embriones humanos.

Durante el periodo de dos años de duración del acuerdo, y en línea con la legislación y los requerimientos éticos necesarios, Cellartis investigará la capacidad de que las células madre de embriones humanos se puedan diferenciar en células humanas no embrionarias que se comporten como hepatocitos normales (células hepáticas) y miocitos

cardíacos normales (células del músculo cardíaco). AstraZéneca apoyará la validación de estas líneas celulares.

Estas células podrían utilizarse en el laboratorio para potenciar la capacidad de desarrollar fármacos, en primer lugar para evaluar los efectos de los nuevos compuestos potenciales sobre las células humanas y en segundo lugar, para proporcionar una predicción más adecuada que lo que permiten las actuales líneas celulares, sobre el perfil de seguridad y metabolismo en el hombre.

Pfizer recibe el premio Fuinsa a la investigación y desarrollo en el ámbito cardiovascular

La compañía biomédica Pfizer ha sido galardonada con el Premio de Investigación en Cardiovascular por su gran labor de investigación, desarrollo e innovación en este campo, orientada a ofrecer soluciones de salud para frenar y reducir ese 35% de muertes por enfermedad cardiovascular que, cada año, se producen en nuestro país.

Los primeros Premios Fuinsa tienen especial importancia para una compañía como Pfizer, que está comprometida con la innovación y la I+D de nuevos medicamentos que aporten un valor añadido para la sociedad y, en la mayoría de los casos, salven la vida de todas esas personas que padecen, en este caso, una afección cardíaca. En este sentido, Emilio Moraleda subrayó en la

entrega de premios: *"Gracias a la implicación de la industria biomédica en enfermedades tan prevalentes y mortales, como las cardiovasculares, el riesgo de morir en España por dolencias del aparato circulatorio está disminuyendo desde mediados de los años 70, sobre todo debido al descenso de la morbi-mortalidad por causa cerebrovascular".* "Teniendo esto en cuenta, es importante que las autoridades sanitarias

sigan apostando por fomentar la I+D+i de la industria biomédica, y apostar por ella de manera importante ya que estas compañías son los actores sanitarios más comprometidos con este descenso de la mortalidad de la población provocada por enfermedades", añadió Moraleda.

El Dr. Manuel Serrano, premio Banco Sabadell a la Investigación Biomédica.

El Dr. Manuel Serrano Marugán, responsable del grupo de supresión tumoral del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, ha sido galardonado con el Premio Banco Sabadell a la Investigación Biomédica, que se otorga a los jóvenes menores de 45 años que destacan por una investigación de calidad e innovadora.

El Dr. Serrano está doctorado en bioquímica y biología molecular en el Centro de Biología Molecular del CSIC, y trabajó en el Cold Spring Harbor Laboratory de Nueva York desde 1992 hasta 1996. Asimismo, ejerció como científico titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

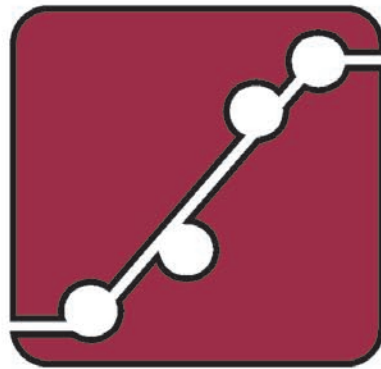
en el Centro Nacional de Biotecnología hasta 2001, cuando se incorporó a su cargo actual.

Sus estudios se concentran en las defensas del organismo contra los tumores, exactamente en el funcionamiento de los genes protectores del cáncer,

los genes p16 y p53, el primero de ellos descubierto por el propio Serrano. A partir de esta investigación ha desarrollado un ratón transgénico resistente al cáncer y ha identificado unas células que posibilitan la aparición de tumores malignos.

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

19-22 Septiembre 2006

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

<http://www.socesfar.com>

2008

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

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

26-28 Octubre 2006

VII Congreso de Ciencias Farmacéuticas y XXVI Symposium de AEFI, Boadilla del Monte (Madrid)

<http://www.aefi.org>

17-23 Julio 2010

6th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk>

29 Octubre - 2 Noviembre 2006

Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacología Clínica. Puerto de la Cruz (Santa Cruz de Tenerife)

<http://www.se-fc.org>

22 -25 Abril 2007

3rd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP PSWC2007/ PharmaSciFair Exhibition Amsterdam

<http://www.pswc2007.org>

29 Agosto -1 Septiembre 2007

8th EACPT 2007 on Clinical Pharmacology, Amsterdam

<http://www.eacpt2007.nl>

Socios Corporativos

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

XXVIII Congreso de la SEF

PROGRAMA DEFINITIVO

ORGANIZACIÓN

Comité de Honor
SS.MM los Reyes de España
Excm. Sra. Dña. Elena Salgado Méndez Ministra de Sanidad y Consumo
Excmo. Sr. D. Emilio Pérez Touriño Presidente de la Xunta de Galicia
Excm. Sra. María José Rubio Vidal Conselleira de Sanidade
Illmo. 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
Illmo. Sr. Pedro Capilla Martínez Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
Illmo. Dr. José Miñones Trillo Decano de la Facultad de Farmacia
Illmo. Dr. Jose María Fraga Bermúdez Decano de la Facultad de Medicina
Illma. Sra. Dña. Rosa Lendoiro Presidente del Ilustrísimo Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de la Coruña
Illmo. Sr. Miguel Carrero López Presidente del Ilustrísimo Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de la Coruña


Comité Organizador
Presidente: Dra. M ^a Isabel Cadavid
Vicepresidente: Dra. M ^a Isabel Loza
Secretario: Dra. M ^a del Pilar Fernández
Vocales: Dra. Amparo Alfonso Dr. Amadeo Gavaldá Dra. Ángeles Gato Dr. José Gil Dra. Reyes Laguna Dr. Manuel Lamela Dra. M ^a José Meizoso Dr. Francisco Orallo Dra. Rosa Villar

Comité Científico
Presidente: Dr. José María Calleja
Vicepresidente: Dr. Ángel Belmonte
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

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**



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

PROGRAMA DEFINITIVO

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 sistema nervioso Dr. D. Valentín Ceña Dpto. de Ciencias medicas. 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 Nuevas dianas terapéuticas en la esclerosis múltiple 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 - 12:30h	INAUGURACIÓN OFICIAL DEL CONGRESO Excma. Sra. María José Rubio Vidal Conselleira de Sanidade Illmo. 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 SEF Dra. Dña. M^a Isabel Cadavid Presidenta Comité Organizador
12:30 – 14:00 h SALÓN DE ACTOS	SESIÓN 2: INNOVACIÓN TERAPÉUTICA I Moderador: Dr. D. Santiago Cuéllar Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

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

Dr. 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 ADN 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 medico. 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 Cuéllar
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 multi-diana 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 Póster

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

Dpto. 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

Dpto. 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. Luís 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

Dpto. 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 del 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: Presentación de pósters 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

Descubrimiento de fármacos: un largo proceso con muchas incertidumbres.

Dra. Dña. Nuria Godessart

Laboratorios Almirall-Prodesfarma, S.A.

Tecnologías emergentes y su impacto en el proceso del descubrimiento de fármacos.

Dr. D. Lluís Gómez

Laboratorios Uriach

Cómo aumentar el éxito en I+D: anticipación de efectos adversos *in vitro* e *in silico*.

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

Evaluación de posibles dianas terapéuticas para la prevención del envejecimiento y/o enfermedades neurodegenerativas asociadas.

M. Tajés, J. Gutiérrez-Cuesta, A.M. Canudas, C. Pelegrí, J. Vilaplana, J. Folch, F.X. Sureda y A. Camins, M. Pallàs.

El envejecimiento se puede considerar como una acumulación de cambios en las células y tejidos del organismo que incrementa el riesgo de muerte; el estudio de fármacos que modulen las vías celulares y moleculares implicadas en este proceso y que permitan prevenir las alteraciones de los procesos cerebrales que están asociados al envejecimiento es una de las metas de la farmacoterapéutica actual.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho demostrado que se está produciendo una inversión en la pirámide poblacional y se calcula que en el año 2050 se habrá multiplicado por cinco la población de personas de edad avanzada. El envejecimiento se puede considerar como una acumulación de cambios en las células y tejidos del organismo que incrementa el riesgo de muerte. Estos cambios serían responsables tanto del envejecimiento "fisiológico", como del progresivo incremento de enfermedades degenerativas asociadas con la edad avanzada, como es el caso del cáncer, las enfermedades cardiovasculares y autoinmunes y los procesos neurodegenerativos. Se calcula que, a mediados del siglo XXI, una de cada tres personas de edad avanzada sufrirá algún tipo de demencia o neurodegeneración, la mayor parte enfermedad de Alzheimer (EA). Aunque se asume que el envejecimiento es un proceso fisiológico, no es menos cierto que la calidad de vida de un anciano depende en gran medida de la conservación de una mínima funcionalidad de los diferentes sistemas orgánicos. Cualquier disfunción en los mismos puede comportar una disminución en la calidad de vida del anciano, concepto que se define como fragilidad. La aproximación práctica a la mejora de salud en las próximas décadas se centrará en la enfermedad crónica, en la morbilidad y en la calidad de vida (Fries JF, 1980). Por esta razón es prioritario desarrollar métodos de diagnóstico precoz y tratamientos eficaces para frenar el envejecimiento y modificar la progresión de las enfermedades degenerativas.

En la gran mayoría de las patologías degenerativas asociadas al envejecimiento, el incremento en la producción de especies oxidantes va asocia-

do a la perpetuación de un proceso inflamatorio crónico. Este es el caso de las enfermedades cardiovasculares derivadas de la arteriosclerosis, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y de enfermedades neurodegenerativas. El estudio del envejecimiento cerebral entraña una dificultad esencial. En ocasiones, es difícil discernir si un determinado fenómeno que se observa en individuos de edad avanzada es sólo un rasgo característico que aparece con el devenir de los años o si bien ese fenómeno es indicativo o causante de la pérdida de una determinada función celular o tisular. A este respecto, la utilización de cepas de animales que se caracterizan por presentar un envejecimiento acelerado puede ser de gran ayuda para identificar qué mecanismos bioquímicos se ven alterados en estos organismos y si la intervención farmacológica sobre los mismos puede retrasar la aparición de algún parámetro que sea indicativo de disfunción celular.

IMPLICACIÓN DE LOS PROCESOS DE FOSFORILACIÓN DE PROTEÍNAS TAU EN LA NEURODEGENERACIÓN.

Las proteínas tau son un grupo de seis isoformas que estabilizan los microtúbulos, implicadas, entre otras funciones, en el transporte axonal. La función de tau es promover la polimerización de la tubulina y estabilizar los microtúbulos, pero también está implicada en vías de señalización del citoesqueleto. La hiperfosforilación empeora la función de ensamblaje de los microtúbulos por tau, desestabilizándolos y provocando, en última instancia, la degeneración de las neuronas afectadas. De este modo, tau en sus formas hiperfosforiladas es el componente mayoritario de los pares de filamentos

M. Tajés, J. Gutiérrez-Cuesta, A.M. Canudas, A. Camins, M. Pallàs

Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona. Nucli Universitari de Pedralbes. E-08028 Barcelona.

C. Pelegrí, J. Vilaplana

Departament de Fisiologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona. Nucli Universitari de Pedralbes. E-08028 Barcelona

F.X. Sureda

Unitat de Farmacologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili. C./ St. Llorenç 21, E-43201 Reus, (Tarragona).

J. Folch

Unitat de Bioquímica, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili. C./ St. Llorenç 21, E-43201 Reus, (Tarragona).

helicoidales, implicados en la lesiones neurofibrilares de enfermedades neurodegenerativas como la EA. Hasta el momento, se han hallado diversas cinasas serina/treonina responsables de la fosforilación de la proteína tau, incluyendo la glucógeno-sintasa cinasa 3β (GSK3 β), la cinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) o la proteína cinasa C (PKC) (Ávila, 2004). Las denominadas taupatías se caracterizan por la asociación de proteínas tau en filamentos anormales dentro de las neuronas. Las alteraciones de tau también pueden afectar la formación entorrinal y el hipocampo en el envejecimiento. Un aspecto aún por estudiar es la relación entre taupatía en hipocampo, la EA, el envejecimiento y el deterioro de la función cognitiva. Se ha demostrado que en humanos, las taupatías están relacionadas con la edad aunque hay otros factores que están implicados en la génesis de la patología (Delacourte *et al.*, 2002; Ávila, 2004); las taupatías pueden aparecer de forma independiente a la EA pero su desarrollo está amplificado por las alteraciones de la proteína precursora del β -amiloide (APP). Los neurofilamentos de tau se encuentran en todas las formaciones de las neuronas que degeneran: en cuerpos celulares constituyendo los ovillos neurofibrilares, en las extensiones neuríticas y en las neuritas distróficas, alrededor de las placas de amiloide, formando parte de las placas seniles. También se pueden observar en astrocitos (degeneración corticobasal) o en oligodendrocitos (atrofia múltiple). En humanos, la distribución de acumulaciones neurofibrilares con la edad parece ligada especialmente al hipocampo y al sistema límbico, áreas asociadas a la función cognitiva (Braak, 1997; Duykaerts y col., 1997). En seres humanos, se ha demostrado que las alteraciones de la proteína tau están íntimamente relacionadas en el proceso de envejecimiento (Ávila, 2004) y que se puede potenciar por alteraciones en la APP, otra característica patológica asociada a la edad. Esta relación se establece sobre todo desde el hipocampo a la zona cortical (Delacourte y col., 2001). Por otra parte, la taupatía observada en el envejecimiento es, probablemente, consecuencia de mutaciones en el gen de tau, una maduración y una fosforilación anormal o niveles de tau incorrectos. Un punto que parece claro es que la alteración de los neurofilamentos por hiperfosforilación de tau y, por tanto, del transporte axonal es un proceso patológico que precede a la neurodegeneración más que un epifenómeno. Por lo tanto, parece evidente que la disminución de esta fosforilación anormal por parte de los enzimas implicados en este proceso puede ser una estrategia válida para mitigar la aparición y/o evolución de las taupatías y por tanto de las alteraciones cerebrales

ligadas a ellas. Como se ha mencionado, se han identificado varios enzimas como posible diana farmacológica. Uno de los enzimas involucrados en la fosforilación anómala de tau es la GSK3 β que se colocaliza en neuronas en estado de degeneración en la EA, juntamente con tau hiperfosforilada (Pei y col., 1997). Aparte de ello, la sobreexpresión de esta cinasa incrementa la apoptosis producida por diferentes estímulos, su activación es proapoptótica y su inhibición, además de reducir la fosforilación de tau, es neuroprotectora (Jordà y col., 2005). Otro enzima implicado en la hiperfosforilación de tau es la CDK5 (Noble *et al.*, 2003). La proteína p35 o, mejor dicho, su forma truncada (p25) es necesaria para la activación de la CDK5. Recientemente se ha evidenciado la acumulación de p25 en cerebros de enfermos de EA. Un procesamiento anormal de p35 está implicado en un incremento en la fosforilación y agregación de tau, conjuntamente con la precipitación de β -amiloide. En la EA el estrés oxidativo desencadena la activación de CDK5 a través de las calpaínas que producen rotura de p35 a p25 (Patrick y col., 1999). La CDK5 induce la fosforilación de tau en diversos residuos como Ser396, Ser202, Thr205, Ser235 y Ser404 (Takashima y col., 2001). Recientes estudios *in vitro* demuestra aunque el complejo p25/CDK5 está ligado a la fosforilación del epítipo patogénico TG-3 en neuronas. Además, parece ser que la inmunoreactividad para la CDK5 se encuentra en neuronas conjuntamente con neurofilamentos de tau en estadios de hiperfosforilación tempranos, sugiriendo que *in vivo* la activación de CDK5 y su actividad fosforiladora sobre tau es un proceso que ocurre al inicio de la neurodegeneración. Por otro lado la fosforilación de tau por CDK5 está potenciada por la GSK3 β en humanos, demostrando una clara interrelación entre ambas cinasas respecto a la proteína tau (Sengupta *et al.*, 1997).

RATONES CON SENESCENCIA ACELERADA: ¿MODELO EXPERIMENTAL DE SENESCENCIA?

Los ratones SAMP, denominados así por presentar un envejecimiento acelerado (Senescence-Accelerated Mice Prone) fueron generados a finales de los años 60 por el Dr. Takeda y sus colaboradores a partir de ratones AKR/J en su laboratorio de la Universidad de Kyoto (Takeda, 1999). A través de su mantenimiento convencional con cruzamientos entre hermanos y hermanas, se observó que algunas camadas poseían características morfológicas diferenciales indicativas de un proceso de envejecimiento acelerado. Entre otras alteraciones presentaban una menor actividad, pérdida de pelo, lordocifosis, trastornos perioftálmicos, algunas disfunciones

de tipo neurológico y muerte prematura. Desde entonces, un número creciente de laboratorios ha caracterizado esta cepa convenientemente hasta llegar al punto de establecerse como un modelo de estudio en la investigación sobre el envejecimiento (Nomura y col., 1999). Aún así, es evidente que de todos los modelos animales disponibles, ninguno presenta la totalidad del fenotipo que caracteriza el envejecimiento fisiológico. A pesar de estas limitaciones, los modelos murinos son de gran importancia en la investigación puesto que presentan características moleculares comunes con las personas de edad avanzada. Puesto que los ratones SAMP8 son un modelo acelerado del envejecimiento, con características tanto moleculares como funcionales de trastorno cognitivo leve a una edad relativamente temprana, esta cepa puede proporcionar un buen modelo de envejecimiento cerebral fisiológico o normal. En este tipo de ratón SAMP, y en comparación con la cepa resistente SAMR (Senescence-Accelerated Mice Resistant) (figura 1A) parece establecido que los procesos que se hallan más profundamente alterados y que pueden explicar el envejecimiento acelerado de estos animales están relacionados con un mayor nivel de estrés oxidativo, posiblemente de origen mitocondrial. Teniendo en cuenta que el excesivo estrés oxidativo es una de las bases moleculares involucradas en la EA y otras patologías neurodegenerativas, la utilización del modelo SAMP en este tipo de patologías parece más que justificada. El elevado estrés oxidativo en estos animales puede ser causante directa o indirectamente de alteraciones funcionales en su barrera hemato-encefálica. Dichas alteraciones, frecuentes en la mayoría de patologías que afectan al sistema nervioso central, conllevan a su vez una alteración en la homeostasis del parénquima cerebral desencadenando alteraciones funcionales del sistema nervioso. Se generan con ello bucles de retroalimentación positiva entre las alteraciones del sistema nervioso y las alteraciones de la barrera hematoencefálica.

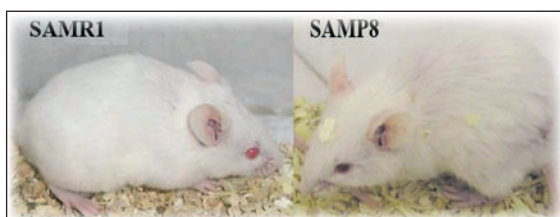


Figura 1A | Ratones SAMR1 y SAMP8 a los 3 meses de edad.

Por otra parte, la presencia de estrés oxidativo y alteraciones en la fosforilación de la proteína tau se han descrito como factores de neu-

rodegeneración (Smith y col., 1995). De hecho, el estrés oxidativo y los subproductos derivados de éste como los derivados de 4-hidroxinonal (HNE) inducen la agregación de la proteína tau y la formación de ovillos neurofibrilares, y estos cambios también se observan en el proceso normal del envejecimiento (Wataya y col. 2002) que sugiere que la modificación oxidativa de proteínas del citoesqueleto es parte de los procesos de envejecimiento neuronal. Tanto tau como otras proteínas de los neurofilamentos son especialmente sensibles al estrés oxidativo debido a su alto contenido de los dominios de lisina-serina-prolina y, por tanto, la exposición de estos dominios en la superficie de la proteína que se produce por la hiperfosforilación de los residuos del serina, producen una facilitación de los procesos de oxidación de los residuos de lisina (Wataya y otros. 2002). De hecho, en otros procesos neurológicos donde se produce la hiperfosforilación de tau también están ligados a procesos de estrés oxidativo, como en la parálisis supranuclear (Borghini y col., 2002) y la demencia temporal frontal (Gerst y col., 1999).

En cualquier caso el control terapéutico de los procesos de hiperfosforilación de tau es una de las dianas farmacológicas que tiene mayor potencial para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas ligadas al envejecimiento.

LITIO: NUEVAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

El mecanismo de acción del litio, ya sea como neuroprotector o bien en trastornos bipolares, ha sido desconocido durante muchos años (figura 1B). Una vez establecido el papel del litio como inhibidor de la GSK3 β , y gracias a un mayor conocimiento de las funciones de esta cinasa, es posible plantearse la utilización de este ión con otros fines terapéuticos diferentes a los actuales (figura 3). Se han publicado numerosos trabajos que demuestran el potencial neuroprotector del litio

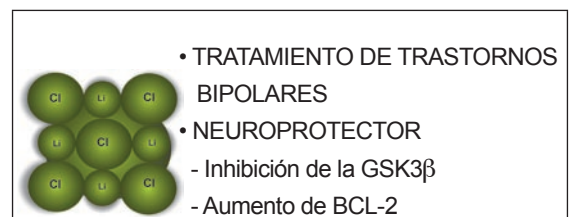
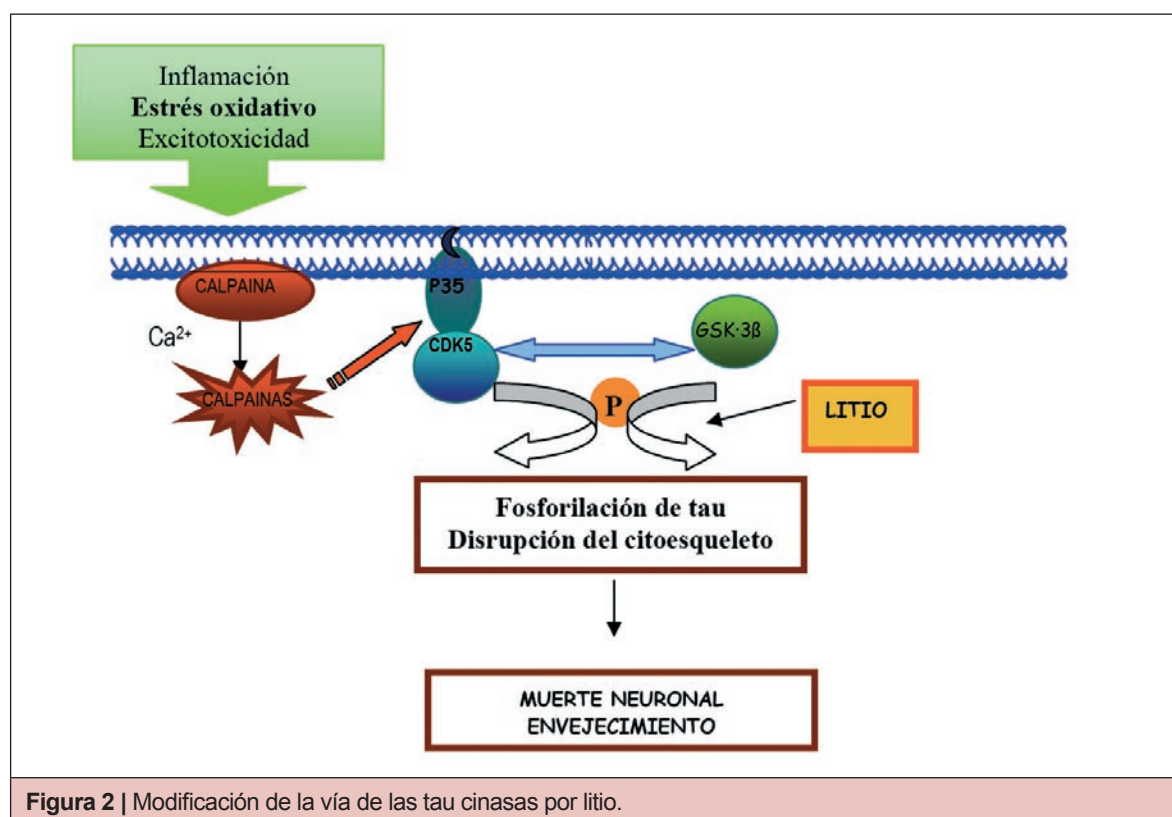


Figura 1B | Posibilidades terapéuticas del litio.

tanto *in vitro* (Jordà y col., 2004, 2005) como *in vivo* (Youdim y col., 2004) y que este papel neuroprotector está ligado a su potente acción mo-

duladora de GSK-3 β y de CDK5. Además, los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación demuestran que el litio además de inhibir la GSK3 β también actúa sobre la CDK5, en modelos de neurotoxicidad celulares (Jordà et al., 2005; Bijur y col., 2000). Por lo tanto, el litio puede ser un fármaco atractivo no sólo como terapia neuroprotectora sino como herramienta farmacológica para profundizar en los procesos neurodegenerativos ligados al envejecimiento (figura 2). Una primera aproximación a las posibilidades de tratamiento que presentaría la inhibición de los mecanismos de fosforilación y estructuración de tau se ha realizado en el modelo SAMP8 descrito y mediante administración crónica de litio.

calpaínas, lipoperoxidación lipídica y daño de proteínas y, como cabía esperar, el desarrollo de estrés oxidativo, que estaba acompañado de modificaciones en la expresión y actividad de enzimas relacionados con la detoxificación oxidativa como la catalasa y la superóxido dismutasa (SOD) (Tomás-Zapico y col., 2005; Sureda y col., 2005); desde un punto de vista morfológico se observaba pérdida neuronal, con desestructuración de la corteza cerebral e hipocampo y gliosis (Sureda y col., 2005). Asimismo se realizaron estudios de expresión génica de alguna de estas proteínas, sin que se hayan demostrado cambios significativos en ninguna de ellas. Paralelamente hemos determinado en los vasos cerebrales del hipocampo de los anima-



Dado de que en el modelo de senescencia utilizado no se habían descrito suficientemente ni los mecanismos por los que se produce el envejecimiento acelerado ni los cambios celulares y moleculares que ocurrían a nivel cerebral, en primer lugar se caracterizó el modelo en cuanto a la aparición de filamentos de tau hiperfosforilada, la activación de CDK5 y la activación de GSK3 β . Se demostró que en ratones SAMP8 de cinco meses existía un incremento muy significativo de isoformas hiperfosforiladas de tau, acompañado de una activación de la CDK5/p25 (Canudas y col., 2005). Se observan también cambios en la actividad de proteasas implicadas en la neurodegeneración como caspasas y

les SAMP8 de 12 meses de edad un aumento de extravasación de IgG, poniendo de manifiesto de este modo la disfunción de su barrera hematoencefálica (figura 3).

Por tanto, una vez demostrado que esta cepa de ratones presenta características morfológicas, en cuanto a la hiperfosforilación de tau, y celulares, teniendo en cuenta los procesos neurodegenerativos que se han observado, se procedió a estudiar si el tratamiento a largo plazo con un inhibidor de GSK3 β reducía la hiperfosforilación de tau, y si esta iba acompañada de una reducción en la actividad de las cinasas implicadas en este proceso, CDK5 y GSK3 β .

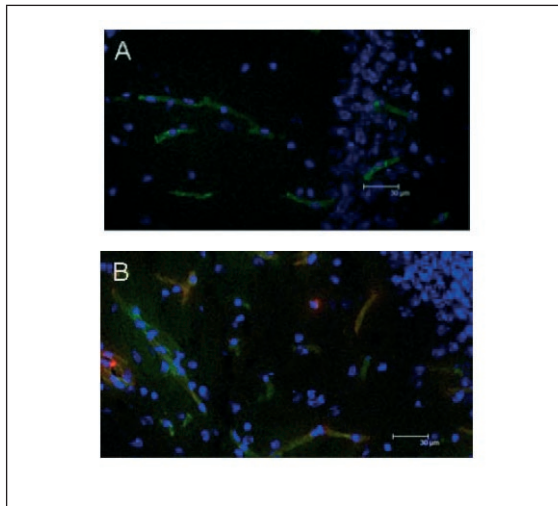


Figura 3 | A.- Vasos cerebrales del hipocampo de ratón SAMR1. **B.-** Vasos cerebrales del hipocampo de ratón SAMP8. Imágenes obtenidas por inmunohistoquímica y microscopía confocal. En color verde se observan los vasos sanguíneos mediante marcaje con anti-PECAM1. En azul, los núcleos celulares teñidos con Hoescht. En rojo inmunomarcaje de IgG, poniéndose de manifiesto la extravasación en los animales SAMP8.

Se realizó un tratamiento en ratones senescentes (SAMP8) y en ratones control (SAMR1) de un mes de edad de 8 semanas de duración. Durante el período de tratamiento se controlaron los niveles séricos de litio por espectrometría de masas, alcanzándose niveles medios de 0.5 mEq/L, valores considerados terapéuticos de acuerdo a la bibliografía

consultada (Pérez et al. 2003). La corteza cerebral y el hipocampo disecados de animales sacrificados a los 3 meses, se procesaron por Western blot y RT-PCR en tiempo real. Los resultados mostraron que la actividad de la GSK3 β y de CDK5, valorada por la rotura de la p35 en p25, se redujo notablemente, y que como consecuencia los niveles de fosforilación de Tau en Ser199, también disminuyeron. Se estudió asimismo la activación de proteasas implicadas en la ruta de fosforilación como las calpaínas. La valoración tanto bioquímica como por el estudio de la fragmentación de β -espectrina, mostró que el litio no parece actuar a este nivel. En cuanto a la expresión génica, los resultados preliminares indican que no se modificaban de forma significativa ni los niveles de ARNm para GSK3 β , CDK5 ni para tau, sugiriendo que el litio estaría actuando a nivel post-transcripcional.

Por tanto los resultados obtenidos indican que la inhibición de la vía GSK3 β -CDK5 puede perfilarse como una nueva diana terapéutica para prevenir y tratar las alteraciones neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos agradecer a Almirall-Prodesfarma por la concesión del Premio de Farmacología, 2005 a M.P. Asimismo, este estudio ha sido financiado por los proyectos SAF2005-01604 y SAF2005-05179 del Ministerio de Educación y Ciencia (fondos FEDER), FISS G03/137, FISS G03/167, y PI 041300 del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez-García O, Vega-Naredo I, Sierra V, Caballero B, Tomas-Zapico C, Camins A, García JJ, Pallas M, Coto-Montes A. Elevated oxidative stress in the brain of senescence-accelerated mice at 5 months of age. *Biogerontology* 2006, 7(1):43-52
- Avila, J. The influence of aging in one tauopathy: Alzheimer disease. *Arch Immunol Ther. Exp.* 2004, 52:410-3
- Bijur GN, De Samo P, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 β facilitates staurosporine- and heat shock-induced apoptosis. Protection by lithium. *J Biol Chem.* 2000, 275:7583-90.
- Borghini R, Gillberto L, Assini A, Delacourte A, Perry G, Smith MA, Stocchi P, Zaccaro D, Tabaton M. Increase of cdk5 is related to neurofibrillary pathology in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2002 58:589-592
- Braak, H., Braak, E., 1997. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol. Aging* 1997, 18:351-357.
- Canudas AM, Gutierrez-Cuesta J, Rodriguez MI, Acuna-Castroviejo D, Sureda FX, Camins A, Pallas M. Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau in senescence-accelerated mouse (SAM). *Mech Ageing Dev* 2005, 126:1300-1304
- Delacourte A, Sergeant N, Watzel A, Maurage CA, Lebert F, Pasquier F, David JP. Tau aggregation in the hippocampal formation: an ageing or a pathological process? *Exp Gerontol.* 2002, (10-11):1291-6.
- Delacourte, A., Sergeant, N., Champain, D., Watzel, A., Maurage, C.-A., Lebert, F., et al. The biochemical spreading of tau and amyloid beta precursor protein pathologies in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Brain Aging* 2001, 33-42.
- Duyckaerts, C., Hauw, J.J., 1997. Diagnosis and staging of Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 1997, 18:S33-S42.
- Fries JF. Aging, Natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med*, 1980, 303:130-135
- Gerst JL, Siedlak SL, Nunomura A, Castellani R, Perry G, Smith MA. Role of oxidative stress in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999, 1:85-7.
- Jorda EG, Verdaguier E, Canudas AM, Jimenez A, Garcia de Arriba S, Allgaier, Pallas M, Camins A. Implication of cyclin-dependent kinase 5 in the neuroprotective properties of lithium. *Neuroscience* 2005, 134:1001-11.
- Jorda EG, Verdaguier E, Morano A, Jimenez A, Canudas AM, Camins A, Pallas M. Lithium prevents colchicine-induced apoptosis in rat cerebellar granule neurons. *Bipolar Disord.* 2004, 6:144-9.
- Noble W, et al. Cdk5 is a key factor in tau aggregation and tangle formation in vivo. *Neuron.* 2003, 38:555-65.
- Nomura Y, Okuma Y. Age-related defects in lifespan and learning ability in SAMP8 mice. *Neurobiol Aging.* 1999; 20:111-5.
- Odetti, P., S. Garibaldi, et al. 2000. Lipoperoxidation is selectively involved in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol* (5): 393-7
- Patrick, GN, Zukerberg, L, Nikolic, M, De la Monte, S., S, Dikkes, P, y Tsai LH. Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature*, 1999, 402:615-622.
- Pei J. J., Tanaka T., Tung Y. C., Braak E., Iqbal K. and Grundke-Iqbal I. (1997) Distribution, levels, and activity of glycogen synthase kinase-3 in the Alzheimer disease brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* 1997, 56:70-78.
- Pérez, M., Hernández, F., Lim, F., Díaz-Nido, J., Ávila, J. Chronic lithium treatment decreases mutant tau protein aggregation in a transgenic mouse model. *J. Alzheimer Dis.* 2003, 5: 301-308.
- Sengupta A, et al. Potentiation of GSK-3-catalyzed Alzheimer-like phosphorylation of human tau by cdk5. *Mol Cell Biochem.* 1997;167:99-105.
- Swaab, D. F., E. J. Dubelaar, et al. 2002. Brain aging and Alzheimer's disease; use it or lose it. *Prog Brain Res* 2002, 343-73.
- Smith, M. A., L. M. Sayre, et al. 1995. Radical AGEing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1995, 4: 172-6.
- Sureda FX, Gutierrez-Cuesta J, Romeu M, Mulero M, Canudas AM, Camins A, Mallol J, Pallas M. Changes in oxidative stress parameters and neurodegeneration markers in the brain of the senescence-accelerated mice SAMP-8. *Exp Gerontol.* 2006, 41:360-7.
- Takeda, T. Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. *Neurobiol Aging.* 1999, 20:105-10
- Takashima A, Murayama, M., Yasutake, K., Takahashi, H. Yokohama, M y Ishiguro, K. Involvement of cyclin dependent kinase5 activator p25 on tau phosphorylation in mouse brain. *Neurosci. Lett.* 2001, 306:37-40
- Wataya T, et al. High molecular weight neurofilament proteins are physiological substrates of adduction by the lipid peroxidation product hydroxynonenal. *J Biol Chem.* 2002, 277:4644-8.
- Youdim MB, Arraf Z. Prevention of MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) dopaminergic neurotoxicity in mice by chronic lithium: involvements of Bcl-2 and Bax. *Neuropharmacology.* 2004;46:1130-40.

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 Farmacología y Terapéutica (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 por **correo electrónico** a la siguiente dirección: pilar.trigueros@uam.es

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). Las tablas, en formato word, 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 formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgada).

Nota importante: no pegar las imágenes en un documento de word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Contacto:

Pilar Trigueros Alarcón
Dpto. de Comunicación. Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029-Madrid
Tlfo.: 91 497 31 21 Fax: 91 497 31 20
c.e.: pilar.trigueros@uam.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