

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**

AFT Vol.5 N°1

MARZO 2007

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Nuevos medicamentos

Farmacovigilancia

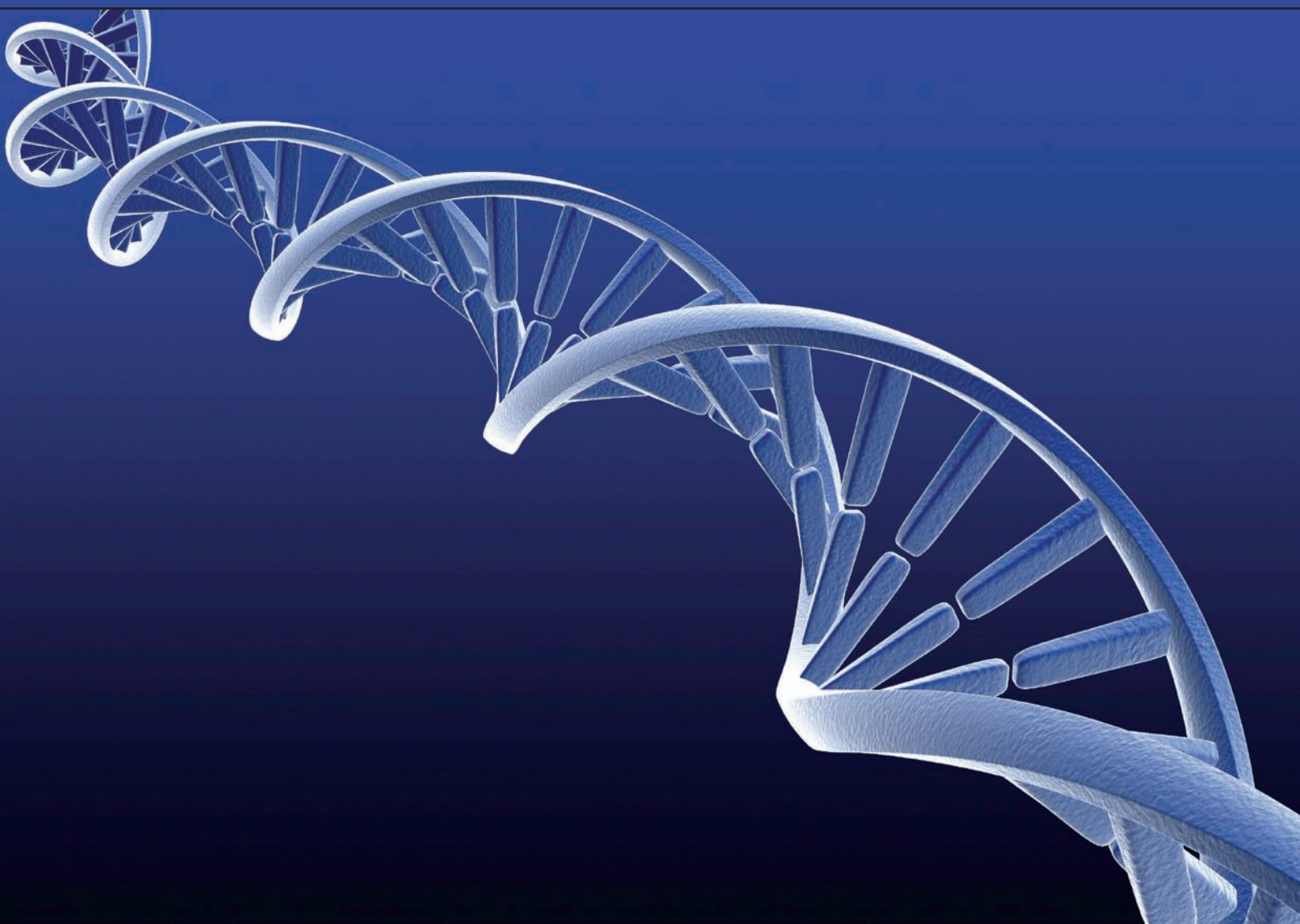
EECC comentados

Fronteras en terapéutica

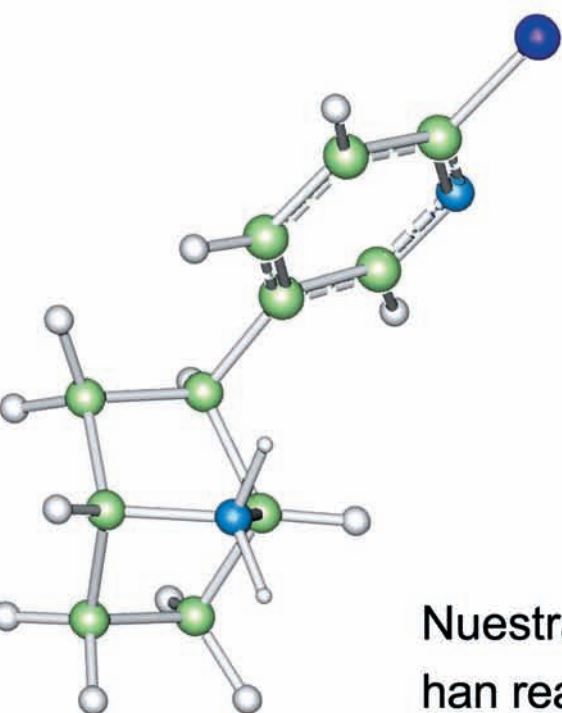
Noticias

La SEF informa

*Aspectos farmacológicos y farmacoeconómicos del interferón beta:
repercusión en el tratamiento de la esclerosis múltiple*



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)
Francisc Jané Carreñá (Barcelona)
Francisco Oraldo Cambeiro (Santiago de Compostela)

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Arturo García de Diego

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES Y PUBLICIDAD

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

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: Pikadrian, S.L.

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral
Control de la difusión por:

Tirada: 5.000 ejemplares



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragó 312, 4º 5ª
Barcelona 08009
Telf./Fax: 93 487 41 15
correo-e: [socesar@socesar.com](mailto:socesfar@socesar.com)
<http://www.socesfar.com>
Secretaría: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

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

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:

Francisco Zaragoza García

Vicepresidente:

Jesús Frías Iniesta

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

Esteban Morcillo Sánchez

José Aznar López

Juan López Belmonte

Pedro Sánchez García

Luis Gómez Casajus
Francisc Taxonera Roca
Marcel.II Carbó

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca (Madrid), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Fera Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmau (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga), Agustín Hidalgo 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 Salafes 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 Carmona 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 antibiología:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imitirizaldu (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 5 N°1

ÍNDICE



7

7 **Editorial del Presidente**

Felipe Sánchez de la Cuesta como Presidente de la SEF

9 **Editorial del Director**

El GEN de Chiclana

12 **Editorial Invitado**

Pastora

13 **Editorial Invitado**

¡Gracias! Felipe

15 **Farmacoterapia**

Aspectos farmacológicos y farmacoeconómicos del interferón beta: Repercusión en el tratamiento de la esclerosis múltiple

25 **Nuevos Medicamentos**

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

31 **Farmacovigilancia**

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

37 **Casos Farmacoterápicos**

Un caso de malaria "real"

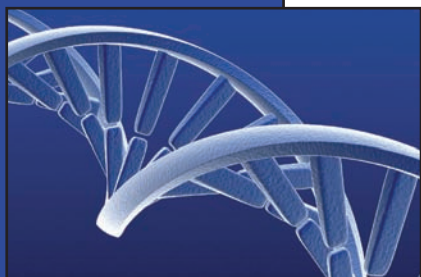


12

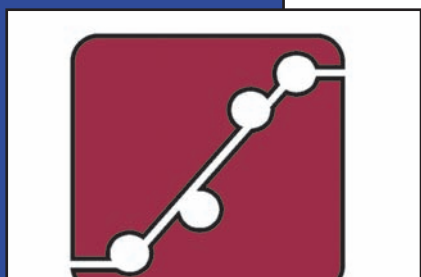


13

MARZO 2007



15



51



80

41 **Ensayos clínicos comentados**
Cambio precoz de antibióticos intravenosos a orales en neumonía grave

43 **El fármaco y la palabra**
Los lectores nos dan su opinión sobre el correcto uso del lenguaje científico

45 **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

49 **Noticias**
Aparecen aquí noticias de interés sobre la industria farmacéutica y otros temas relacionados

52 **El rincón del Lector**

53 **La SEF informa**
55 Programa preliminar XXIX Congreso de la SEF
58 Congresos
59 Convocatoria del XXIII Premio Joven Investigador de la SEF
60 Comunicaciones Orales Premiadas
67 Pósters Premiados

82 **Normas para los autores de colaboraciones**

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



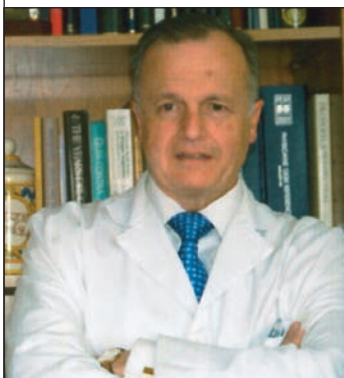
Revista
**Actualidad en
 Farmacología
 y Terapéutica**

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

SUSCRIPCIÓN GRATUITA A LA REVISTA AFT

Apellidos		Nombre	
Domicilio			C.P.
Localidad		Provincia	
N.I.F.		Teléfono	
Correo-e		Teléfono trabajo	
Hospital/Universidad		Servicio/Departamento	
Especialidad			

Sus datos son de carácter personal y serán tratados de acuerdo con lo que dispone la normativa en vigor sobre Protección de Datos. Puede hacer uso de su derecho de oposición, acceso, rectificación, cancelación y revocación de sus datos enviando un correo-e a: lth@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).*

Felipe Sánchez de la Cuesta como Presidente de la SEF

El tiempo transcurre de modo inexorable y, paulatinamente, se va encargando de difuminar los acontecimientos pasados. Esto es así porque, de lo contrario, sería insufrible la acumulación de daño que recibe emocionalmente el ser humano.

De este modo, a lo largo de los meses, se va desarrollando una perspectiva más sosegada de los acontecimientos que permite contemplarlos y enjuiciarlos con serenidad.

A la hora de escribir estas líneas, hace siete meses que el Prof. Sánchez de la Cuesta abandonó este mundo y su recuerdo permanece intacto e imborrable en nuestras mentes. Pero, no me refiero sólo a las cuestiones inherentes a su persona, sino a las obras realizadas. Es habitual que, cuando fallece un ser humano, se realcen sus virtudes en los primeros momentos, cuando aflora la emotividad, para pasar con más o menos rapidez a una situación de silencio. Pues bien, éste no es el caso del Prof. Sánchez de la Cuesta: Felipe ha realizado tantas cosas que es imposible que sus obras pasen al olvido.

En efecto, así lo estamos viviendo desde la Sociedad y la Fundación Española de Farmacología donde día tras día le seguimos añorando personalmente a la vez que echamos de menos su capacidad y su buen hacer a la hora de resolver problemas.

Al Prof. Sánchez de la Cuesta le conocí a la vez que a D. Gabriel, su padre, al principio de la década de los 70, pero no trabé amistad con él hasta finales de los 80 al coincidir en un jurado de Premios Boehringer Ingelheim.

A partir de ese momento, y tras participar en dos tribunales de oposiciones, fuimos reforzando nuestra relación con un magnífico entendimiento.

En 1990 me invitó a participar en una mesa redonda, junto a mis queridos amigos Juan Manuel Reol y José Luis Velasco (tristemente fallecido), en la Facultad de Medicina de Málaga donde tuvimos ocasión de conocernos con mayor profundidad. A partir de entonces tuve el privilegio de ser invitado regularmente a sus tesis doctorales donde pude aprender del comportamiento, en todos los sentidos, de un excelente maestro. Sus conocimientos y, sobre todo, ese "algo más" que no viene recogido en ningún baremo de boletines oficiales y que llamamos educación y señorío, proporcionaban un valor añadido a todos los actos en los que participaba.

Hacia el último tercio de los 90 intensificamos nuestra compenetración al trabajar conjuntamente en el comité ético de Farmaindustria así como en el Consejo Asesor de Sanidad, y, a partir de la celebración del Congreso de Lyon en el que fue elegido presidente de la SEF, comenzamos a diseñar el de Toledo. Lo demás ya es historia reciente a lo largo de la cual, en tan breve plazo de tiempo, tuve la oportunidad de aprender mucho a su lado.

El profesor Sánchez de la Cuesta fué un presidente extraordinario. Cuando accedió al puesto tenía muy claras las ideas de la gran labor que después realizó.

Sus conocimientos acerca de la realidad farmacológica española y su relación de proximidad con la industria farmacéutica constituyeron una excelente aleación que permitió unos logros inalcanzados hasta ese momento. Entre ellos puedo decir

que elaboró unos nuevos estatutos más acordes con la realidad actual y creó, nada menos, que la Fundación Española de Farmacología, en íntima unión con la Sociedad. Todas las gestiones conducentes a ello, fueron efectuadas con fluidez y con una aparente facilidad que parecía como un hecho natural, cuando realmente lo que subyacía era la mano de Felipe que, sabiamente, controlaba el timón como si de una costumbre se tratase.

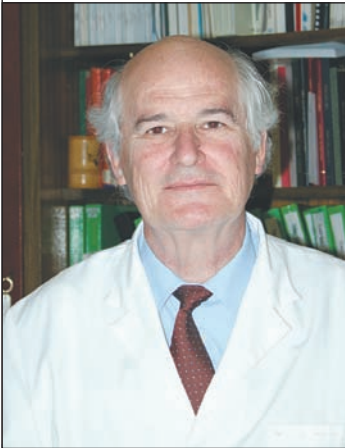
Por otra parte, estableció acuerdos de colaboración con la Fundación Teófilo Hernando, gracias a los cuales, nuestro órgano de comunicación que es la revista que tenemos en las manos, ha alcanzado unas excelentes cotas de calidad. Tal vez resulte pretencioso realizar esta afirmación, pero estimo que puedo hacerlo porque fue otra junta directiva con el Profesor Sánchez de la Cuesta a la cabeza, y los excelentes directivos de la Fundación Teófilo Hernando, los profesores Pedro Sánchez y Antonio García, quienes lograron dicha meta.

Antes resaltaba las magníficas relaciones que existían entre la industria farmacéutica y nuestro anterior presidente; pues bien, gracias a ello implementó las colaboraciones con los departamentos de I+D de las empresas farmacéuticas, lo que ha supuesto la obtención de claros beneficios científicos para ambas partes: industria y SEF, gracias al asesoramiento farmacológico.

Finalmente, y sin ánimo de ser exhaustivo, incrementó en buena medida el patrimonio de la Fundación, promovió la impartición de cursos, generó otras actividades científicas e introdujo novedades en la celebración de los congresos anuales de la SEF. Entre otras, puedo mencionar las mesas de innovación terapéutica donde se exponen anualmente las principales novedades en materia de medicamentos, dando la oportunidad a la empresa farmacéutica innovadora de exponer, por medio de un especialista, las principales características de los productos y debatirlas en foro abierto.

Como afirmaba al principio, Felipe ha sido un presidente excepcional e irreplicable, hasta tal punto que tengo la sensación de estar remedando la situación del alumno que realiza un examen oral detrás de otro que obtiene habitualmente matrícula de honor. Seguramente es un hecho real, pero para mí es mucho más destacable el haber tenido el honor de ocupar su lugar y la inmensa fortuna de haber sido su amigo.

Francisco Zaragoza García
Presidente de la SEF



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

El GEN de Chiclana

La ya habitual reunión prenavideña del GEN (Grupo Español de Neurotransmisión) nos llevó a Chiclana, un precioso pueblo situado al sur de la Bahía de Cádiz. Nuestros anfitriones, los profesores Juan Gibert Rahola y Juan Antonio Micó, y sus colaboradores doctores Esther Berrocoso y Antonio Ortega, nos acogieron calurosamente en el hotel Alborán, en el corazón de la ciudad. Acudimos a Chiclana 70 neurocientíficos y neurofarmacólogos de toda España. Es el tamaño justo, ideal para la conversación entre grupos de Canarias, País Vasco, Madrid, Barcelona, Alicante, Cádiz, Valladolid,...

La sesión de receptores estuvo dominada por el receptor nicotínico. A nivel molecular destacaron las comunicaciones del grupo de Manuel Criado y Francisco Sala (U. Miguel Hernández) que buscan conocer el mecanismo molecular de la activación del receptor nicotínico con receptores quiméricos $\alpha 7/5HT3$ (José A. Bernal Colomer), la modificación de aminoácidos del lazo 5 para conocer cómo se comunica el sitio de unión de la acetilcolina con el canal iónico del receptor nicotínico $\alpha 7$ (Mar Castillo) o la identificación del sitio de unión de la α -bungarotoxina (Verónica Murcia).

También estuvieron muy presentes los receptores nicotínicos a nivel de regulación de la neurotransmisión, con comunicaciones procedentes de los laboratorios de Luis Gandía (U. Autónoma de Madrid, UAM), Antonio R. Artalejo (U. Complutense de Madrid) y de Victoria Maneu (U. Alicante). Así, Maneu se refirió a la presencia de receptores nicotínicos $\alpha 3$ y $\alpha 7$ en las células del epitelio pigmentario de la retina, cuyos secretos para cultivar estas células reveló Miguel A. Company. En nombre de Laura Tapia, yo mismo presenté una historia de modulación de la neurotransmisión por la estimulación subumbral de los receptores nicotínicos y Juan José Arnáiz se refirió a la modulación por receptores $\alpha 7$ de la neurotransmisión gabaérgica en

neuronas de hipocampo. Por otra parte, Francisco Castelán comentó que la proteína RIC-3 aumenta la expresión de receptores $\alpha 7$, y José Mulet definió el sitio de unión del nuevo agonista selectivo $\alpha 7$, PNU-120596, a su receptor.

Pero en el GEN-27 hubo más historias de receptores nicotínicos, algunas con polémicas y acaloradas discusiones, que ayudan a que se haga la luz en temas oscuros. Tal es el caso de los receptores nicotínicos $\alpha 9/\alpha 10$. Utilizando una nueva toxina supuestamente selectiva para $\alpha 9/\alpha 10$, la α -conotoxina RgIA, Elena Escalona concluyó que la célula cromafín bovina expresa receptores nicotínicos $\alpha 3\beta 4$ y $\alpha 7$; sin embargo, Diego Bustillo concluyó que los receptores $\alpha 9/\alpha 10$ contribuyen a la hiperpolarización rápida que acompaña a la estimulación colinérgica de la célula cromafín de rata. Por su parte, Ana Isabel Sánchez argumentó contra la existencia de un receptor muscatínico (mezcla de muscarínico y nicotínico), una vieja hipótesis con poco apoyo farmacológico. ¿Por qué tanto interés en los receptores nicotínicos? Sencillamente porque se han convertido en nuevas dianas terapéuticas para el Alzheimer, la esquizofrenia y el dolor.

No podían faltar en el GEN los receptores y transportadores para glutamato y glicina, tema que cultivan María Je-

sús Oset Gasque (UCM) y Jose M^a. Solís (Hospital Ramón y Cajal, Madrid). Así, Ana María Oliván nos contó un estudio sobre la expresión de transportadores de glutamato vesiculares y plasmalemales, Carolina Ladera habló sobre la colocalización de receptores de glutamato, adenosina y GABA con canales de calcio tipo N y P/Q en sinaptosomas, e Izíar Igartua analizó la potenciación sináptica duradera inducida por la glicina. Despertó gran interés y un animado coloquio, la presentación de Pau Gorostiza que expuso un elegante método para el control remoto de la actividad neuronal mediante receptores de glutamato fotoconmutables. La presencia de receptores funcionales purinérgicos en células de neuroblastoma humano es interesante porque son líneas celulares muy utilizadas como modelos de neurotoxicidad y neuroprotección (Miriam León Otegui, UCM).

De los receptores pasamos a los canales iónicos, aunque los receptores nicotínicos y algunos glutamatérgicos sean también canales iónicos. Antonio Miguel G. de Diego (UAM) expuso la modulación de una corriente de potasio en célula cromafín de ratón, que se reduce por la acetilcolina y la privación de calcio. Por otra parte, el ATP (Gema B. Montalvo, UCM) y el calcio mitocondrial (Ruth A. Valero, U. Valladolid), inhiben los canales denominados SOC del plasmalema ("Store Operated Calcium Channels"), que ahora están de rabiosa actualidad desde que se asociaron a las proteínas TRP ("Transient Receptor Potential proteins") del plasmalema.

Si nos introducimos en la célula, encontraremos que muchas organelas contribuyen a la redistribución, almacenamiento y liberación del calcio que accede al interior celular cuando se activan los receptores y canales iónicos antes aludidos. Ejemplos de esta regulación fue la comunicación de Iván Herrera (Hospital La Princesa, Madrid) que presentó un efecto liberador de calcio del retículo endoplásmico, asociado al ácido valproico. Por su parte, José Francisco Gómez (U. La Laguna) expuso un modelo de liberación de calcio intracelular y Ricardo de Pascual (UAM) sugirió que el cardiotónico ouabaína podría estar facilitando la liberación de catecolaminas por favorecer el relleno del depósito de calcio reticular. También el mensajero NO tuvo su eco en el GEN, de la mano de Bernardo Moreno (U. Cádiz), quien expuso experimentos elegantes sobre la regulación de la excitabilidad neuronal por este curioso gas.

Uno de los temas más clásicos y más densos del GEN es el de la exo-endocitosis, mecanismos implicados en la liberación de neurotrans-

misores y que, por tanto, son la base del lenguaje electroquímico que utilizan las neuronas para comunicarse entre sí. En España hay varios grupos que se dedican a este tema con intensidad. En Chiclana estuvieron Almudena Albillos y Alberto Pérez-Álvarez (UAM) que presentaron experimentos de acoplamiento estímulo-secreción en células cromafines de adrenal de ratón y de suprarrenal humana. El grupo de Ricardo Borges (U. La Laguna) estuvo representado por David Machado (regulación de la exocitosis por cromograninas) y por Yezer Morales (detección de catecolaminas citosólicas con elaboradas técnicas electrofisiológicas). Luis Miguel Gutiérrez (U. Miguel Hernández) es muy conocedor del citoesqueleto y su colaborador José Villanueva expuso la forma en que la miosina II afecta la fusión de las vesículas secretoras con el plasmalema; su colaboradora Inmaculada López nos habló de una de las proteínas de la maquinaria de la exocitosis, la SNAP-25. También con técnicas amperométricas, Regiane Miranda (UAM) presentó un estudio sobre la regulación de la liberación de cuantos individuales del neurotransmisor almacenado en una sola vesícula. Por su parte, Juliana Martins (UAM) presentó datos que apoyan la original hipótesis de que el canal de calcio L esta acoplado a la endocitosis, más que otros subtipos de canales, en la célula cromafín. Finalmente, hubo una comunicación sobre receptores purinérgicos y liberación de acetilcolina en la placa motora (Silvana de Lorenzo, U. Buenos Aires) y otro de proteómica de vesículas densas en plaquetas, que son buenos modelos para estudios de exocitosis (Laura Hernández-Ruiz, U. Cádiz).

Observo con curiosidad que, cada año, el GEN acoge más y más comunicaciones sobre fenómenos de neurotoxicidad y de neuroprotección. El grupo de Manuela García López y Mercedes Villarroja (UAM) presentó varias comunicaciones. Así, Teresa Valero expuso los efectos neuroprotectores de un nuevo calcio-antagonista llamado NP04634 y Noelia Cañas contó que el glucosaminoglicano condroitín sulfato posee efectos antioxidantes y neuroprotectores, efecto que también posee el potente agonista nicotínico epibatidina (Javier Egea). Lo interesante de estos efectos neuroprotectores es que se asocian a la inducción de la enzima hemooxigenasa 1. En rodajas de hipocampo expuestas a privación de oxígeno y glucosa, condiciones que remedan la isquemia cerebral, el compuesto NP00111 de Neuropharma, un inhibidor de GSK3 β y activador de los receptores PPAR- γ , posee efectos neuroprotectores (Angelo O. da Rosa). Por otra parte, Silvia Lorrío presentó resultados interesantes con la galantamina, un modulador alostérico de

receptores nicotínicos que posee efectos neuroprotectores en jerbos sometidos a isquemia cerebral global; lo curioso es que dicho efecto se observa incluso cuando el fármaco se administra tres horas después del insulto isquémico. De Valladolid nos vino la noticia del efecto neuroprotector del salicilato, por prevenir la sobrecarga mitocondrial de calcio (Sara Sanz-Blasco), de Barcelona, la de que con el envejecimiento, los astrocitos pierden su capacidad neuroprotectora (Eduardo Rodríguez Farré), y de Madrid, la noticia de que la óxido nítrico sintasa está relacionada con el efecto apoptótico de diversas citocinas (Rocío Álvarez Rodríguez). Finalmente, supimos que la minociclina amortigua la excitabilidad sináptica glutamatérgica, lo que explicaría sus conocidos efectos neuroprotectores (José Carlos González). La hiperhomocisteinemia se ha asociado a la enfermedad de Alzheimer; en Chiclana nos enteramos de que la homocisteína inhibe la neurogénesis (Manuel Carrasco Viñuela, Cádiz). Todos estos estudios abren nuevos caminos a la posibilidad de encontrar medicaciones neuroprotectoras para el Alzheimer, el Parkinson o el ictus o la esclerosis lateral amiotrófica. ¡Ojalá!

Estas reuniones suelen ser muy básicas. Pero hubo algunas comunicaciones con proyección más clínica. Por ejemplo, Pedro Garrido y Marta de Blas (UCM) presentaron sendas comunicaciones en modelos de estrés en la rata, con técnicas de microdiálisis cerebral. Hubo otras dos comunicaciones sobre proteómica comparativa, bus-

cando marcadores y dianas terapéuticas en la esquizofrenia (María José Guerrero) y en la enfermedad bipolar (Diezmar Fernández), ambos del grupo del profesor Javier Meana (U. País Vasco). Este grupo también nos contó, a través de Jorge E. Ortega, que el tratamiento crónico con mirtazapina desensibiliza los receptores adrenérgicos alfa-2 en áreas terminales noradrenérgicas que inervan núcleos serotoninérgicos del cerebro de rata. Este grupo busca una explicación del retraso en la clínica del efecto antidepressivo, tras la instauración de un tratamiento farmacológico. Laura Teixidó (U. Barcelona) busca biosensores marcadores en el suero de pacientes que sufren esclerosis lateral amiotrófica.

En la cena de clausura del viernes, agradecemos a Juan Gibert y a sus colaboradores sus esfuerzos para que todo saliera bien. Todo discurre en el ambiente amistoso y de elevadísimo nivel científico que caracteriza las reuniones del GEN, a las que acuden mayoritariamente jóvenes doctorandos que quieren emprender una carrera científica y presentan en el GEN su primera o su segunda comunicación. También dimos las gracias a la profesora María Jesús Oset Gasque, de la Facultad de Farmacia, quien aceptó organizar el GEN-28 en Aranjuez, en diciembre de 2007. El GEN27 de Chiclana murió, ¡Viva el GEN-28 de Aranjuez!

Antonio G. García
Director



*“Ninguna ciencia, en cuanto a ciencia, engaña;
el engaño está en quien no sabe”*

(MIGUEL DE CERVANTES)



Rafael Martínez Sierra
Catedrático de
Farmacología.
Profesor Emérito
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba

Pastora

No hay árbol sin raigón y, en cambio, sí hay raíces sin artificioso ornamento ni velamen soberbio. Lo esencial está oculto, dentro, en lo más hondo del ser, en el reducto infranqueable e inmortal de la propia conciencia. Donde duele el dolor y que cuanto más lacera más presente se hace la presencia. Es la promesa de que la naturaleza no es perecedera; la huella indeleble del bienaventurado, que las olas no podrán borrar de la arena.

Cómplice de mis letras y de mis pinceles (querida Pastora, jamás hubiera querido que también lo fueras de mi particularidad y experiencia) seguirás fascinando a todos los que te vieron darle textura y brillo a su obra. Coautora y vigía de su concepto evitarás que la pátina nuble su valor arquetípico, único e inmutable.

No te rendirá la indolente desesperanza cansina, que no es clave para tu pentagrama. Sigue componiendo de la vulgaridad que todos entienden la musicalidad que sólo los selectos comprenden, desafiando altiva y noble al destino. Como no podría ser de otra manera. Como así él también lo hiciera.

Prende el incensario con bálogo, aspira su aroma con fuerza, tomas mis colores de amor profundo... Y henchidas con la brisa de su esencia las cuatro velas de nuestra trainera, descalza pasearás impávida sobre las incandescentes ascuas del camino.

Te sorprenderás un día riendo detrás del espejo



**Prof. Pedro Sánchez
García**

*Catedrático Emérito
del Departamento de
Farmacología y
Terapéutica de la
Facultad de Medicina,
Universidad
Autónoma de Madrid.
Académico numerario
de la Real Academia
Nacional de Medicina.
Presidente de
Patronato de la
Fundación Teófilo
Hernando.*

¡Gracias! Felipe

Tenía que ser en Sevilla, a la sombra de la Giralda y la Torre del Oro. Allí nació, pasó su juventud e inició su carrera científica Felipe, como le llamábamos quienes tuvimos el privilegio de recibir el hermoso regalo de su amistad. Después culminó su formación en el ancho mundo farmacológico que nos rodea.

Aunque ya antes yo había oído de él, en ausencia, fue en Sevilla donde conocí personalmente al Prof. Felipe Sánchez de la Cuesta y Alarcón, en la primavera de 1971, con motivo de la inauguración de la Escuela Profesional de Farmacología Experimental y Clínica en la Facultad de Medicina sevillana, bajo el patrocinio de Don Gabriel Sánchez de la Cuesta. Había sido aprobada por Orden Ministerial de 31 de Agosto de 1970. La historia es como es y no podemos dejar de reconocer que, en aquel entonces, paralelamente en Sevilla y en Granada, aquí al cuidado de Don Emilio Muñoz Fernández, se escribió el Acta de Nacimiento Solemne de la Farmacología Clínica, que afortunadamente cristalizó después como Especialidad Médica el año 1978. Me gusta decir que si en Sevilla (1971) nació, se cristianó y comenzó su andadura, en Madrid (1978) la Farmacología Clínica recibió el sacramento de la Confirmación. Con este motivo Don Gabriel invitó a Sevilla a todos los farmacólogos de la Universidad española.

Guardo de aquellos días un excelente recuerdo tanto de las actividades científicas como lúdicas que allí se desarrollaron y conservo con amor una clásica fotografía de los farmacólogos que entonces éramos en la Universidad, presididos por Don Teófilo Hernando, bien llamado, a instancias de Don Gabriel, el Patriarca de la Medicina Española. Entonces conocí a Felipe como persona y como científico. Allí nació nuestra fraternal amistad, allí se inició un camino de muchas leguas

que tuve la seguridad de que continuaría "...aunque la vida, esta vida nuestra, al decir del poeta, tuviera mil años de existencia...". Si algo nubla este momento es su ausencia apenas estrenada. Afortunadamente la claridad me llega al recuerdo de su señorío, de su generosidad, de su sentido de la amistad, de su talento universitario, de su vocación y entrega a causas justas, cualidades estas que a no todo el mundo le es dado ostentar. Todo ello define muy bien la personalidad de mi viejo amigo, con quien compartí mucho de su tiempo, muchas de sus ideas y muchos de sus afanes

¿Cómo no admirar a quien era ante todo un hombre bueno, de talento y humildad al tiempo; quien tenía el don central de su ambición puesto en su obra y en sus discípulos y no en su persona; quien conociendo sus méritos los miraba con humildad y no presumía de ellos; quien podría considerarse un aristócrata de la Farmacología? En esta época en que todo incluye su IVA particular, nuestra amistad no podía ser menos. Claro está que nuestro IVA fue superior al nacional y comunitario.

En muchas ocasiones recordé con Felipe aquellos días sevillanos, convidados por Don Gabriel. Yo solía decirle "...Felipe aquello fue tu puesta de largo en el mundo farmacológico...". "...me miraba y sonreía socarronamente...". Pero es cierto que ya todos conocíamos tu trayectoria como estudiante e investigador novel y como Ayudante en la Universidad se-

villana. Se escuchaba en aquel ambiente que tú eras Felipe "...una activa y piadosa lumbrera de la Farmacología Española...". Me tolerabas y añadías "...exageras Pedro..." No, no exageraba; el tiempo me dio la razón.

Aquella noche andaluza de primavera presididos por Don Gabriel y Don Teofilo, tuvimos el honor de escuchar, mientras libamos generosamente, en el patio andaluz de la calle Fabiola 9, en pleno barrio de Santa Cruz, al genio del cante Don Antonio Mairena. Allí estuvo Don Antonio la noche entera deleitándonos, por el solo mérito de ser llamado por Don Gabriel, sentado en silla de enea, cantando como los propios Ángeles. Muchos millones hubieran hecho falta para que a otra parte fuera. A Fabiola 9 vino espontáneamente, porque sí. Aquel patio andaluz con su duende se vistió de largo y amanecemos sin apenas darnos cuenta. ¡Qué regalo Señor! Después de aquello, arte, ciencia y cultura del cante, un paseo por el barrio hizo lo demás, si algo más se podía hacer.

Añares pasaron desde aquella primavera y en la Farmacología resonaba como un eco lejano la reunión de Sevilla. Más tarde Felipe recaló en Córdoba y finalmente en Málaga. Allí echó raíces. Quien no echa raíces no puede dar fruto, y fraguó una Facultad, un Departamento y un Hospital Universitario, modélicos todos. Solo así se entiende el afecto con que le rodearon sus amigos y colaboradores; un grupo selecto de jóvenes entusiastas a los que supo contagiar su dedicación, vocación y entusiasmo. Recuerdo ahora aquellas tesis doctorales que Felipe y sus colaboradores dirigían, su calidad, la entrega y el amor que ponían en la tarea, la gracia con que se alegraban del éxito de sus discípulos y el remate con las comidas en El Palo donde conversábamos de todo lo divino y lo humano. Felipe desde donde estés, y ha de ser un lugar de excelencia, ¿verdad que lo recuerdas? Amen.

En el mundo mundial de la Farmacología se escucha el tañido de las "...campanas farmacológicas de Málaga..." y los malagueños son, a tu impulso, centro de referencia obligado. No es este el momento de reseñar tu labor; pero la farmacología de la hemostasia, de la diabetes, la gastrointestinal, la de los receptores muscarínicos y la Clínica, caminan ya solas por el mundo

a buen paso, sin olvidar la fuente en la que apagaron su sed. ¡Gracias a ti!

Me consta que tuviste muchas prerrogativas y honores, pero sé que para ti fueron más importantes tus obligaciones a las que serviste con gran responsabilidad. Como bien dijo otro gran hombre a quien conocí de cerca "...la mejor forma de usar los privilegios es crear el clima adecuado para no tener necesidad de utilizarlos...". Compartir muchas horas al servicio de la S.E.F fue interesante para mí, pero sobre todo para nuestra Sociedad. Por encima de tu talento como Maestro, nos obsequiaste con tu calidad como persona, de hombre bueno, afable, eficaz, abierto y risueño. No en balde se ha dicho que "...la sonrisa es la distancia más corta entre las personas..." y junto con "...buenos modales..." abren puertas principales. Tú las tuviste todas abiertas.

Este escrito no es una biografía, se trata simplemente de un recuerdo fraternal del amigo ausente. Como Cesar Vallejo, me gustaría decir, "...quédate hermano; tanto amor y no poder nada contra la muerte...". No quiero terminar esta nota sin recordar la visita que me hicieron Pastora y Felipe estando yo en mi puebluco de Ávila. Venían de un Congreso de Farmacología Europeo, en Coimbra. Cruzando Extremadura, Valle del Jerte arriba, siguiendo la ruta de trashumancia que transitan churras y merinas, en invierno y primavera, coronaron el Puerto de Tornavacas para llegar a la Puerta de Castilla y visitar al amigo perdido al recuesto de las Montañas de Gredos. Disteis muchas vueltas, hollasteis muchos caminos para encontrarme en el Trigal de Aravalle, la tierra de mi infancia. Serían las once de la noche. Alegrías haberlas haylas; pero como esta pocas. Guardo de ella una foto sorpresa.

¡Felipe! tu ausencia es la de un gigante de tu generación. Nos sentimos desamparados algo así como un cómico viejo que hubiera perdido su público. Mientras tú ya descansas en paz, quiero expresar mi condolencia a Pastora y a tus hijas que fueron el caldo de cultivo donde pudieron arraigar la vocación y los triunfos. Sin esa unidad familiar que lleva el sello de los "... Sánchez de la Cuesta..." nada hubiera sido posible. ¡Gracias Felipe!

Aspectos farmacológicos y farmacoeconómicos del interferón beta: Repercusión en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Dr. J. Honorato Pérez

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatorio-desmielinizante inmunomediada, en parte, y de gran complejidad fisiopatológica que evoluciona, generalmente en brotes, según distintas formas clínicas. La EM no tiene un impacto demasiado grande sobre la supervivencia de los pacientes, unos 35-40 años desde el diagnóstico, pero lo más importante es la trascendencia que tiene sobre su situación funcional.

La EM afecta fundamentalmente a adultos jóvenes preferentemente con edades comprendidas entre los 20-40 años.

La progresión de la enfermedad trae como consecuencia un incremento de la discapacidad en la mayoría de los pacientes que generalmente les obliga a dejar o a reconvertir su trabajo y llega a dificultar de manera significativa sus actividades cotidianas impidiéndoles llevar una vida normal si no cuentan con un apoyo externo suficiente. Como generalmente el comienzo de la EM se produce en adultos jóvenes la enfermedad afecta a los pacientes durante sus años de mayor productividad.

El tiempo medio que transcurre entre el momento en que aparece la enfermedad y el grado de discapacidad que requiere ayuda externa para que el paciente pueda andar es de 15 años. Una parte importante de los enfermos terminan encamados y dependientes completamente de cuidados profesionales o de cuidadores no profesionales (familia, amigos, etc.).

Aparte del sufrimiento personal que produce la enfermedad, las consecuencias económicas que este tipo de situaciones conlleva para el paciente, su familia y la sociedad en general son enormes.

Se desconoce cuál es la etiología de la EM aunque los estudios genéticos, epidemiológicos e inmunológicos sugieren que la lesión que se produce en el sistema nervioso central se debe a una respuesta inmune anómala, en pacientes genéticamente predispuestos que por un factor ambiental desconocido, establecen o mantienen células T autorreactivas que tras un periodo de latencia largo (quizás más de 10 años), son activadas por un factor sistémico local, mediante un mecanismo de mimetismo

molecular o a través de superantígenos. Una vez activadas, estas células T autorreactivas, pasan selectivamente la barrera hematoencefálica. Los linfocitos no activados no pueden atravesar la barrera hematoencefálica por lo que es preciso que se activen a nivel periférico para que la atraviesen y además es necesario que exista una lesión en la barrera que permita su acceso a SNC.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión de la EM se caracteriza por la presencia de placas de desmielinización con destrucción de la oligodendroglía e inflamación perivascular diseminadas en el SNC, fundamentalmente en la sustancia blanca. Existen diferentes patrones de lesión que sugieren que la desmielinización es el resultado final común de diferentes vías inmunológicas; existe también un daño axonal que en los casos de mayor agresividad, puede ser muy severo e irreversible.

Como la remielinización es un proceso limitado, el daño que se produce tras reactivaciones sucesivas va progresando, incrementándose paulatinamente la discapacidad de los pacientes

La EM afecta fundamentalmente a adultos jóvenes preferentemente con edades comprendidas entre los 20-40 años. La prevalencia es aproximadamente el doble en las mujeres y se estima que afecta a cerca de 3 millones de personas en todo el mundo.

La expresión clínica de la EM puede ser muy variada pero los síntomas más frecuentes suelen ser: debilidad motora, espasticidad, déficit

Dr. J. Honorato Pérez
Servicio de Farmacología
Clínica Clínica Universitaria
de Navarra. Facultad
de Medicina - Universidad
de Navarra.
Avenida Pío XII s/n
31008 Pamplona
e-mail: honorato@unav.es

sensorial y cognitivo, ataxia, temblor, nistagmus, disartria, alteraciones visuales, depresión, fatiga, alteraciones funcionales intestinales y vesicales, disfunción sexual, etc.

Además los pacientes con EM suelen tener frecuentemente complicaciones secundarias como: infecciones de orina, infecciones respiratorias, contracturas musculares, etc. Tanto las manifestaciones primarias como las secundarias tienen una repercusión significativa sobre los aspectos clínicos y económicos de la enfermedad.

La evolución clínica de la EM adopta en general 4 formas distintas: a) la remitente-recurrente, (EMRR), que es con mucho la más frecuente (80-85% de los pacientes) y se caracteriza por la aparición de periodos de exacerbación, recaídas o brotes seguidos de una recuperación completa o parcial (remisiones), b) secundaria progresiva (EMSP), c) primaria progresiva (EMPP) y d) la forma progresiva con exacerbaciones (EMPE).

La mayor parte de los pacientes con EMRR evoluciona hacia la forma EMSP que se caracteriza por una evolución progresiva de la enfermedad hacia el empeoramiento de toda la sintomatología con o sin periodos de remisiones.

La aparición de los interferones hizo que en los años 80 comenzaran a utilizarse en el tratamiento de la EM, cuando se sospechaba una etiología vírica de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Durante la mayor parte del siglo XX la mayoría de los tratamientos de los pacientes con EM se ha limitado al manejo de las complicaciones de la enfermedad, a utilizar cuidados paliativos y al uso de corticoides para el tratamiento de los brotes. En las últimas décadas se comenzaron a utilizar inmunosupresores con el fin de atenuar la respuesta autoinmune que se consideraba exagerada y descontrolada; en este sentido los fármacos más utilizados han sido: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y más recientemente la ciclosporina A, mitoxantrona, cladribina, también antivirales como aciclovir, inmunomoduladores e inmunoglobulinas.

INTERFERÓN

La aparición de los interferones hizo que en los años 80 comenzaran a utilizarse en el tratamiento de la EM, cuando se sospechaba una etiología vírica de la enfermedad. El empleo de interferón γ ocasionó un claro empeoramiento de los pacientes, pero indirectamente contribuyó a aclarar mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y a apoyar que su antagonista natural el interferón

β podría ser beneficioso, y efectivamente se pudo comprobar que este interferón producía una marcada mejoría y que podía modificar positivamente la evolución de la enfermedad.

El interferón beta es una citocina que actúa como mensajero intercelular y desempeña en el organismo acciones antivíricas, antitumorales, antiproliferativas y además tiene un efecto inmunomodulador.

Actualmente se conocen más de 20 tipos de interferones y los que se utilizan en el tratamiento de la EM son dos que están comercializados: el interferón β -1a es de composición idéntica al natural, si bien tanto interferón β -1a como interferón β -1b se producen por ingeniería genética.

El interferón β -1b es una proteína de 165 aminoácidos, no glicosilada, en la que a diferencia del interferón humano, se ha sustituido el aminoácido cisteína por una serina en posición 17 y se le ha eliminado una metionina terminal con objeto todo ello de obtener una molécula estable. Su obtención se realiza mediante técnicas de ADN recombinante a partir de una cepa de *Escherichia coli* portadora de un plásmido.

FARMACODINAMIA

El interferón β actúa fijándose a receptores específicos que están presentes en muchos tipos de células lo que produce la activación de vías de transducción intracelulares que implican a proteínas-quinasas y proteínas intracelulares transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La formación del complejo receptor-interferón produce una fosforilación de las cinasas intracelulares. Estas cinasas activadas fosforilan moléculas STAT que a su vez interaccionan con proteínas intracelulares para formar complejos primarios activadores de la transcripción. El complejo proteico activado permanece fosforilado después de cada dosis de interferón durante un máximo de 24-48 horas, dependiendo del substrato celular, lo que puede tener suma importancia en relación con la frecuencia de administración.

Los complejos activados entran en el núcleo celular, donde promueven la transcripción del ARNm que codifica las proteínas responsables de mediar los efectos biológicos de los interferones¹.

Estas proteínas tienen actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Varias de estas actividades o todas ellas pueden ser res-

El tiempo que se tarda en alcanzar la concentración plasmática máxima es de 5 minutos por vía IV y de 1-8 horas cuando se emplea la vía SC.

responsables de su efecto beneficioso en la EM pero dilucidar cuál es el mecanismo íntimo de acción es muy complicado puesto que no se conoce claramente la etiología de la EM, su patogénesis es incierta y además es difícil interpretar los marcadores biológicos que informan sobre la actividad o progresión de la enfermedad.

En todo caso, dada la propia naturaleza inmunomediada de la EM, que se admite actualmente, la hipótesis mas verosímil en cuanto a su mecanismo de acción es el de producir efectos inmunomoduladores y que estos efectos sean los responsables de su eficacia terapéutica. Por todo ello la valoración de la evolución clínica de los pacientes suele ser el dato más importante que sirve para valorar la eficacia de los tratamientos.

FARMACOCINÉTICA

Las características farmacocinéticas del interferón β -1b se han estudiado en voluntarios sanos. Como cabe esperar, las concentraciones máximas que se alcanzan en plasma son superiores cuando se utiliza la vía de administración IV en comparación con la administración subcutánea (SC). El tiempo que se tarda en alcanzar la concentración plasmática máxima es de 5 minutos por vía IV y de 1-8 horas cuando se emplea la vía SC. No se produce un efecto de acumulación cuando se administran dosis múltiples. El perfil del marcador de respuesta biológica, neopterina, es similar independientemente de la vía de administración que se utilice².

Después de una administración por vía SC de 250 μ g de interferón β -1b a voluntarios sanos, la concentración máxima del marcador biológico de respuesta neopterina se alcanzó a las 24 horas, retornando a valores basales en un periodo de 120-168 horas³. Las concentraciones de marcadores biológicos (neopterina, microglobulina β 2, MxA) se incrementan de forma dosis-dependiente cuando se administra interferón β -1b por vía SC en dosis de 62.5 a 375 μ g pero no se modifica la duración de la respuesta. Durante la administración de dosis múltiples a razón de 250 μ g cada 48 horas a voluntarios sanos las concentraciones máximas de marcadores biológicos se alcanzaron al cabo de 40-123 horas.

PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Las pautas de dosificación de cualquier fármaco deben establecerse en función de los datos

farmacocinéticos y de las propiedades farmacodinámicas.

Como ya se ha citado, el complejo de transcripción intracelular activado por la administración de interferón permanece fosforilado durante un máximo de 48 horas por lo que es posible deducir que la administración frecuente y a altas dosis de interferón β -1b mantiene la fosforilación de las cinasas y STAT continuamente a niveles elevados con inducción genética continua. Por el contrario, si la administración de interferón β -1b se realiza a intervalos mayores de 48 horas los niveles de complejo de transcripción activado disminuirán a concentraciones basales con la consiguiente pérdida de eficacia al reducirse la inducción genética. Al mismo tiempo, cada dosis subsiguiente tendría que incrementar los niveles desde los valores basales con lo que estas pautas podrían no mantener efectos biológicos persistentes.

Se ha podido comprobar que, si bien la administración de dosis únicas de interferón β produce un incremento transitorio de los marcadores de reacción biológica (MRB), cuando las dosis se administran de forma repetida, cada 48 horas, el nivel de cada MRB permanece significativamente elevado de forma permanente⁴.

En un estudio se compararon, en voluntarios sanos, los efectos biológicos de interferón β -1a administrado por vía intramuscular a intervalos semanales con los que producía interferón β -1b por vía SC administrado cada dos días. Los MRB se mantuvieron permanentemente elevados en los voluntarios que recibieron interferón en días alternos mientras que algunos MRB permanecieron elevados solamente hasta el día 5 en los que recibieron la pauta de administración de una vez por semana. Por otro lado no hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto a la presencia de efectos secundarios⁵. Además en el grupo que recibió interferón en días alternos el porcentaje de inhibición de interferón gamma y TNF, que son marcadores relevantes de inflamación, fue de dos a tres veces superior al observado en el grupo que recibió interferón una vez por semana. Una dosis incluso tres veces mayor pero administrada una vez por semana tampoco logró incrementar el grado de inhibición de estos factores.

Los ensayos clínicos que se han realizado también sugieren que el interferón β -1b administrado tres veces por semana es más eficaz desde el punto de vista clínico que el interferón β -1a administrado una vez por semana

Los ensayos clínicos realizados sugieren que el interferón β -1b administrado tres veces por semana es más eficaz que el interferón β -1a administrado una vez por semana.

Los preparados de interferón β deben administrarse idealmente cada 48 horas, para conseguir un efecto biológico sostenido que se traduzca en una eficacia clínica significativa.

En dos estudios en los que se incluyeron pacientes con EMRR, en los pacientes tratados con 250 μg por vía SC de interferón β -1b a días alternos se produjo una reducción de la tasa de brotes en relación con placebo del 34% mientras que esta reducción fue de un 18% en los pacientes tratados con interferón β -1a por vía IM una vez por semana. También hubo diferencias en los pacientes que estuvieron libres de brotes durante la duración del estudio ya que hubo un incremento en relación con placebo del 48% en los que recibieron tratamiento en días alternos y de un 31% en los que recibieron el tratamiento una vez por semana^{6,7}.

El estudio INCOMIN fue un estudio prospectivo, aleatorizado, a largo plazo en el que se incluyeron 188 pacientes con EMRR que se dividieron en dos grupos. Un grupo ($n=92$) fue tratado con 250 μg , administrados por vía SC, en días alternos, de interferón β -1b y el otro grupo ($n=96$) fue tratado con 30 μg de interferón β -1a una vez por semana todo ello durante dos años. La principal variable evolutiva (proporción de pacientes libres de brotes durante los dos años) y los parámetros secundarios fueron significativamente más favorables en los pacientes tratados con interferón β -1b. En el grupo de interferón β -1b los pacientes con brotes fueron un 49% mientras que en el grupo tratado con Interferón β -1a fueron un 64%. En el primer grupo los pacientes con progresión de la enfermedad representaron un 13.5% mientras que en el segundo grupo fueron un 30%. También la carga lesional en T2 fue significativamente menor en grupo tratado con interferón β -1b a los dos años de tratamiento (-2.8 %) que en el grupo tratado con interferón β -1a (+11.7 %). No hubo una diferencia significativa entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento, bien por falta de eficacia o por efectos secundarios, entre ambos grupos⁸.

En el estudio EVIDENCE en el que se compararon dos pautas de administración de interferón β -1a una semanal y otras tres veces por semana, esta última pauta también demostró ofrecer mayores ventajas tanto sobre la evolución de los MRB como en la progresión de la enfermedad⁹.

Otros estudios, que no referimos por falta de espacio, llegan a resultados muy similares a los de los estudios INCOMIN y EVIDENCE¹⁰.

En resumen, y en relación con las pautas de administración, hay datos suficientes como para sugerir que desde un punto de vista farmacológico los preparados de interferón β deben administrarse a intervalos no superiores a 72 ho-

ras, e idealmente cada 48 horas, para conseguir un efecto biológico sostenido que se traduzca en una eficacia clínica significativa.

TRATAMIENTO EN LAS FASES INICIALES

En la evolución de muchas enfermedades juega un papel fundamental el tratamiento precoz, que en no pocas ocasiones retrasa su evolución, impidiendo que llegue a formas clínicas graves. Las nuevas técnicas de que disponemos actualmente para el estudio de la EM van suministrando cada vez más evidencias sobre el hecho de que la actividad inflamatoria durante las primeras manifestaciones de la enfermedad está directamente relacionada con la lesión axonal irreversible por lo que también en este caso hay que pensar que un tratamiento lo más precoz posible puede tener una gran importancia sobre el desarrollo posterior de la enfermedad.

Para comprobar hasta qué punto puede ser importante comenzar el tratamiento de la EM de una manera precoz se diseñó el estudio BENEFIT (BETAferón in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment). En este estudio se incluyeron 487 pacientes que habían tenido un primer brote clínico sugestivo de EM en los dos meses previos a su inclusión en el estudio y que presentaban al menos dos lesiones silentes en T2 (el 70% de los pacientes presentaban más de 9 lesiones). Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos en un ratio de 5:3 a recibir respectivamente 250 μg cada dos días de interferón β -1b o placebo durante dos años. La variable principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de EM clínicamente definida (EMCD), según los criterios comúnmente aceptados de Poser y hasta el diagnóstico de EM según los criterios de McDonald.

Los resultados más interesantes de que disponemos sobre este estudio indican que al cabo de dos años el 45% de los pacientes tratados con placebo habían desarrollado un EMCD mientras que esto solamente había sucedido en el 28% de los pacientes tratados con interferón β -1b. Es decir, la utilización de interferón β -1b producía una reducción significativa del 50% del riesgo de EMCD, dicho de otra forma, retrasa en un año la progresión a EMCD en pacientes que han tenido un primer brote con las consecuencias clínicas y económicas que ello supone¹¹.

El tratamiento de los pacientes con EM debería iniciarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico ya que es imposible predecir cuando tendrá lugar la siguiente recidiva y su gravedad.

La utilización de interferón β -1b retrasa en un año la progresión.

La depresión fue relativamente frecuente en los pacientes tratados con interferón pero presentó una prevalencia muy similar en los pacientes tratados con placebo.

Se debe asumir que el siguiente brote puede ser devastador para el paciente y es preciso realizar todos los esfuerzos para prevenir los brotes y la progresión de la enfermedad¹². En la actualidad, en España, está autorizado el tratamiento con interferón β , tras un primer brote, en aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado de progresión a esclerosis múltiple. La definición de pacientes de riesgo elevado se deriva de los ensayos clínicos realizados con los 2 productos autorizados, y aparece recogida en sus respectivas fichas técnicas. De este modo, interferón β -1b puede ser prescrito en una población más amplia y con mayor antelación, que interferón β -1a.

- La ficha técnica de interferón β -1b, con base en los resultados del estudio BENEFIT, establece que tienen un alto riesgo de progresión a EM: a) todos los pacientes con un establecimiento multifocal de la enfermedad; y b) aquellos pacientes con un establecimiento monofocal de la enfermedad que, en la RM basal presenten 9 lesiones en T2 o bien 1 lesión captante de gadolinio. También se especifica que una aproximación conservadora es aceptar, al menos, 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM inicial y, al menos, una nueva lesión en T2 o una nueva lesión captante de Gd en una RM de seguimiento realizada al menos 1 mes después de la RM inicial.

- La ficha técnica de interferón β -1a, con base en los resultados del estudio CHAMPS, establece que tienen un alto riesgo de progresión a EM aquellos pacientes que en la RM basal presenten 9 lesiones en T2 y además 1 lesión captante de gadolinio. Asimismo, se especifica que un planteamiento más conservador es aceptar al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM inicial y al menos una nueva en T2 o una nueva lesión realizada con Gd sobre una RM de seguimiento recogida al menos 3 meses después de la inicial.

ADHERENCIA Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN

El factor primordial en relación con el cumplimiento de cualquier tipo de terapéutica es la aparición de efectos secundarios que supongan una molestia importante para el paciente. Para determinar la presencia de efectos secundarios producidos por interferón β -1b se ha valorado un conjunto de ensayos clínicos controlados con placebo en los que los pacientes con EM recibían como tratamiento 250 μ g de interferón β -1b por vía SC cada dos días. El conjunto de la población que ha participado en estos estudios es de 1115

pacientes tratados con interferón β -1b y 789 tratados con placebo¹³.

Los efectos adversos que más frecuentemente produjeron una alteración del tratamiento (interrupción, reducción de las dosis o necesidad de tratar el efecto adverso) fueron: depresión, síndrome pseudogripal, reacciones en el sitio de la inyección, leucopenia, incremento de los enzimas hepáticos, astenia, hipertonía y miastenia. Las alteraciones en el sitio de la inyección fueron los efectos secundarios más frecuentes aunque solamente en el 5% de los pacientes tratados con interferón β -1b se produjo necrosis. La incidencia de un síndrome gripal (fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, artralgia, malestar general, etc.) decrece desde un 60% al principio del tratamiento hasta un 10% al final. La anormalidad analítica más frecuente fue la linfopenia generalmente leve e intermitente. Leucopenia, neutropenia o linfadenopatías aparecieron en el 8-14% de los pacientes tratados con interferón β -1b pero su significación clínica fue limitada. La elevación de los enzimas hepáticos, más de 5 veces por enzima del valor basal, se produjo en el 10% (ALT) y 3% (AST) de los pacientes tratados con medicación activa.

La depresión fue relativamente frecuente en los pacientes tratados con interferón (24-44%) pero presentó una prevalencia muy similar (21-41%) en los pacientes tratados con placebo.

En un estudio controlado realizado en voluntarios sanos en el que se comparó la administración por vía SC de interferón β -1b e interferón β -1a tres veces por semana fueron menores la aparición de dolor en el sitio de la inyección (14% versus 43%) y la alteraciones dérmicas (31% versus 53%) en el grupo que recibió interferón β -1b¹⁴.

Cuando se valoran los datos obtenidos en ensayos clínicos fase III en los que el interferón β ha sido comparado con placebo las cifras de pacientes que interrumpen el tratamiento con interferón son similares a las que se producen en los grupos tratados con placebo¹⁵.

FARMACOECONOMÍA

La aparición de los interferones y su utilización en el tratamiento de la EM supuso un cambio fundamental en la evolución clínica de esta enfermedad dada la mejoría que experimentan los pacientes, el retraso en la aparición de los brotes, la disminución de su gravedad y el retraso en la evolución de la enfermedad hacia formas más graves de discapacidad. Por ejemplo, una revi-

sión de los ensayos clínicos que se han realizado, controlados con placebo de al menos dos años de duración muestra que el tratamiento con interferón reduce la aparición de recidivas en un 30% y la aparición de nuevas lesiones detectadas por RMN en un 50-80%¹⁶.

Sin embargo, los interferones son fármacos de coste elevado y debido a la limitación de los recursos que se invierten en sanidad es preciso preguntarse hasta qué punto es rentable, desde el punto de vista económico, la utilización de estos fármacos.

Para estudiar este aspecto es absolutamente fundamental tener en cuenta que la EM puede deteriorar la calidad de vida relacionada con la salud por la discapacidad física y psíquica que produce.

Como además afecta fundamentalmente a adultos jóvenes en plena edad productiva no solo genera costes directos sino que también reduce o elimina las actividades productivas de los enfermos lo que produce importantes costes indirectos.

Los costes directos incluyen: asistencia médica, hospitalización, consultas, fármacos, gastos directamente sufragados por el paciente y su familia, etc. Los costes indirectos reflejan lo que representa para la sociedad la pérdida de producción por parte del paciente, su jubilación anticipada o muerte prematura.

Para tener una idea de lo que puede representar el coste de un paciente con EM puede ser útil recordar los integrantes de los distintos tipos de coste (Tabla I).

Tabla 1 Recursos que representan costes	
Tipo de coste	Recursos
Costes médicos directos	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización - Días de hospitalización - Altas
	<ul style="list-style-type: none"> - Consultas externas - Atención a pacientes ambulatorios - Visita a médico privado - Visita de paramedicina
	<ul style="list-style-type: none"> - Procedimientos y pruebas - Análisis de sangre - Radiografía (rayos-x, resonancia magnética, ultrasonido, etc.) - Intervenciones quirúrgicas
	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositivos - Dispositivos médicos (andadores, sillas de ruedas, audífonos, marcapasos, etc.).
	<ul style="list-style-type: none"> - Servicios - Cuidado a domicilio - Cuidado de enfermería
Costes directos no médicos	<ul style="list-style-type: none"> - Transporte - Por razones médicas, p.ej., para visitas de pacientes ambulatorios (ambulancia, taxi, etc.)
	<ul style="list-style-type: none"> - Servicios - Ayuda a domicilio - Comidas a domicilio - Asistencia social
	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositivos e inversiones - Adaptaciones de la casa - Adaptaciones del coche
	<ul style="list-style-type: none"> - Cuidados informales: - Cuidados por los familiares (algunas veces también se considera coste indirecto)
Costes Indirectos	<ul style="list-style-type: none"> - Baja por enfermedad - Jubilación anticipada por enfermedad - Muerte prematura

Aunque los costes del tratamiento, son superiores a los beneficios obtenidos durante los primeros años de tratamiento, la diferencia se va reduciendo a medida que pasa el tiempo y los costes se igualan a partir del 5º año de tratamiento.

Ninguno de estos tipos de coste es pequeño. Se ha estimado, por ejemplo, que solamente el gasto familiar que representa la adaptación de la casa o la necesidad de buscar un nuevo domicilio donde la discapacidad del paciente repercuta lo mínimo posible en su calidad de vida puede ir desde 692 a 2246 \$ por año dependiendo del grado de discapacidad que tenga¹⁷. En este mismo sentido, se ha calculado que los costes de hospitalización por año y por paciente pueden oscilar entre 664 € para los pacientes con menor grado de discapacidad y 7.964 € para los de mayor discapacidad. Los costes directos totales por paciente y año representan una media de 9.336 €¹⁸. Puede comprenderse fácilmente el ahorro que puede suponer el hecho de que la evolución de la discapacidad sea lo más lenta posible y que el paciente tarde mucho tiempo en llegar a las formas más graves de discapacidad.

Siguiendo la técnica de valoración de costes de enfermedad de abajo - arriba, es decir, estimaciones de coste basadas en datos recogidos a partir de una muestra de pacientes representativos y extrapolados a la prevalencia, se han realizado estudios sobre el coste para la sociedad de los pacientes con EM en: Suecia, Alemania y Reino Unido incluyendo costes directos y una buena parte de costes indirectos. Las conclusiones han sido que el coste por paciente y año es en Alemania de 34.169 €, en Suecia de 52.435 € y en el Reino Unido de 30.960 €. Las diferencias pueden deberse a los distintos sistemas de Seguridad Social que hay en cada uno de estos países, las diferentes prestaciones incluidas, la frecuencia de las visitas al neurólogo, que es más alta en Alemania, a la distinta duración de la hospitalización en cada país y a otros factores menores. En todo caso, a pesar de estas diferencias, puede claramente deducirse lo extraordinariamente importante que es el gasto que generan estos pacientes y que en conjunto supone para Suecia 577 millones de €/ año, para Alemania 4.10 billones de € y para el Reino Unido 2.73 billones de €/año¹⁹. Ante estas cifras, una primera reflexión puede conducir a pensar que lo que representa el coste del tratamiento farmacológico de estos pacientes es relativamente muy reducido por lo que en términos económicos quizás merece la pena valorar con más detenimiento otro tipo de costes diferentes a los recursos empleados en la adquisición de fármacos.

En todos los estudios que se han realizado en relación con los costes de los pacientes con EM se llega a la conclusión, lógica por otra parte, de que los costes por paciente se incrementan notablemente en relación con el grado de discapacidad que va aumentando a medida que evoluciona la enfermedad. Como el tratamiento farmacológico

no difiere fundamentalmente en relación con el grado de discapacidad parece fácil deducir que son precisamente los costes no relacionados con el tratamiento farmacológico los que verdaderamente suponen la mayor parte de la carga económica.

Una conclusión muy clara de los estudios realizados en estos tres países es que si se puede retrasar la evolución de la enfermedad mejoran tanto la calidad de vida como la independencia funcional de los pacientes y disminuyen los costes que corren a cargo de los sistemas de sanidad, de la sociedad y de los mismos pacientes²⁰.

Para profundizar en los aspectos farmacoeconómicos de los interferones es necesario partir de tres tipos de datos fundamentales que son: a) la eficacia que se ha detectado en los ensayos clínicos realizados, b) la efectividad clínica medida en unidades como los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) y c) los costes que valoran en unidades monetarias las unidades clínicas. Partiendo de estos datos es posible valorar si los interferones que están actualmente comercializados son igualmente eficaces, y si lo son, cual de ellos representa un coste inferior. También puede llegarse a la conclusión de saber si en términos económicos es o no rentable tratar la enfermedad con estos interferones.

En este sentido son muy interesantes los resultados obtenidos en un estudio en el que se utiliza un modelo comparativo basado en los datos sobre la eficacia clínica de los principales ensayos clínicos combinados con los precios de los interferones β comercializados en España y un estudio reciente en el que se calcularon los costes de la EM-RR en una unidad hospitalaria de EM²¹⁻²³.

Los criterios primarios de valoración de eficacia fueron la reducción del número y tasa de los brotes moderados o graves y el tiempo transcurrido hasta la aparición del brote siguiente. Igualmente se calculó el retraso en la progresión de la enfermedad.

Los resultados que se obtienen muestran que, aunque los costes del tratamiento, en términos estrictamente económicos, son superiores a los beneficios obtenidos durante los primeros años de tratamiento, la diferencia se va reduciendo a medida que pasa el tiempo y los costes se igualan a partir del 5º año de tratamiento.

Si se tiene en cuenta que la esperanza de vida de los enfermos y que el tratamiento es más eficaz en las primeras fases de la enfermedad, el balance es más positivo cuanto más precozmente se inicie el tratamiento.

El coste relativo de los interferones representa entre el 2 y el 5% del coste sanitario global de los pacientes con EM.

El porcentaje del coste que representa el interferón sobre el gasto total de los pacientes evoluciona en el tiempo de manera que el primer año de tratamiento representa entre el 27 y el 35%, según el tipo de interferón que se utilice, pero este porcentaje va disminuyendo gradualmente de manera que a los 10 años solamente es de 12-14% con dos tipos de interferones y a los 15 entre el 10.7% y el 12.5%. La repercusión de la reducción lineal del 4.2% para el coste de los medicamentos todavía supondría una reducción adicional de otro 2%. La proporción de este gasto en el coste del cuidado de los pacientes no parece excesivo si se considera que se emplea además en una mejor calidad de vida que también ha sido cuantificada detalladamente en otros trabajos.

En cuanto a los tipos de interferón parece claro que el menor precio del interferón β -1b (Betaferon®) hace que su coste a largo plazo sea solo del 12%, similar al interferón β -1a 66 μ g/semana (Rebif®22) e inferior al interferón β -1a I.M. 30 μ g (Avonex®) mientras que el del interferón β -1a 132 μ g/semana (Rebif®44) es bastante más alto, proporcionalmente, debido a su precio más elevado.

Conviene también tener en cuenta que la repercusión del coste del interferón β -1a, a largo y medio plazo aumenta progresivamente por el menor efecto que tiene sobre la gravedad y frecuencia de aparición de los brotes.

El tratamiento con interferón no solo es eficaz y efectivo sino que también es eficiente. Si se mantienen los parámetros evolutivos y de eficacia su coste se compensa a partir de los 5 años y probablemente este plazo se reduzca a medida que comience a utilizarse más precozmente, en fases tempranas de la enfermedad, y se incluyan además en este tipo de estudios los costes indirectos.

Conviene recordar que los costes indirectos incluyen, además de la pérdida de productividad debida a la aparición de las recaídas, la necesidad de una jubilación más temprana, la inversión necesaria para adaptar la casa a las necesidades del paciente, los cuidadores y el tiempo que dedican al cuidado del paciente otras personas no profesionales como familiares, amigos, etc. Los costes indirectos representan una mayor proporción de coste en los pacientes con discapacidad permanente limitada y precisamente en este tipo de pacientes es donde el tratamiento puede evitar de forma más eficaz la progresión hacia formas más incapacitantes de la enfermedad.

En algunos estudios realizados en Reino Unido, Francia y Alemania se ha demostrado la importancia de incluir en los estudios de farmacoeconomía del interferón en el tratamiento de la EM los costes de los cuidadores y la influencia que tiene en ellos la reducción de la gravedad y la frecuencia de los brotes²⁴. Los gastos sociales son 7 veces superiores a los costes sanitarios debido fundamentalmente a la baja productividad de los pacientes. Si se tienen en cuenta estos costes, el coste relativo de los interferones se minimiza pasando a representar entre el 2 y el 5% del coste sanitario global de los pacientes con EM.

En conjunto, como conclusión desde el punto de vista económico, puede afirmarse que el tratamiento con interferón β de la EM es efectivo a corto plazo y que su coste relativo se reduce progresivamente a medida que se produce el avance de la enfermedad, especialmente en el caso de emplear Betaferon® o Rebif® 22 por los gastos sanitarios y no sanitarios que su empleo puede ahorrar debido a la reducción de la actividad y al enlentecimiento de su progresión.

En definitiva no parece que el coste de los interferones β sea un factor que deba limitar su utilización en el tratamiento de los pacientes con EM.

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad de gran complejidad fisiopatológica cuyos mecanismos patogénicos y etiología aun no han sido suficientemente comprendidos. Generalmente su evolución clínica se presenta en forma de brotes que van empeorando progresivamente la situación del paciente hacia formas cada vez más graves de discapacidad. Como la presentación de la enfermedad se produce en adultos jóvenes y su evolución es lenta las consecuencias económicas por falta de productividad y necesidad de cuidados son muy importantes.

El tratamiento con interferón β supone una reducción de la aparición de los brotes y un retraso significativo en la evolución de la enfermedad. Ambos beneficios son más relevantes cuanto más precoz es el inicio del tratamiento.

El tratamiento con interferón 3 veces por semana parece ser más eficaz que la administración una vez por semana.

Aunque en principio pueda suponerse que el tratamiento con interferón es caro, hay que considerar que hay interferones de distintos precios. Si se tienen en cuenta tanto los costes

El tratamiento con interferón β supone una reducción de la aparición de los brotes y un retraso significativo en la evolución de la enfermedad. Ambos beneficios son más relevantes cuanto más precoz es el inicio del tratamiento.

directos como los indirectos, en términos estrictamente económicos, los costes, cuando se emplea por ejemplo el interferón β -1b, son superiores a los beneficios obtenidos durante los primeros años de tratamiento pero la diferencia se va reduciendo a medida que pasa el tiempo y los costes por interferón se igualan con los be-

neficios a partir del 5º año pudiendo llegar a representar únicamente el 10 % del coste global del tratamiento.

En base a estos datos no parece justificado limitar el uso de interferón por razones estrictamente económicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 227-264.
2. Chiang J, Gloff CA, Yoshizawa CN, et al. Pharmacokinetics of recombinant human interferon- β ser in healthy volunteers and its effect on serum neopterin. *Pharm Res* 1993; 10 (4): 567-72.
3. Sturzebecher S, Maibauer R, Heuner A, et al. Pharmacodynamic comparison of single doses of INF -1a y IFN -1b in healthy volunteers. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19 (11): 1257-64.
4. Witt PI, Storer BE, Bryan GT, et al. Pharmacodynamics of biological response in vivo after single and multiple doses of interferon-beta. *J Immunother* 1993; 13: 191-200.
5. Williams GJ, Witt PL. Comparative study of the pharmacodynamics and pharmacologic effects of Betaseron and AVONEX. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 967-75.
6. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
8. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once weekly interferon beta 1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460.
9. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506.
10. European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of Interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
11. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1250.
12. Comi G. Early treatment. *Neurol Sci* 2006; 27: S8-S12.
13. McCormack PI and Scott LJ. Interferon β -1b. A review of its use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18 (8): 521-546.
14. Gooding DS. A comparison of the biological response and tolerability between the two high-dose, high-frequency beta interferons in healthy volunteers. 13th European Neurological Society Annual Meeting. 2003, Jun 14-18; Istanbul.
15. Galetta SL and Markowitz C. US FDA-Approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2005; 19 (3): 239-252.
16. Rice GP, Inorvaia B, Munari L, et al. Interferon in relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002002.
17. Grudzinski AN, Hakim Z, Cox ER and Bootman JL. The economics of Multiple Sclerosis. Distribution of cost and relationship to disease severity. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 (3): 229-240.
18. Carton H, Loos R, Paolet J, et al. Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 444-450.
19. Phillips CJ. The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment. *CNS Drugs* 2004; 18 (9): 561-574.
20. MiltenburgerC, Kobelt G. Quality of life and cost of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 272-275.
21. Izquierdo G., Medina-Redondo F. Interferón beta en la esclerosis múltiple. Estimación del coste a medio y largo plazo en relación con el beneficio del tratamiento. *Pharmacoeconomics-Spanish Researchr Articles* 2005; 2 (1): 21-29.
22. Sudlow CL, Counsell CE. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. *B M J* 2003; 326: 388-392.
23. Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, et al. The efficiency and cost-utility ratio of interferon beta in the treatment of multiple sclerosis in Andalucía. *Rev Neurol* 2004; 39: 1-6.
24. Murphy N, Confraveux C, Haas J, et al. Economic evaluation of multiple sclerosis in the UK, Germany and France. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 607-622.

La Sociedad Española
de Farmacología
convoca el:

Premio en Farmacología 2007

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

Bases

- 1 Podrán participar en el concurso todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacología.
- 2 Se otorgará el premio al mejor proyecto de investigación en Farmacología a realizar principalmente en España durante el periodo 2007-2008.
- 3 La dotación del premio será de 9.000 €.
- 4 Los participantes enviarán el proyecto original y tres copias al Centro de Investigación de Almirall indicando en el sobre "Para el premio en Farmacología 2007" (C/Laureano Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat). La fecha límite de recepción de los proyectos será el 1 de Junio de 2007.
- 5 La extensión del proyecto, que constará de objetivos y metodología, así como de las publicaciones más recientes del grupo candidato, no deberá de exceder de las 15 páginas DIN A4.
- 6 El jurado calificador estará constituido por tres científicos designados por Almirall.
- 7 El fallo del jurado se considerará inapelable y será hecho público durante el año 2007. El premio será entregado durante el congreso Anual de la Sociedad Española de Farmacología de 2007.
- 8 El premio podrá declararse desierto si, a juicio del jurado, los proyectos presentados no alcanzan el mínimo necesario, quedando acumulado para el año siguiente.
- 9 Cualquier publicación que se origine como resultado del premio deberá mencionarlo explícitamente en el apartado correspondiente.
- 10 Los resultados del proyecto premiado serán presentados públicamente durante el congreso de la Sociedad Española de Farmacología del año siguiente.
- 11 La participación en el concurso implica la total aceptación de estas bases.



Sociedad Española
de Farmacología

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

El oxibato es un agente depresor funcional del Sistema Nervioso Central con actividad anti-catapléjica en pacientes con narcolepsia.

El fármaco reduce de forma sustancial el número de ataques catapléjicos con porcentajes medios de reducción próximos al 70% en cuanto a ataques, con un 80% de pacientes respondedores y con más de un 15% de los pacientes que no experimentan ningún ataque.

CATAPLEJÍA

El **oxibato** (*Xyrem*[®], UCB Pharma) o gamma hidroxibutirato (GHB) es un medicamento huérfano. Se trata de un agente depresor funcional del Sistema Nervioso Central con actividad anti-catapléjica en pacientes con narcolepsia. Modifica la estructura del sueño, induciendo un incremento de la duración de las fases 3 y 4 del sueño de onda lenta (delta o SWS). Aumenta la latencia del sueño y reduce la frecuencia de inicio de periodos de sueño REM. Todo ello a través de un mecanismo poco conocido.

El fármaco reduce de forma sustancial el número de ataques catapléjicos, especialmente con las dosis más altas entre las autorizadas (9 g/día), con porcentajes medios de reducción próximos al 70% en cuanto a ataques, con un 80% de pacientes respondedores y con más de un 15% de los pacientes que no experimentan ningún ataque. Aunque los datos más contrastados proceden de estudios a corto plazo (máximo de ocho semanas), algunos estudios abiertos apoyan la idea de que la actividad del medicamento se mantiene durante periodos prolongados (varios años).

También hay datos que indican un positivo efecto del oxibato sobre la somnolencia excesiva diurna; de hecho, esta indicación ha sido autorizada en Estados Unidos (FDA), pero no lo ha sido en la Unión Europea (EMEA).

Hasta ahora, el tratamiento de la cataplejía ha sido un reto de difícil respuesta y los únicos tratamientos disponibles para la narcolepsia se basaban en el empleo de metilfenidato, clomipramina o modafinilo. Sin embargo, ninguno de ellos presentaba un perfil capaz de actuar sobre las diversas manifestaciones que frecuentemente se asocian con la narcolepsia y, en especial, en relación con la cataplejía.

El oxibato presenta un margen de seguridad relativamente benigno, con efectos adversos clínicamente en general poco relevantes, aunque relativamente frecuentes, en especial con la dosis más elevada, siendo comunes los mareos, náuseas, vómitos, enuresis y cefalea. Por otro lado, se ha descrito la existencia de un síndrome de abstinencia, compatible con una cierta capacidad adictiva de este producto y, de hecho, ha sido utilizado como droga de abuso en algunos ambientes. Bien es cierto que este potencial síndrome de abstinencia parece ser de carácter leve, aunque acompañado de un rebote en los ataques de cataplejía, cuya frecuencia puede aumentar tras suspender el tratamiento con oxibato.

En definitiva, una nueva e interesante aportación terapéutica para un grupo relativamente reducido de pacientes – la cataplejía es considerada como una enfermedad rara – que, sin embargo, pueden beneficiarse sustancialmente.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La **rotigotina** (*Neupro*[®], Schwarz) es un agente antiparkinsoniano autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir, sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones “on-off”).

Tiene una estructura no ergolínic y actúa como agonista de los receptores dopaminérgicos, especialmente sobre los receptores D₃. Además interactúa con receptores adrenérgicos α (1 y 2), serotoninérgicos (5-HT_{1A} y 5-HT₇), colinérgicos (M₂) y opioides (ϵ). A dosis terapéuticas

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

La rotigotina es un agente antiparkinsoniano autorizado para el tratamiento como monoterapia o en combinación con levodopa.

Con el fin de evitar un efecto metabólico hepático se administra en forma de parches transdérmicos, lo que habilita una biodisponibilidad sistémica cercana al 50%.

antiparkinsonianas, desarrolla una significativa acción hipoprolactinéica, reduciendo de forma permanente los niveles sanguíneos de prolactina en un 50%.

Con el fin de evitar un efecto metabólico hepático previo a la distribución sistémica del fármaco (de primer paso) de la rotigotina, se administra en forma de *parches transdérmicos*, facilitando la absorción a través de las estructuras cutáneas, lo que habilita una biodisponibilidad sistémica cercana al 50%.

La rotigotina es eficaz en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson en sus primeras etapas, con porcentajes de respondedores (pacientes con un 20% o más de cambio en las subescalas II y III de la UPDRS, *Unified Parkinson Disease Rating Scale*) del 50%, frente a un 20-30% con placebo. Sin embargo, estos mismos datos clínicos revelan que la rotigotina es significativamente inferior al ropinirol, con porcentajes de respuesta del orden del 70%.

Desde el punto de vista toxicológico, la rotigotina muestra un perfil muy similar al característicos de los agonistas dopaminérgicos, con predominio de las náuseas, vómitos y trastornos del sueño. Puede, en este sentido, ser equiparable al del ropinirol, salvo en lo relativo – obviamente – a las reacciones dermatológicas locales derivadas del parche trasdérmico. Por el momento, no se han observado los ataques de sueño, eventualmente relacionados con ropinirol y pramipexol, ni el riesgo de valvulopatías se ha manifestado, tal como ocurre con la pergolida. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos de los efectos adversos asociados a los agonistas dopaminérgicos han sido observados tras varios años de uso clínico del medicamento, circunstancia que no permite descartar a la rotigotina de ello.

En definitiva, la rotigotina es un nuevo agente antiparkinsoniano que se encuadra dentro de los agonistas dopaminérgicos no ergolínicos. Su eficacia ha sido contrastada, aunque el ropinirol ha demostrado ser más eficaz en la indicación autorizada.

Ciertamente, la rotigotina parece plantear aspectos de cierto interés, tales como la conveniencia de una única dosis (un parche) diaria, una relativamente sencilla titulación de la dosis o el perfil relativamente benigno de interacciones potenciales que presenta. Son, sin duda, aspectos a tener en cuenta, aunque ya hay agonistas dopaminérgicos con similares condiciones (cabergolina, por ejemplo). En cualquier caso, los datos clínicos no benefician a la rotigotina.

La Palifermina Reduce de forma notable la duración media de las formas más graves de mucositis disminuyendo asimismo la incidencia de estos cuadros y su duración

MUCOSITIS ORAL ASOCIADA A TERAPIA ONCOLÓGICA

La **Palifermina** (*Kepivance*®, Amgen) es una forma recombinante del Factor de Crecimiento de Queratinocitos (KGF). Actúa selectivamente sobre receptores específicos de la superficie de las células epiteliales, estimulando la proliferación y diferenciación del epitelio, y regulando al alza los mecanismos de citoprotección, acelerando los procesos de regeneración epitelial en pacientes con mucositis oral. En esta condición, ha sido autorizada para la disminución de la incidencia, duración y severidad de la mucositis oral en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento mieloablativo asociado a una incidencia elevada de mucositis grave, que precisen tratamiento con células madre autólogas hematopoyéticas.

Reduce de forma notable la duración media de las formas más graves de mucositis (9 días con placebo y 3 con palifermina), disminuyendo asimismo la incidencia de estos cuadros (98% vs. 63%) y su duración (9 vs. 6 días). Esto es especialmente interesante en el caso de la incidencia de los casos más graves de mucositis (62% vs. 20%).

Adicionalmente, la palifermina permite reducir significativamente la utilización complementaria de analgesia mediante el empleo de opiáceos (97% vs. 73%) la duración media de su uso (11 vs. 7 días) y la dosis total acumulada (534,9 vs. 211,6 mg de morfina o equivalente). Asimismo, el requerimiento de de nutrición parenteral es reducido con el uso de palifermina (55% vs. 31%).

La palifermina presenta una elevada incidencia de efectos adversos, aunque raramente estos son graves (2%). Los más frecuentemente descritos son erupción cutánea, eritema y engrosamiento o decoloración de la boca y/o lengua.

Hay que considerar que las células tumorales epiteliales frecuentemente expresan, a diferencia de las células sanguíneas, el receptor de KGF (FGFR2b), lo cual podría conducir a una proliferación de los tumores epiteliales a una protección de los mismos frente a los agentes quimioterápicos. Por el momento, los datos disponibles indican que la expresión tumoral de KGF y de FGFR2b, y la actividad del KGF sobre células transformadas no parecen atribuir al KGF un papel definido en la tumorigénesis. Incluso, la restauración de la expresión de FGFR2b a ciertas células malignas

La palifermina es un producto eficaz para prevenir el desarrollo de mucositis asociado al empleo de tratamientos antineoplásicos muy citotóxicos.

puede inducirles diferenciación celular o apoptosis. No obstante, también hay algunas observaciones que sugieren que, en determinadas circunstancias, el KGF podría contribuir la tumorigénesis epitelial. Por ello, y aunque los datos de seguridad actualmente disponibles son tranquilizadores, es conveniente no perder de vista esta cuestión.

En definitiva, la palifermina es un producto moderadamente eficaz para prevenir el desarrollo de mucositis asociado al empleo de tratamientos antineoplásicos muy citotóxicos. La mucositis grave puede llegar a ser una complicación notable para los pacientes, impidiendo incluso que pueda alimentarse por vía oral y provocando en general un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes. No obstante, los resultados solo compensan su utilización en los cuadros más graves y discapacitantes. Por otro lado, para regímenes usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas que no estén asociadas con mucositis grave, no parece probable que la incidencia de efectos adversos de la palifermina compense los limitados beneficios a conseguir.

La daptomicina es un antibiótico activo exclusivamente sobre bacterias grampositivas.

INFECCIONES POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

La **daptomicina** (*Cubicin*®, Novartis) es un antibiótico activo exclusivamente sobre bacterias grampositivas, autorizado para el tratamiento de infecciones complejas de la piel y de los tejidos blandos en adultos. No está relacionada ni química ni farmacológicamente con otros antibióticos. Es un lipopéptido macrocíclico, constituido por 13 aminoácidos.

Actúa insertándose directamente dentro de la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas, tanto aerobias como anaerobias, a través de un proceso que es dependiente de la concentración de calcio (Ca^{2+}). Como consecuencia de ello, se produce una rápida despolarización de la membrana bacteriana y la salida al exterior de celular de una corriente de iones potasio (K^+). Estos cambios determinan una rápida detención de los procesos de síntesis proteica y de ácidos nucleicos (ADN y ARN), lo que determina la muerte de la bacteria.

Su eficacia clínica es similar a la obtenida con antibióticos estándares en la indicación autorizada, como la vancomicina o las penicilinas antiestafilocócicas, aunque la respuesta parece ser algo más rápida con daptomicina.

La toxicidad no parece ser un problema especial, mostrando una incidencia y gravedad de efectos adversos similar a la descrita para los tratamientos antibióticos comparadores. Los efectos adversos más comunes – por debajo del 10% – son de naturaleza gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea).

Daptomicina se suma al arsenal de antibióticos disponibles para el tratamiento de infecciones complicadas asociadas a bacterias multiresistentes, especialmente cocos grampositivos (*Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*). En conjunto, los datos disponibles indican que presenta una eficacia y perfil toxicológico equiparable con los tratamientos antibióticos convencionales.

No obstante, es importante indicar dos aspectos que suponen un cierto aspecto innovador. De un lado, la relativa rapidez de la resolución clínica de los pacientes respondedores a la daptomicina. Más interesante aun que lo anterior es el hecho de que daptomicina es el cabeza de serie de una nueva clase de antibióticos, los *lipopéptidos macrocíclicos*, que aportan un mecanismo antibacteriano enteramente nuevo y son, por el momento, insensibles a los mecanismos de resistencia bacteriana existentes frente a los antibióticos actualmente disponibles. Ello, aunque no se traduce en una mayor eficacia clínica en los ensayos clínicos actualmente disponibles, sí puede tener interés en cuadros infecciosos complicados producidos por cepas bacterianas multiresistentes que, por desgracia, van incrementándose en frecuencia en todos los hospitales europeos.

La **tigeciclina** (*Tygaril*®, Wyeth) es un antibacteriano perteneciente al grupo de las tetraciclinas. Concretamente, es un derivado de la minociclina y forma parte de un subgrupo específico denominado "*gliciliclinas*". Como el resto de las tetraciclinas, actúa bloqueando la síntesis proteica bacteriana en las primeras fases de la elongación.

La tigeciclina tiene un espectro antibacteriano relativamente amplio, aunque es algo más activa frente a cocos grampositivos, incluyendo cepas resistentes a meticilina y vancomicina, que frente a bacilos gramnegativos. Ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales, de piel y de tejidos blandos.

Es capaz de evitar el mecanismo de resistencia bacteriana a las tetraciclinas antiguas, basado en

En conjunto, los datos disponibles indican que presenta una eficacia y perfil toxicológico equiparable con los tratamientos antibióticos convencionales.

La tigeciclina tiene un espectro antibacteriano relativamente amplio, aunque es algo más activa frente a cocos grampositivos, incluyendo cepas resistentes a meticilina y vancomicina, que frente a bacilos gramnegativos

la producción bacteriana de bombas de flujo, así como algunos otros mecanismos secundarios de resistencia, tales como el de protección ribosomal. No obstante, no evita la acción de ciertas bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente, como las de *Proteus* y *Pseudomonas* (sistema de flujo MexXY-OprM).

La eficacia clínica de la tigeciclina ha sido contrastada en las indicaciones autorizadas, produciendo tasas de respuesta clínica y de erradicación microbiológica similares a las obtenidas con tratamientos de referencia. Así, en pacientes con infecciones graves intraabdominales (abscesos intraabdominales, apendicitis, diverticulitis, colecistitis, perforación intestinal o gastroduodenal, o peritonitis), las tasas de respuesta clínica y microbiológica se sitúan entre el 80% y el 86%, equiparables a las obtenidas con imipenem (82-86%). Por su parte, en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos (heridas quirúrgicas, celulitis, abscesos, úlceras infectadas y quemaduras), las tasas de respuesta se sitúan entre un 80% y un 87%, porcentajes similares a los obtenidos con la asociación vancomicina/aztreonam (82-89%).

Desde el punto de vista toxicológico, la tigeciclina se comporta como una tetraciclina clásica, centrandó la mayor parte de los efectos adversos en el área digestiva, especialmente náuseas y vómitos. En cualquier caso, la incidencia y gravedad de los efectos adversos no es inferior a la de los antibióticos comparadores empleados en los ensayos clínicos.

En definitiva, la tigeciclina viene a unirse al arsenal de antibióticos específicamente autorizados para su uso en cuadros infecciosos complicados, generalmente asociados a especies o cepas bacterianas multirresistentes. En este sentido, puede considerarse que no es inferior a otros actualmente en uso, pero tampoco es superior. Ni su eficacia ni su perfil toxicológico muestran mejoras significativas que permitan considerar a este nuevo antibacteriano como innovador. Todo lo más, una evolución dentro del campo de las tetraciclinas, en donde este derivado de la minociclina parece haber conseguido paliar la resistencia ligada a determinados mecanismos, como las bombas de flujo (salvo las de *Pseudomonas*).

La administración diaria en forma subcutánea de PTH estimula la formación ósea

OSTEOPOROSIS

La **hormona paratiroidea** (*Preotact*®, Nycomed), también denominada parathormona o PTH, ha demostrado ser un potente estimulador de la formación y resorción óseas, pudiendo incrementar o disminuir la masa ósea según las circunstancias fisiopatológicas de la persona. Ha sido autorizada para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas.

La administración diaria en forma subcutánea de PTH estimula la formación ósea pero tiene diferentes efectos sobre la resorción ósea y la masa ósea. Cuando los niveles de PTH están crónicamente elevados, como ocurre en los estados hiperparatiroideos, o cuando se realizan infusiones IV de PTH, hay una pérdida de masa ósea, debida a la existencia de un predominio de la actividad de resorción sobre la de formación. En cambio, cuando se producen incrementos intermitentes de PTH plasmática, como se consigue mediante la administración exógena en forma de inyecciones subcutáneas diarias, se observa un aumento de la actividad de formación ósea.

La PTH aumenta la resorción ósea, la reabsorción tubular renal de calcio y su absorción intestinal estimulando la síntesis renal de vitamina D; por lo tanto, aumenta la calcemia. Su secreción aumenta cuando desciende la calcemia y disminuye cuando ésta aumenta. La vitamina D se transforma en el hígado en 25-hidroxicalciferol o calcifediol. A continuación, en el riñón, experimenta una segunda hidroxilación, convirtiéndose en 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), considerada la forma activa de la vitamina D. Produce un aumento en la absorción intestinal de calcio, un incremento y, en el riñón, favorece la reabsorción de calcio y fósforo.

En respuesta a la administración subcutánea de PTH, la calcemia aumenta de forma gradual, hasta alcanzar un máximo al cabo de 6-8 horas, regresando al nivel basal a las 24 horas.

La hormona paratiroidea es un péptido de cadena única constituido por 84 aminoácidos (PTH-1-84, 9500 Da); en la circulación hepática y renal sufre una fragmentación provocada por *proteasas*, dando lugar a fragmentos que contienen la región aminoterminal (PTH 1-34, que corresponde a la **teriparátida**, comercializada en España como *Forsteo*®), la región media (PTH 44-48), o la región carboxilo terminal (PTH 53-84). Por lo tanto, en la circulación existe una mezcla de fragmentos de la PTH originados de la PTH intacta (1-84).

Los datos clínicos indican que la PTH es capaz de reducir en un 61% el riesgo sufrir fracturas óseas vertebrales por parte de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, en un periodo de 18 meses. Esta

Los datos clínicos indican que la PTH es capaz de reducir en un 61% el riesgo sufrir fracturas óseas vertebrales por parte de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, en un periodo de 18 meses.

reducción parece tanto más relevante cuanto mayor es el riesgo de fractura en las pacientes ($T\text{-score} \geq 3$). En términos de densidad mineral ósea, la hormona paratiroidea es capaz de incrementarla en un 6,5% en ese mismo periodo. Aunque este valor es inferior a los obtenidos con teriparátida¹, los resultados clínicos relativos a la reducción del riesgo de fractura ósea vertebral, son muy similares. Todo ello considerando que los datos proceden de estudios clínicos diferentes y, por tanto, no son directamente comparables.

Sin embargo, no se ha podido demostrar por el momento ningún efecto preventivo frente a fracturas óseas no vertebrales, en especial de cadera. Esta es una limitación ya observada con la teriparátida.

La tolerabilidad de la hormona paratiroidea es aceptable para la mayoría de los pacientes. Aproximadamente, un 7% de los pacientes experimentan una reacción adversa grave. Aunque no han sido directamente comparables, por provenir de estudios clínicos diferentes, en el caso de la teriparátida este porcentaje ha sido descrito en torno a un 17%.

En pacientes con osteoporosis establecida, los bisfosfonatos son los únicos agentes que han demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera y otras fracturas no vertebrales. El efecto preventivo aparece con relativa rapidez, hasta el punto de que hay datos clínicos que avalan una reducción significativa de deformidades vertebrales evidenciadas por radiología al cabo de un año con alendronato y de solo seis meses con risedronato. Por estos motivos, la terapia con este tipo de fármacos se considera de elección en pacientes con baja densidad mineral ósea en la cadera, en pacientes ancianos con osteoporosis u osteopenia, particularmente en aquellos que han padecido ya fracturas.

La hormona paratiroidea es capaz de reducir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no ha podido demostrar un efecto preventivo frente a las fracturas no vertebrales. Por otro lado, no parece presentar ninguna ventaja diferencial sobre otras alternativas para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, y específicamente frente a la teriparátida. Con todo, es un medicamento útil que puede considerarse como una alternativa en aquellas mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que presenten un elevado riesgo de fracturas.

¹ La teriparátida administrada diariamente por vía subcutánea es capaz, en tratamientos de hasta dos años de duración, de incrementar de forma significativa la densidad mineral ósea vertebral, en torno a un 10-12% en relación al placebo, reduciendo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 65-69%.

BIBLIOGRAFÍA

Oxibato sódico

1. Anónimo. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep*. 2002; 25(1): 42-9.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Xyrem. EMEA/H/C/593. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 20 de octubre de 2006).
3. Thorpy MJ. Cataplexy associated with narcolepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2006; 20(1): 43-50.
4. U.S. Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2004; 5(2): 119-23.
5. Vignatelli L, D'Alessandro R, Candelise L. Fármacos antidepresivos para la narcolepsia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. mXyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med*. 2005; 6(5): 415-21.

Rotigotina

1. Babic T, Boothmann B, Polivka J, Rektor I, Boroojerdi B, Hack HJ, Randerath O. Rotigotine transdermal patch enables rapid titration to effective doses in advanced-stage idiopathic Parkinson disease: subanalysis of a parallel group, open-label, dose-escalation study. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(4): 238-42.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Neupro. EMEA/H/C/626. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 8 de enero de 2007).
3. Priano L, Gasco MR, Mauro A. Transdermal treatment options for neurological disorders: impact on the elderly. *Drugs Aging*. 2006; 23(5): 357-75.
4. Reynolds NA, Wellington K, Easthope SE. Rotigotine: in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2005; 19(11): 973-81. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2003; 60(12): 1721-8.

5. Zareba G. Rotigotine: a novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc)*. 2006; 42(1): 21-8.

Palifermina

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Kevivance. EMEA/H/C/609. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 20 de octubre de 2006).
2. Keefe D, Lees J, Horvath N. Palifermin for oral mucositis in the high-dose chemotherapy and stem cell transplant setting: the Royal Adelaide Hospital Cancer Centre experience. *Support Care Cancer*. 2006; 14(6): 580-2.
3. Radtke ML, Kolesar JM. Palifermin (Kevivance) for the treatment of oral mucositis in patients with hematologic malignancies requiring hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract*. 2005; 11(3): 121-5.
4. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004; 351(25): 2590-8.
5. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006; 12(3): 229-41.
6. Siddiqui MA, Wellington K. Palifermin: in myelotoxic therapy-induced oral mucositis. *Drugs*. 2005; 65(15): 2139-46.

Daptomicina

1. Alder JD. Daptomycin: a new drug class for the treatment of Gram-positive infections. *Drugs Today (Barc)*. 2005; 41(2): 81-90.
2. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12): 1673-81.
3. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Cubicin. EMEA/H/C/637. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 20 de octubre de 2006).
4. Sader HS, Fritsche TR, Streit JM, Jones RN. Daptomycin in vitro activity tested against Gram-positive strains collected from European and Latin American medical centers in 2003. *J Clin Microbiol*. 2005; 17(5): 477-83.
5. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(3): 283-8.

Tigeciclina

1. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(11): 4658-66.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Tygacil. EMEA/H/C/644. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 20 de octubre de 2006).
3. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs*. 2005; 65(18): 2623-35.
4. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, et al; 301 Study Group. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections *BMC Infect Dis*. 2005; 5:88.
5. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis*. 2005; 9(5): 251-61.
6. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(4): 518-24.
7. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycolcylcine antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4(1): 9-25.

Hormona Paratiroidea

1. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, Palermo L, Black DM. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4): 1370-5.
2. Close P, Neuprez A, Reginster JY. Developments in the pharmacotherapeutic management of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(12): 1603-15.
3. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Preotact. EMEA/H/C/659. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 4 de diciembre de 2006).
4. Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(2 Suppl): S12-23.

Bloqueantes alfa-1 adrenérgicos y síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS)

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 bloqueantes alfa-1 adrenérgicos (tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina) en relación a su uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas mediante facoemulsificación. Este grupo de fármacos tiene como indicación principal el tratamiento de los síntomas asociados a la hiperplasia benigna de próstata, y doxazosina, prazosina y terazosina además están indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Durante la cirugía de cataratas, en algunos pacientes que están en tratamiento o han sido tratados previamente con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, se ha observado un síndrome quirúrgico denominado "Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (Intraoperative Floppy Iris Syndrome: IFIS)". Las consecuencias principales de la presentación de IFIS son complicaciones de la cirugía y posible compromiso de la mejora visual obtenida con la misma.

El IFIS está compuesto por tres síntomas que se presentan durante la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación:

- Iris flácido que se ondula en respuesta a las corrientes de irrigación intraoperatorias
- Miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación preoperatoria con fármacos mi-driáticos de uso común
- Potencial prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación

Según el estudio de Chang y colaboradores⁽¹⁾, este síndrome se presenta en el 63-100% de los pacientes en tratamiento actual con tamsulosina, identificándose algún paciente en tratamiento pasado con dicho fármaco. Para otros bloqueantes adrenérgicos alfa-1, se han notificado casos aislados de IFIS asociados con el tratamiento actual o previo con estos fármacos.

Estudios en animales han mostrado que estos bloqueantes adrenérgicos alfa-1 afectan al tono de dilatación normal del iris, lo que puede indicar un efecto de clase para este grupo de fármacos. El mecanismo por el cual se podría presentar el IFIS asociado a estos fármacos es el bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos alfa-1, presentes en el músculo dilatador del iris. Su

bloqueo impide la contracción muscular, dando como resultado final miosis⁽²⁾. Tamsulosina presenta mayor selectividad por los receptores alfa-1a que el resto de bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, lo que podría explicar la mayor frecuencia de aparición de IFIS en los pacientes tratados con dicho fármaco.

Respecto a la prevención de la aparición de IFIS durante la cirugía de cataratas, en diversos estudios se apunta que una suspensión del tratamiento 1-2 semanas previas a la cirugía podría ser útil para disminuir estas complicaciones. No obstante, el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento no está aún establecido, ya que se ha observado que algunos pacientes que suspendieron el tratamiento con tamsulosina mucho tiempo antes de la cirugía (semanas, incluso un año), han presentado los síntomas característicos del síndrome.

La reintroducción del tratamiento inmediatamente tras la cirugía no parece conllevar ningún riesgo en relación con dicha intervención⁽²⁾.

En consecuencia, la AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados, considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos (tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina), se recomienda suspender dicho tratamiento al menos 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas. El tratamiento se puede reintroducir inmediatamente tras la cirugía.
- Se recomienda incluir preguntas sobre el tratamiento con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos en el estudio preoperatorio o preanestésico

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

sico del paciente. De esta forma, se tendrá en cuenta el tratamiento actual o previo con estos fármacos en la preparación y realización de la cirugía de cataratas.

- En aquellos pacientes en los que se haya planificado cirugía de cataratas, el inicio del tratamiento con bloqueantes alfa1-adrenérgicos no está recomendado.

Actualmente la AEMPS está procediendo a incorporar esta información en la Ficha Técnica y

Prospecto de las especialidades que contienen tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina. Una vez terminado dicho proceso, podrán consultarse las Fichas Técnicas actualizadas en la página web de la AEMPS (<http://www.agemed.es/>).

Estos principios activos se encuentran autorizados en España con los siguientes nombres comerciales:

Referencias:

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-673.
2. Schwinn DA, Afshari NA. α 1-Adrenergic Receptor Antagonists and the Iris: New Mechanistic Insights into Floppy Iris Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006; 51 (5): 501-512.

Ketorolaco: cambio a medicamento de uso hospitalario

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informar a los profesionales sanitarios sobre las medidas adoptadas en relación con el anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) ketorolaco. Estas medidas se encuadran en el contexto de la reevaluación del balance beneficio/riesgo de los AINE tradicionales (AINE-t), como se informó en la nota informativa 2006/07.

Tomando como base las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS y las del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la AEMPS ha adoptado las siguientes medidas:

- Los medicamentos que contienen ketorolaco por vía sistémica pasan a tener la calificación de Medicamentos de Uso Hospitalario, siendo la fecha efectiva de esta medida el 1 de abril de 2007. A partir de dicha fecha estos medicamentos no estarán disponibles en oficinas de farmacia.
- De forma simultánea, la AEMPS está procediendo a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos.

La reevaluación del balance beneficio/riesgo de

los AINE-t se inició en Europa a raíz del procedimiento llevado a cabo por el CHMP relativo a los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs). A su vez, El CHMP hizo públicas sus conclusiones sobre ketoprofeno, ketorolaco y piroxicam en septiembre de 2006. Las conclusiones de dicha reevaluación fueron recogidas en las Notas informativas [2006/07](#) y [2006/10](#) emitidas por la AEMPS.

En nuestro país, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia había adoptado con anterioridad, en 1994 y en 1998, medidas para minimizar los riesgos gastrointestinales de ketorolaco, que dieron lugar a las actuales restricciones en indicaciones, dosis y duración del tratamiento.

En el año 2005, el CSMH inició un procedimiento de revisión de los AINE con la finalidad de adaptar las condiciones de uso de estos fár-

macos a los datos científicos disponibles en la actualidad. Para ello, el CSMH creó con una Comisión Asesora para la evaluación específica de la seguridad de los AINE.

En relación con la reevaluación del balance beneficio/riesgo de ketorolaco, el CSMH se pronunció en reunión plenaria celebrada el 29 de marzo de 2006. Se resumen a continuación las conclusiones de esta evaluación:

- La evidencia científica actualmente disponible, muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es consistentemente mayor con el uso de ketorolaco que con otros anti-inflamatorios no esteroideos, y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso actualmente autorizadas. Estos estudios se han realizado en condiciones reales de uso del medicamento y algunos en nuestro medio asistencial.
- Actualmente, el uso fuera de las condiciones autorizadas está muy extendido en España, utilizándose fundamentalmente en la comunidad.
- El balance beneficio-riesgo de ketorolaco se considera favorable siempre que se cumplan estrictamente las condiciones de uso autorizadas, en particular las siguientes indicaciones:
 - tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o severo
 - tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico (sólo formas parenterales)
 - *Dosis máxima diaria autorizada:* 90 mg para adultos (60 mg en ancianos)
 - *Duración de tratamiento máxima autorizada:* 2 días para formas parenterales y hasta 7 días para formas orales o tratamientos combinados.

Por ello, el CSMH recomendó a la AEMPS, con el fin de minimizar los riesgos asociados al uso de ketorolaco, la restricción de la dispensación del medicamento al ámbito hospitalario, de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 12 del

Real Decreto 711/2002 que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en España, así como la introducción de los cambios que consecuentemente deben introducirse en la ficha técnica.

En consecuencia, siguiendo estas recomendaciones, la AEMPS ha decidido adoptar las medidas arriba indicadas respecto al uso de ketorolaco en España. Además, la AEMPS desea recordar a los profesionales sanitarios algunas recomendaciones sobre el uso de AINE en general y de ketorolaco en particular:

- Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.
- La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo de cada paciente.
- El uso de ketorolaco debe restringirse estrictamente a sus indicaciones autorizadas.
- El tratamiento con ketorolaco debe iniciarse en el medio hospitalario. La duración máxima del tratamiento con ketorolaco inyectable no debe superar los 2 días. En el caso de pasarse posteriormente a tratamiento oral, la duración total del tratamiento con ketorolaco no podrá superar los 7 días.
- En aquellos pacientes que hayan recibido ketorolaco por vía parenteral y se les pase a tratamiento oral, la dosis diaria total combinada de las dos presentaciones oral y parenteral, no superará los 90 mg en el adulto y los 60 mg en el anciano. Ketorolaco se encuentra autorizado en España bajo los siguientes nombres comerciales: Algikay®, Droal®, Tonum® y Toradol®.

La AEMPS continúa trabajando de forma coordinada con el resto de autoridades sanitarias europeas y especialmente con el CSMH y su Comisión Asesora sobre AINE, con objeto de adecuar las condiciones de uso de los AINE autorizados en España al conocimiento científico actual, de lo cual informará puntualmente.

Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio para resonancia magnética

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relacionados con la administración de contrastes para resonancia magnética (RM) que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave y la aparición de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN).

Los agentes de contraste para RM con gadolinio autorizados en España son los siguientes: gadobenato de dimeglumina (Multihance®), gadobutrol (Gadovist®, Gadograf®), gadodiamida (Omniscan®), gadofosveset (Vasovist®), gadopentetato de dimeglumina (Magnograf®, Magnevist®), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®) y gadoxetato disódico (Primovist®).

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles en relación con la aparición de FSN en pacientes que han recibido este tipo de contrastes. Tomando como base las recomendaciones del PhVWP, la AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras europeas, ha adoptado las siguientes medidas:

- Contrastes para RM con gadodiamida (Omniscan®):
 - Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular-TFG < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a trasplante hepático.
 - En neonatos y en niños de hasta un año de edad, solo debe administrarse tras una cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal.
- Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida:
 - La administración de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/

mn/1,73 m²), solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

La AEMPS ha incorporado esta información de forma urgente en la [ficha técnica](#) y el [prospecto de Omniscan®](#) (gadodiamida) y está actualizando los del resto de contrastes para RM a base de gadolinio.

La FSN, inicialmente conocida como Dermatopatía Fibrosante Nefrogénica (DFN), fue descrita por vez primera en 1997, como una enfermedad idiopática, caracterizada por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, por lo que ésta se engrosa, se vuelve áspera y dura, pudiendo llegar a producirse contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad de articulaciones. Se desarrolla en un periodo de días o semanas. La FSN puede tener afectación sistémica de otros órganos, habiéndose estimado que el 5% de los pacientes tienen una evolución rápida, progresiva y fulminante. La FSN se presenta únicamente en pacientes con insuficiencia renal, fundamentalmente grave.

La asociación entre la administración de contraste para RM a base de gadolinio (gadodiamida) en pacientes con insuficiencia renal como desencadenante de FSN, se identificó en algunos estudios recientemente publicados^{1,2}. Hasta la fecha no se han comunicado casos de FSN en pacientes con función renal normal. También se han identificado como pacientes a riesgo aquellos que han tenido un trasplante hepático^{3,4}.

Hasta el momento se conocen más de 200 casos de FSN en pacientes con insuficiencia renal, asociados a la administración de estos contrastes, la gran mayoría relacionados con la administración de gadodiamida, aunque se han comunicado un número reducido de casos relacionados

con la administración de gadopentato de dimeglumina y de gadoversetamida (este último no comercializado en Europa)^{4,5}.

El mecanismo por el que unos contrastes a base de gadolinio pueden favorecer más que otros la aparición de FSN no se conoce con exactitud, aunque se ha indicado que podría estar relacionado con sus diferentes propiedades físico-químicas, que pueden afectar a la cantidad de gadolinio libre disponible. El depósito de gadolinio libre en los tejidos podría inducir fibrosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave estarían sometidos a un riesgo incrementado de FSN debido a la prolongación del tiempo de eliminación de gadolinio, que se ha estimado de 1,3 horas en voluntarios sanos frente a 34,3 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal⁶.

En consecuencia, la AEMPS desea remarcar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto a la aparición de FSN asociada a la administración de los contrastes para RM a base de gadolinio:

- Se han presentado casos de FSN asociados a este tipo de contrastes, fundamentalmente los que contienen gadodiamida, aunque algunos casos se han notificado en relación con otros quelatos de gadolinio.
- Por estos motivos, no se deben usar contrastes con gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático. Su administración en niños menores de

un año de edad debe de hacerse después de una cuidadosa valoración.

- Para los demás contrastes para RM con gadolinio, deben extremarse las precauciones para la administración en pacientes con insuficiencia renal grave, solo deben administrarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.
- Dado que puede ser difícil que el paciente tenga acceso al prospecto de este tipo de productos, los profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, en particular a aquellos con insuficiencia renal, sobre las precauciones y posibles reacciones adversas, contenidas en el prospecto del producto que se les vaya a administrar (prospecto de Omniscan®), los cuales se pueden obtener en la página web de la AEMPS o a través del laboratorio comercializador.

Se puede consultar información más detallada en:

- el Informe Público de Evaluación aprobado por el PhVWP, así como en un Documento de preguntas y respuestas, disponibles en la página web de la Agencia de Medicamentos Británica⁷.
- página web de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (www.esur.org)
- Página web del Centro Internacional para la Investigación de la Dermopatía Fibrosante Nefrogénica (www.icnfd.org)

REFERENCIAS:

1. Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Apr;21(4):1104-8. Corrección: 2006 Jun;21(6):1745
2. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;17(9):2359-62.
3. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KO, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol*; 2003; 25: 204-09.
4. Maloo M, Abt P, Kashvap R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006; 6: 2212-17.
5. Information on Gadolinium-Containing Contrast Agents. FDA. Center for Drug Evaluation and Research-Drug Information (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm>).
6. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;5:491-502.
7. Public Assessment Report: Increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. (disponible en: www.mhra.gov.uk)

Restricciones de uso y advertencias sobre telitromicina (ketek®)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre las recomendaciones que ha realizado la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través del Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP), relativas a las restricciones de uso de telitromicina. Este principio activo se encuentra autorizado en nuestro país con el nombre comercial Ketek®.

Desde Enero de 2006, el CHMP ha llevado a cabo una revisión de la seguridad y eficacia de telitromicina, estudiando las notificaciones de daño hepático severo en pacientes que estaban en tratamiento con dicho fármaco. Como parte de esta revisión, se han introducido en la ficha técnica de telitromicina varias actualizaciones respecto a su seguridad, reforzándose la advertencia sobre reacciones hepáticas severas y contraindicaciones de su uso en pacientes con historia previa de alteraciones hepáticas.

Recientemente, en su reunión de marzo de 2007, el CHMP concluyó que la eficacia de telitromicina está demostrada en sus indicaciones aprobadas. No obstante, su uso está asociado con un mayor riesgo de ciertos efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. Entre estos se incluye empeoramiento de la miastenia gravis (empeoramiento que podría amenazar la vida del paciente), pérdida transitoria de la conciencia y alteraciones temporales de la visión. Raramente se han notificado problemas hepáticos severos, sin presentarse con mayor frecuencia que la observada para otros antibióticos.

Por ello, las medidas adoptadas respecto a las condiciones de uso de telitromicina, tomando como base la revisión y recomendaciones del CHMP, han sido las siguientes:

- Se restringe el uso de telitromicina en tres de sus cuatro indicaciones autorizadas. En bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, telitromicina solo debe utilizarse para infec-

ciones causadas por cepas bacterianas para las que se sospecha o se ha probado que sean resistentes a antibióticos macrólidos o beta-lactámicos, o para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos.

- No se introducen restricciones para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.
- Contraindicación de telitromicina en pacientes diagnosticados de miastenia gravis.
- Se refuerzan las advertencias sobre pérdida de conciencia transitoria y efectos sobre la visión en la información del producto.

El CHMP ha concluido que los beneficios de telitromicina continúan superando los riesgos en el tratamiento de bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, si se utilizan en concordancia con las actualizaciones de la información del producto. Se recomienda tener en cuenta a la hora de la prescripción las guías oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos y la prevalencia local de resistencias.

Puede consultarse la nota de prensa de la EMA del 30 de marzo de 2007, junto con otra información sobre su trabajo al respecto, a través de la página web de la EMA. Asimismo, se está procediendo a la incorporación de esta información a la ficha técnica y prospecto del producto. Dicha información se podrá consultar a través de la página web de la EMA o de la AEMPS.

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

Un caso de malaria "real"

Aurora Madrid Rodríguez, Javier Pérez-Frías

Decía D. José de Letamendi¹ (médico, 1828-1897): El que medicina sólo sabe, ni medicina sabe.

ANTECEDENTES PERSONALES

Invierno del 1500; palacio de Ten Walle en Gante (Bélgica): Durante la celebración de un baile la archiduquesa Juana - Juana de Castilla, hija de los Reyes Católicos - sintió los primeros dolores de parto. Estaba casada con el archiduque Felipe de Austria, Gobernador de los Países Bajos y primogénito del emperador Maximiliano I y de María de Borgoña. A las tres y media de la madrugada² del lunes al martes del 25 de febrero, San Matías, dio a luz al segundo de sus hijos que recibió el nombre de Carlos y que habría de ser heredero de las coronas de Castilla y Aragón, de las Casas de Austria y Borgoña y titular del Sacro Imperio Romano Germánico³.

Carlos heredó de los Habsburgo el prominente labio inferior⁴ y de la Casa de Borgoña⁵ el prognatismo del maxilar, problemas que le impedían cerrar adecuadamente la boca, rasgo que se cuidaron muy bien de no exagerar sus numerosos retratistas.

Tras la muerte de Felipe *el Hermoso* (Burgos-1506), Margarita de Austria fue nombrada por su padre el Emperador Gobernadora de los Países Bajos y fue ella la que escogió al deán de Lovaina, Adriano de Utrecht, futuro Papa Adriano VI, como tutor de Carlos. Luís de Vaca fue encargado, con escaso éxito, de enseñarle castellano. Años después, solo hablaba francés, desconocía el flamenco, chapurreaba el castellano e ignoraba el latín, aunque fue aprendiéndolos más adelante. Erasmo de Roterdan también influyó en Carlos desde pequeño y luego sería su consejero, aunque sus consejos sobre "huir de las guerras como del fuego" nunca fueron tomados en cuenta.

Medio Social

España y Portugal van consolidando sus imperios de ultramar. Francia e Inglaterra superan la *Guerra de los Cien Años*. Las nacionalidades in-

glesa, francesa, española y portuguesa se aglutinan, respectivamente, en las dinastías Tudor, Valois, Trastámara y Avis. En Italia florecen las cortes renacentistas, así como la Roma de los papas y la Venecia de los mercaderes.

Recordemos algunos de los grandes problemas, tanto de la sociedad del siglo XV, como de la del XVI⁶. En primer lugar la lucha contra las grandes distancias ya que, como máximo, un correo real recorría unos cien kilómetros al día. También la casi nula defensa frente a las numerosas enfermedades, en particular contra la peste que hacía estragos en las ciudades. Y dos temas que tardarían siglos en resolverse: el hambre y la mortalidad infantil.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Juan el heredero de los Reyes Católicos había fallecido en 1497 e Isabel, siguiente en los derechos de sucesión, en el año 1500: poco después también fallecía su hijo Miguel cuando ya había sido reconocido como príncipe heredero por las Cortes de Castilla. Los Reyes Católicos, ante esa situación, reclaman la presencia en España de Juana como heredera de los reinos españoles. Felipe se hartó pronto de la severa corte castellana y regresó a Flandes y allí le siguió de nuevo Juana en 1504, pese a la fuerte oposición de sus padres a que dejase el reino. Probablemente estos disgustos aceleraron la muerte de Isabel la Católica que fallece el 26 de noviembre de 1504 en Medina del Campo, dejando como regente de Castilla a su marido hasta la mayoría de edad de su nieto Carlos y obligando al regreso de la pareja.

Aquel año las malas cosechas y la propagación de la peste sumieron a la población castellana en una grave situación de hambre y mortandad. La corte se trasladó a Burgos y, allí, tras una rápida y violenta enfermedad

Aurora Madrid Rodríguez, Javier Pérez-Frías

Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Servicio de Pediatría, Hospital Regional Universitario Carlos Haya -Hospital Materno-Infantil-.

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

– probablemente neumonía - muere Felipe *el Hermoso*. Se pensó que había sido envenenado por orden de su suegro, pero la opinión más extendida fue que se vio contagiado por la epidemia de peste que venía extendiéndose por España desde 1502. Su cuerpo fue embalsamado y su corazón enviado a Flandes en una caja de oro; Doña Juana enloquece definitivamente e inicia un largo y fúnebre peregrinaje por tierras de Castilla sin separarse en ningún instante del féretro que contenía los restos mortales de su esposo.

Infancia y adolescencia

Carlos fue educado por Adriano de Utrecht, futuro papa Adriano VI, y Guillermo de Croy. Al cumplir los seis años se trasladara junto con algunas de sus hermanas⁷ a la corte de su tía Margarita en Malinas ya que ésta era regente de los Países Bajos, hasta que el futuro emperador fue nombrado Gobernador de los mismos en 1514. A la muerte de Fernando el Católico, en enero de 1516, fue proclamado rey de Castilla y Aragón.

El 12 de enero de 1519, murió el Emperador Maximiliano I. Para Carlos y su equipo flamenco se convirtió en objetivo prioritario hacerse con la sucesión del Imperio y, en cuanto a su devenir personal se vio en la necesidad de buscar esposa. La elegida fue Isabel de Portugal y la boda se realizó en Sevilla el 10 de Marzo de 1526.

Madurez

El poder imperial se consolidaba en Italia y el 5 de noviembre de 1529, firmada la paz con el Papa, Carlos hace su entrada triunfal en Bolonia escoltado por tres mil soldados de los tercios españoles. La coronación del Emperador queda fijada para el 24 de febrero siguiente, aniversario de su nacimiento.⁸

En 1539 - *annus horribilis* para Carlos - en el que había muerto Isabel de Portugal, Carlos tuvo que enfrentarse a la rebelión de Gante, su ciudad natal. Carlos, antes de abandonar España, había nombrado regente a su hijo Felipe, bajo la supervisión del cardenal Tavera y de Francisco de los Cobos, pues el príncipe solo contaba con 13 años de edad.

Tras unos años más tranquilos, las principales campañas se produjeron contra los protestantes en el Danubio. La habilidad de las tropas imperiales se puso de manifiesto una vez más y en Mühlberg se alcanzó la victoria final. Con esta

victoria, Carlos V, llegó al momento cumbre de su poderío sobre Europa. Carlos había cumplido 47 años y su salud se deterioraba día a día de forma irremisible.

Su delicado estado físico y anímico - padecía fuertes depresiones que hacían sospechar a algunos que existían vestigios de la enfermedad de su madre, todavía viva en Tordesillas - le hizo comenzar a plantearse la transmisión de poderes a su hijo. Si él se había hecho cargo de un Imperio a los dieciocho años ¿qué podía impedir que el príncipe lo hiciera al cumplir los veinte?.

Carlos concierta, en 1553, la boda de Felipe con María Tudor, con lo que establece una fuerte alianza que compensó en occidente lo que no se consiguió en Alemania y en esta favorable situación es cuando decide su retirada del mundo.⁹

Declive

La abdicación del Emperador fue grandiosa. Tuvo lugar, el 25 de octubre de 1555, en el mismo marco en el que cuarenta años atrás se había producido su nombramiento como soberano de los Países Bajos. Un año después los abandona partiendo de Gante acompañado de sus hermanas María y Leonor. El 28 de septiembre la flota llegó a Laredo y el 22 de febrero del siguiente año se efectuó su entrada en Yuste, último viaje del inquieto Carlos I de España y V del Sacro Imperio Romano Germánico.

Recluido en Yuste, en las modestas dependencias que se habían habilitado para el ilustre huésped, se dedicó a oír misas, a la lectura, a su afición por los relojes y a sus copiosas comidas. Durante meses, a Yuste acudieron muchos personajes de la corte en busca de consejos e influencias.

A finales de Agosto de 1558 sufrió, tras la comida, un primer acceso febril seguido de escalofríos del que se recuperó a los pocos días para volver a recaer cíclicamente debilitándose el emperador sin que hubiese remisión del cuadro hasta su muerte, acaecida la madrugada del 21 de Septiembre de 1558, San Mateo.¹⁰

El Emperador, según su expreso deseo fue enterrado bajo el altar mayor de la iglesia del Monasterio. Los restos de Carlos V y de Isabel de Portugal fueron trasladados, años más tarde, por Felipe II, al Monasterio del Escorial; cumpliendo así el deseo de ambos de reposar juntos en la eternidad.

EVALUACIÓN DE LOS PROBLEMAS DE SALUD

El prognatismo -fruto de una marcada herencia- acompañó al emperador Carlos V durante toda su vida. Crisis epilépticas infantiles - tal vez convulsiones febriles -, hipertrofia adenoidea en la infancia, ataques esporádicos de asma y de migraña, además de numerosas crisis de gota, fueron sus principales dolencias¹¹.

En cualquier caso, su patología comienza ya en el momento de su nacimiento, es conocido que su madre, en avanzado estado de gestación estaba en una fiesta cuando comenzó a sentir molestias que atribuyó a patología abdominal dando por tanto a luz en un excusado. Sin duda se trató de un parto muy precipitado, fruto de una dilatación intempestiva, y, por supuesto escasamente higiénico, incluso para la época.

Vivió casi siempre siendo un niño solitario, pues recibió escasa atención de sus padres que en 1503 viajaron a España donde nació su hermano Fernando, y aunque tuvo más hermanos (Felipe y Juan, muertos prematuramente) y varias hermanas (Leonor, Isabel, María y Catalina) no tuvo lo que puede describirse como un ambiente familiar, lo que influyó y tal vez condicionó su posterior comportamiento.

Nació con un mentón prominente debido al marcado prognatismo que le impedía cerrar la boca completamente y condicionó ulteriormente maloclusión dental con mordida anterior, que dificultó una correcta masticación toda su vida; además de dificultades para el habla (pronunciaba mal la c y la z).

En su infancia fue el típico adenoideo, tal y como se aprecia en uno de los cuadros de Strigel, en el Museo de Viena¹² y en un busto con clara facies adenoidea realizado a sus aproximadamente quince años y que se conserva en Gante.

Hasta los 28 años disfrutó de buena salud, tan sólo había padecido crisis epilépticas infantiles, adenoides y ataques esporádicos de asma. A partir de esa edad su salud comienza a deteriorarse y padece numerosos ataques migrañosos.

Padeció frecuentes ataques de gota. Uno de los mejor documentados ocurrió en la batalla de Nördlingen (1546). En 1548 sufre una nueva crisis gotosa aguda y los galenos reales le aconsejan una estricta dieta, lo que provoca las iras del rey. En diciembre de ese año sufre otro ataque y, según las crónicas, los dolores eran tan marcados que sus gritos se oían en todo pala-

cio. Durante algunos meses precisa de un bastón para andar.

Sabemos que viajó en litera a Muhlberg, ya que no podía soportar cabalgar debido a las hemorroides.

Siempre fue glotón. A pesar de los consejos de sus médicos disfrutó de comidas pantagruélicas, lo que unido a la dificultad para una correcta masticación, le generó problemas de dispepsia¹³.

La gota y la diabetes que eran sus históricos males se agudizaron en Yuste, pero su muerte fue causada, al parecer, por la fiebre palúdica contraída por picaduras de los mosquitos que abundaban, por aquel entonces, en la Vera cereña.

DISCUSIÓN

La malaria ha sido y sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más letales en la historia de la humanidad. Algunos expertos han señalado que a lo largo de los siglos se ha cobrado más víctimas que todas las grandes epidemias juntas, y todavía hoy constituye uno de los mayores problemas sanitarios del planeta, causando cada año la muerte de más de un millón de personas.

El nombre de malaria procede de la Italia de la época moderna: *malaria* quiere decir mal aire. Históricamente Italia ha sido una zona muy castigada por la plaga, tanto que para los otros países del mundo occidental la malaria pasó a llamarse simplemente la enfermedad italiana. La enfermedad recibe también, el nombre de paludismo que deriva del latín *palus, paludis*, en castellano pantano.

La historia muestra que la malaria era una enfermedad habitual en gran parte de Europa hasta finales del siglo XIX. En la Edad Media, las temperaturas en Europa fueron superiores a las actuales, pero en el siglo XVI, una intensa fase de frío prevaleció en el periodo de tiempo que pasó a denominarse "Pequeña Edad del Hielo". En Europa durante ese periodo, la malaria, era conocida entonces como "escalofrío" (ague). La enfermedad fue descrita al detalle por médicos prominentes como William Harvey y Thomas Sydenham y también aparecen referencias de muchos autores contemporáneos, incluidos Shakespeare y Defoe. Fue en los alrededores del pantano de Essex, cerca de Londres, a finales del siglo

XVII cuando comenzó a utilizarse la corteza del quino- *Cinchona* sp: *C. calisaya*, *C. ledgeriana*, *C. officianalis* y *C. succirubra*, planta originaria de los Andes y nombrada así por Linneus en honor de la condesa Ana de Chinchon, virreina del Perú, a quién se administró como febrífugo - y traída por los españoles el

siglo anterior, para tratar la enfermedad, cuyo alcaloide esencial, la quinina, se utiliza todavía en la actualidad. La malaria continuó siendo un problema en Europa hasta bien entrado el siglo XX. Su declive tras la II Guerra Mundial llegó con el uso del insecticida DDT que eliminó el vector (*Anopheles*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Letamendi J. Discurso sobre la naturaleza y el origen del hombre. Madrid. 1867
2. López de Gomara F. Anales del Emperador Carlos V. (Ms. 1751. Papeles tocantes al emperador Carlos 5º, fol. 1-42). Biblioteca Nacional. Madrid.
3. Blockmans W. Carlos V : La utopía del imperio . Madrid. Alianza Editorial. 2000.
4. Maximiliano I. 1519. Alberto Durero. 1471-1528. Kunsthistorisches Museum. Viena.
5. María de Borgoña. 1490. Michael Pacher. 1435-1498. Collezione Kisters, Kreuzlingen.
6. Fernández Álvarez M. La sociedad española del Renacimiento. Madrid. Espasa C. 1974
7. De Arteaga A. La vida privada del emperador. Barcelona. Círculo. 1999.
8. Fernández Álvarez, M. Carlos V, el César y el Hombre. Madrid. Espasa F. 1999.
9. Braudel F. Carlos V y Felipe II. Madrid. Alianza Eds. 1999.
10. Tellechea JI. Así murió el emperador: La última jornada de Carlos V (Yuste, 21 septiembre 1558). Salamanca. Universidad Pontificia. 1995.
11. Gargantilla P. Carlos V: Un emperador enfermo. I Congreso Iberoamericano Transfronterizo de Medicina de Urgencias y Emergencias. Cáceres. 2000..
12. Emperor Maximilian I with his Family. 1516. Bernhard Strigel. (c. 1460-1528). Viena
13. García-Simón A. El ocaso del Emperador: Carlos V en Yuste. Madrid. Nerea. 1995.



“Dos cosas son infinitas: el universo y la estupidez humana; y yo no estoy seguro sobre el universo.

(EINSTEIN)

Cambio precoz de antibióticos intravenosos a orales en neumonía grave

Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME y col.

Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. BMJ 2006; 333: 1193-7

En algunos estudios previos se ha demostrado que la transición precoz del tratamiento antibiótico intravenoso a oral es segura y eficaz en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad leve o moderada, pero no hay estudios aleatorizados en pacientes con neumonía grave.

La neumonía adquirida en la comunidad es una infección frecuente y potencialmente mortal que supone unos importantes gastos sanitarios. Aunque algunos pacientes se pueden manejar a nivel extrahospitalario, una gran proporción de ellos son ingresados y durante los primeros días reciben antibióticos intravenosos para asegurar que se alcanzan concentraciones suficientes en el lugar de la infección. Tradicionalmente, el tratamiento intravenoso se continúa hasta que se consigue la curación del paciente y es uno de los principales factores que influyen en la duración del ingreso hospitalario. El cambio precoz del tratamiento antibiótico intravenoso a oral puede permitir que se dé de alta más pronto al paciente y se reduzcan los costes hospitalarios, pero muchos profesionales no se atreven a aplicarlo porque podría tener el inconveniente de aumentar el fracaso del tratamiento, los reingresos y la mortalidad.

En algunos estudios previos se ha demostrado que la transición precoz del tratamiento antibiótico intravenoso a oral es segura y eficaz en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad leve o moderada, pero no hay estudios aleatorizados en pacientes con neumonía grave, en los que puede existir más miedo a confiar en el tratamiento oral. Por este motivo, los autores se plantearon hacer este ensayo clínico aleatorizado y abierto en 7 centros de Holanda. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron por neumonía adquirida en la comunidad y cumplían los criterios de neumonía grave de la American Thoracic Society. Se excluyeron los pacientes que precisaban ventilación mecánica o que tenían fibrosis quística, inmunodepresión grave, una esperanza de vida inferior a 1 mes por otras enfermedades acompañantes, o alteraciones funcionales del tracto

digestivo que pudiesen alterar la absorción de fármacos.

A todos los pacientes se les administró el tratamiento inicial por vía intravenosa con los antibióticos que el médico responsable considerase más adecuados, que, de acuerdo a las recomendaciones holandesas, fue amoxicilina con o sin ácido clavulánico en el 58% de los casos, cefalosporinas en el 20% y uno de estos con un macrólido asociado en el 13%. Aquellos que estaban estables a los 3 días se asignaron de forma aleatoria a continuar tratamiento intravenoso hasta completar 7 días o cambiar a antibióticos orales ese día y continuar hasta 10 días. Se consideraba que un paciente estaba estable si cumplía los siguientes criterios: frecuencia respiratoria <25 rpm, saturación de oxígeno >90% o presión arterial de oxígeno >55 mmHg, hemodinámicamente estable, disminución de la temperatura >1°C si previamente tenía fiebre, ausencia de confusión mental y capacidad para tomar la medicación oral. El tratamiento posterior se dejó a elección del médico y los pacientes fueron seguidos hasta 28 días para evaluar la evolución. Los criterios para dar de alta al paciente eran: temperatura <37.8°C, saturación de oxígeno >92%, frecuencia cardiaca <100 lpm, frecuencia respiratoria <25 rpm, ausencia de confusión mental y capacidad para tomar la medicación oral. No obstante, el médico responsable del paciente decidió el momento de alta cuando le parecía más adecuado.

Se calculó un tamaño muestral de 500 pacientes para poder encontrar diferencias del 10% entre los dos tratamientos. No obstante, por dificultades de reclutamiento solo se incluyeron 302 y 265 cumplieron con los requisitos del estudio. A pesar de esto, el estudio parece tener

*Francisco Abad Santos y
Jesús Novalbos Reina
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*

Este estudio demuestra que los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave pueden recibir medicación oral en cuanto se encuentren estables sin que se vea perjudicada su evolución clínica.

poder estadístico suficiente para detectar diferencias clínicamente relevantes.

En el 49% de los casos se identificó el germen causal, siendo el más frecuente el neumococo (25% de los pacientes) seguido de los microorganismos atípicos (11%). En el grupo de cambio precoz, el día 3 se pudo pasar la medicación a vía oral en el 81% de los casos. En el grupo control, hubo 5 pacientes que no recibieron tratamiento intravenoso durante 7 días porque se interrumpió por problemas con el acceso venoso. La duración total del tratamiento antibiótico (intravenoso más oral) fue similar en los grupos: 10.1 días en el grupo de intervención y 9.3 en el grupo control.

El porcentaje de pacientes que alcanzó la curación clínica fue similar en los dos grupos: 83% en el grupo de intervención frente a 85% en el grupo control (ver tabla 1). Se consideró un fracaso del tratamiento si el paciente moría o seguía ingresado el día 28 o presentaba un deterioro clínico definido como aumento de la temperatura después de una mejoría inicial, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de volver a administrar tratamiento intravenoso o reingreso después del alta. El porcentaje de fracaso del tratamiento fue similar en los dos grupos (15% en el grupo control y 17% en el grupo de cambio precoz, no significativo). Solo fue necesaria la reinstauración del tratamiento intravenoso en 3 pacientes (2%) de aquellos que se habían cambiado a medicación oral.

Como era de esperar, en el grupo de cambio precoz se encontró una menor duración del tratamiento intravenoso: una reducción de 3.6 días

con un intervalo de confianza del 95% de 2.8 a 3.9. Además, la duración del ingreso hospitalario también fue más corta en el grupo de intervención: se acortó el ingreso una media de 1.9 días, con un intervalo de confianza de 0.6 a 3.2 días. Estas diferencias son pequeñas porque muchos pacientes que tenían criterios para ser dados de alta no fueron dados de alta inmediatamente, principalmente porque no se habían resuelto los síntomas o los pacientes presentaban comorbilidades.

En definitiva, este estudio demuestra que los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave pueden recibir medicación oral en cuanto se encuentren estables sin que se vea perjudicada su evolución clínica. Aquí se fija en 3 días el momento para cambiar la medicación de intravenosa a oral, pero posiblemente algunos pacientes cumplan los criterios antes de esa fecha. Este cambio precoz a medicación oral puede tener una repercusión importante en el gasto sanitario porque acorta la duración del ingreso unos 2 días y reduce el coste farmacológico porque los fármacos orales suelen ser mucho más baratos que los intravenosos. Además, la administración de antibióticos intravenosos puede tener otras complicaciones asociadas al acceso venoso (flebitis, inmovilidad), que empeoran la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, no prolonguemos innecesariamente el tratamiento intravenoso en nuestros pacientes. Un seguimiento diario de la evolución de los pacientes nos ayudará a elegir el momento adecuado para pasar la medicación a vía oral y el momento adecuado para darle el alta.

Tabla 1 | Resultados de un ensayo clínico que compara el cambio precoz del tratamiento intravenoso a oral en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave. Análisis por intención de tratar.

Variable	Tratamiento iv 7 días (n=133)	Tratamiento iv 3 días seguido de oral (n=132)
Fracaso del tratamiento	20 (15%)	22 (17%)
Sigue ingresado el día 28	9 (7%)	6 (5%)
Empeoramiento clínico	8 (6%)	6 (5%)
Muerte a los 28 días	8 (6%)	5 (4%)
Curación clínica	113 (85%)	110 (83%)
Duración del tratamiento intravenoso*	7.0 ± 2.0 días	3.6 ± 1.5 días
Duración del ingreso hospitalario*	11.5 ± 4.9 días	9.6 ± 5.0 días

* p < 0.05, media ± desviación estándar

Coordinado por Antonio G. García



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 de AFT. En cuestión de lenguaje, casi todo es opinable. Pero huyamos del anglicismo innecesario.

“Abreviaturas, siglas y acrónimos”

La sección que denominamos “abreviaturas frecuentemente usadas” me creaba la duda de si los términos abreviatura, sigla y acrónimo son equivalentes. Por ello he acudido al Diccionario de la Real Academia Española (DRAE). Por cierto ¿es el DRAE o el D.R.A.E.?

El DRAE dice que abreviatura es un “tipo de abreviación que consiste en la representación gráfica reducida de una palabra mediante la supresión de letras finales o centrales, y que suele cerrarse con punto.” Ofrece los ejemplos siguientes: afmo. Por afectísimo, D. por don, o SS.MM. por sus majestades. Este último ejemplo remeda a EE.CC por ensayos clínicos. ¿Pero es g, por gramo, una abreviatura? Y AEMPS por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ¿es una abreviatura? ¿escribimos AEMPS o A.E.M.P.S.? Yo prefiero AEMPS; es más sencillo y fácil de escribir: se ahorra uno cinco puntos.

El DRAE define la palabra acrónimo como un “tipo de sigla que se pronuncia como una palabra”, y da el ejemplo de ovni (objeto volador no identificado). También la define como “un vocablo formado por la unión de elementos de dos o más palabras, constituido por el principio de la primera y el final de la última” y da los siguientes

ejemplos: ofimática (oficina informática), sonar (“sound navigation and ranking”), Banesto (Banco Español de Crédito). ¿Es la FDA (“Food and Drug Administration”) un acrónimo? Parece que sí se adapta a las definiciones aunque, en español, FDA no pueda pronunciarse como una palabra (caso de ovni) sino que al no existir vocales intermedias, hay que deletrearla, efede-a. Para que FDA fuera un acrónimo, según el DRAE, habría que escribir EFEDEA. No es fácil ¿verdad?

Las definiciones de sigla parecen más laxas: “palabra formada por el conjunto de letras iniciales de una expresión compleja”, como ONU por Organización de Naciones Unidas, ovni por objeto volante no identificado, IPC por Índice de Precios al Consumo. Cualquier signo que sirve para ahorrar letras o espacio en la escritura.

O sea, que ovni es un acrónimo y una sigla. Es decir, que quizás todas las abreviaturas y acrónimos que recogemos en esta sección son siglas. No acabo de aclararme y, por ello, daremos a esta lista el nuevo nombre de “Abreviaturas, siglas y acrónimos”. A no ser que algún lector nos explique que esta sección debe llamarse de otra manera.

Correspondencia:

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

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)
- **Bradiginina** (bradiquinina)
- **Citocina** (citoquina, citokina)
- **Cribado** (screening)
- **Derivación** (by-pass)
- **Diana terapéutica o blanco terapéutico** (target terapéutico)
- **Disminución regulada** (down-regulation)
- **Eficacia** Beneficio en condiciones ideales. Ensayo Clínico hasta fase III
- **Efectividad** Beneficio en condiciones reales. Ensayo Clínico hasta fase III (uso clínico)
- **Eficiencia** Beneficio por unidad de recurso consumido. (costo-eficiencia) Ensayo Clínico hasta fase III
- **Fármaco** (droga)
- **Interleucina** (interleuquina, interleukina)
- **Investigación extramuros** (outsourcing)
- **Linfocina** (linfoquina, linfokina)
- **Nifedipino** (nifedipina)
- **Proteína cinasa** (proteín quinasa, protein kinase)
- **Tolerabilidad** (tolerancia)

Abreviaturas frecuentemente usadas

- **AEMPS**: Agencia Española de Medicamento y productos Sanitarios
- **BPL**: Buenas Prácticas de Laboratorio
- **b.i.d.**: Dos veces al día
- **cm³**: Centímetro cúbico ó mililitro
- **d**: día
- **DCI**: Denominación Común Internacional
- **EC**: Envase clínico
- **EFG**: Especialidad Farmacéutica Genética
- **EFP**: Especialidad Farmacéutica Publicitaria (no dispensable)
- **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
- **mM**: solución milimolar
- **mg**: miligramo
- **mm**: milímetro
- **min**: minuto
- **%**: por cien
- **‰**: por mil
- **s**: segundo
- **s.c.**: subcutáneo
- **t.i.d.**: Tres veces al día
- **U**: Unidades
- **UI**: Unidades Internacionales
- **µg**: microgramo
- **µM**: solución micromolar

SOBRECARGA DE HIERRO: UN NUEVO MECANISMO DE REGULACIÓN DE SU CAPTACIÓN PROMETE NUEVAS APLICACIONES FARMACOLÓGICAS

El hierro es un elemento esencial en las reacciones redox de los procesos metabólicos de las células eucariotas. Su intervención en la síntesis de ARN y ADN, en la transferencia de electrones que ocurre en la cadena respiratoria de la mitocondria, el ciclo de Krebs, el metabolismo del oxígeno o la respuesta inmune son ejemplo de su importancia en la fisiología celular. Precisamente en lo que atañe a la fisiología, se da la peculiaridad de que no existe una ruta excretora para el hierro. Su homeostasia se consigue mediante la regulación de su absorción. El organismo incorpora hierro a través de la dieta mediante un mecanismo que involucra su absorción a nivel intestinal y lo elimina por diversas vías como el recambio de células epiteliales del intestino, piel, sudor, heces (en parte procedente de la bilis), orina y, en el caso de las mujeres, sangrado menstrual.

Un desequilibrio en la regulación de los niveles de hierro conlleva la aparición de diversos cuadros clínicos. Si la cantidad de hierro es anormalmente baja (anemias) se dan síntomas como el cansancio, cierta dificultad para respirar, dolor de cabeza, irritabilidad, una pérdida de peso o incluso vértigo. Se suelen distinguir dos tipos de exceso o sobrecarga de hierro; una primaria que es hereditaria, llamada hemocromatosis, producida por un defecto en un gen (HFE) que reside en el cromosoma 6. Este gen codifica una proteína que interfiere con el receptor de transferrina, la proteína que transporta el hierro por la sangre.

La sobrecarga de hierro secundaria puede sobrevenir por diversas causas, por ejemplo un exceso de hierro en la dieta, o las transfusiones de sangre repetidas que son necesarias en enfermedades como la talasemia mayor, mielodisplasias, o trasplantes de médula ósea; cuando los eritrocitos de la sangre transfundida envejecen y son destruidos, el hierro ligado a los grupos hemo es cedido a la transferrina de la sangre que lo distribuye por todo el cuerpo, donde va acumulándose en diversos órganos, particularmente en el hígado, pudiendo llegar a ocasionar consecuencias fatales. También se acumula en el corazón, produciendo cardiomiopatías y angina sin alteraciones en las arterias coronarias. Los trastornos endocrinos, asociados al páncreas, la glándula pituitaria o la tiroides también son consecuencia común de la sobrecarga de hierro.

El tratamiento para esta sobrecarga consiste en la aplicación de flebotomías o bien el empleo de sustancias quelantes o complejantes, la más usada es la infusión intravenosa o subcutánea de desferrioxamina, un potente quelante de hierro. Estos tratamientos no siempre funcionan y tiene efectos indeseados como por ejemplo reacciones adversas a la desferrioxamina, o la incomodidad de la infusión intravenosa continuada.

En un artículo de reciente publicación en la revista *Nature Medicine* (Ludwiczek y col., *Ca²⁺ channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1*. Publicado en www.Nature.com el 11 de Febrero de 2007) los autores proponen modular farmacológicamente la actividad del transportador-1 de metales divalentes (cuyas siglas en inglés son DMT-1). Entre otras funciones el DMT-1 media el transporte intracelular de hierro y la absorción de hierro en el duodeno. En el artículo, Ludwiczek y colaboradores demuestran, con técnicas electrofisiológicas e inmunohistoquímicas, tanto en experimentos *in vivo* como *in vitro*, cómo algunas dihidropiridinas incrementan el transporte de hierro mediado por DMT-1. Las dihidropiridinas han sido empleadas para el tratamiento de la hipertensión durante años. Son fármacos que actúan modulando los canales de calcio tipo L. En concreto, el nifedipino (Adalat®, Procardia®) y el niguldipino (1-100 µM) incrementaron el transporte de hierro entre diez y cien veces. Estos efectos no ocurren con otros calcio-antagonistas, y tampoco con todas las dihidropiridinas (por ejemplo, ni isradipino ni nitrendipino afectaron a la actividad de DMT-1). Pero quizás el resultado que produce más optimismo de cara a la clínica se obtuvo empleando modelos animales de sobrecarga de hierro primaria y secundaria (ratón con delección del gen *hfe*). A estos ratones se les sometió a una dieta enriquecida en hierro durante 2 semanas. Los ratones tratados con nifedipino, tuvieron una mayor acumulación de hierro en los enterocitos y en los riñones, que dio como resultado un incremento de 5 veces en la excreción del metal con respecto a los controles. Los niveles séricos de hierro, así como los niveles de hierro en el hígado (hepatocitos) se vieron drásticamente reducidos. Por lo tanto, en este modelo, la administración de nifedipino moviliza el hierro hepático y estimula la excreción renal.

¿Tenemos una nueva indicación del nifedipino y fármacos análogos a la vista? Estos resultados

así parecen apuntarlo. Sin embargo, desde los modelos animales al tratamiento clínico humano hay una gran distancia. Puede que lo que funcione *in vitro* y en modelos animales se muestre inviable o inútil en clínica. El nifedipino tiene una ventaja: se trata de un fármaco ampliamente usado durante años; quizás estudios retrospectivos rigurosos de los pacientes tratados con este fármaco, correlacionando niveles de hierro, anemias y problemas hepáticos, siempre que los datos estén aun disponibles, proporcionen una pista sobre su posible nueva aplicación.

Antonio Miguel García de Diego. ITH.

NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

La leucemia mieloide crónica (LMC) se origina por defectos genéticos de las células madre hematopoyéticas que dan lugar a un crecimiento descontrolado de glóbulos blancos de la serie mieloide (granulocitos y monocitos) en la médula ósea. La LMC representa entre el 15% y 20% del total de las leucemias y produce anualmente en nuestro país un promedio de 600 nuevos casos. Es una patología de progreso lento con mayor incidencia entre los 40 y 50 años de edad. La supervivencia media de los pacientes es de 30 meses y el tratamiento convencional consigue alargar la vida aproximadamente 4 años. Las personas que padecen esta enfermedad en fases iniciales no suelen presentar síntomas. Sin embargo, durante el curso de la enfermedad pueden presentar febrícula o sudoración, debido al aumento de los leucocitos, así como cansancio, falta de apetito y sensación de distensión abdominal.

En la LMC se distinguen tres fases clínicas: fase crónica, fase acelerada y crisis blástica (llamada también fase blástica o fase de blastos). En el momento del diagnóstico inicial, la mayoría de los pacientes (85-90%) se encuentran en la fase crónica de la enfermedad y se diagnostica por detección de un aumento creciente de leucocitos que además puede verse acompañado de un aumento de las plaquetas y del número de basófilos y eosinófilos, tanto en sangre periférica como en médula ósea.

La primera leucemia fue identificada en 1840. Sin embargo, solamente en 1960 se observa que las células de los pacientes con esta leucemia, tienen una alteración en sus cromosomas y se realiza un gran adelanto al descubrir el cromosoma Filadelfia. Este cromosoma anómalo se origina por traslocación de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, cuando un fragmento del cromosoma 9 que contiene el gen ABL se une al gen BCR del cromosoma 22, dando lugar a un nuevo gen, el BCR-ABL. Éste es respon-

sable de la formación de una proteína anormal y del desarrollo de la LMC.

Los tratamientos de los que se dispone en la actualidad actúan sobre una región concreta de la proteína BCR-ABL. Sin embargo, la susceptibilidad del gen que la codifica a sufrir mutaciones da lugar a resistencias al tratamiento. Imatinib (Glivec, de Novartis) es el fármaco actualmente utilizado en clínica para pacientes positivos para el cromosoma Filadelfia (Ph+) con diagnóstico reciente de LMC y que no son candidatos a un trasplante de médula ósea. Se emplea también en adultos y niños que están en la fase crónica de la enfermedad si no responden a interferón alfa (otro medicamento anticanceroso) así como en las fases más avanzadas de la enfermedad (fase acelerada y crisis blástica). El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-cinasa que se encuentra en la superficie de la célula cancerosa. Entre estos receptores, están los que estimulan la división celular de forma incontrolada.

Hasta hace poco tiempo, las opciones de tratamiento para los pacientes con LMC eran escasas y sólo lograban retrasar algunos años el avance de la enfermedad. La radioterapia, el método más antiguo, fue introducida en la década de 1920 con resultados limitados. Más tarde, en los años 50 y 60, aparecieron los agentes quimioterápicos, que consiguieron incrementar la supervivencia hasta 5 años. El trasplante de médula ósea fue introducido en la década de los 70, y el tratamiento con interferón alfa apareció en los 80. Actualmente, sólo el trasplante de médula ósea proporciona una "cura" para la LMC, sin embargo menos del 20% son idóneos para el trasplante.

El uso del imatinib ha revolucionado la terapéutica actual. Al actuar directamente sobre la diana molecular de la LMC es posible conseguir frenar el avance de la enfermedad en una gran cantidad de pacientes. Sin embargo, un elevado porcentaje de éstos no responden al tratamiento con imatinib o generan intolerancia. Actualmente, un ensayo clínico en fase I ha analizado la eficacia de la nueva molécula, **dasatinib**, en pacientes con LMC resistente a imatinib. El dasatinib actúa en otra región distinta al imatinib y puede inhibir la actividad de la proteína BCR-ABL en 34 de las 35 mutaciones conocidas de este gen. Además, este medicamento actúa también sobre la ruta SRC, otra proteína que acelera la división celular y provoca que la LMC evolucione más rápido hacia las fases más agudas de la enfermedad.

La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) ha autorizado la comercialización de dasatinib (Sprycel® de Bristol-Myers Squibb) para pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, además de estar indicado también para el tratamiento de pacientes

adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo y que no son susceptibles a los tratamientos convencionales.

El innovador abordaje amplía auspiciosamente las estrategias para enfrentar con éxito la LMC. Lo esperado en pacientes tratados con dasatinib es una reducción del número de células leucémicas que debe reflejarse en una normal producción de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Esta alternativa, ha demostrado ostensibles índices de respuesta hematológica y citogenética, obteniendo mejores resultados desde el comienzo del tratamiento.

Juliana Martins. ITH.

LA VÍA MTOR COMO DIANA DE LA RAPAMICINA EN EL TRATAMIENTO DE DIVERSAS ENFERMEDADES

La rapamicina es un macrólido que fue aislado inicialmente de una muestra de tierra de la isla de Rapa Nui (de donde tomó su nombre). Fue aprobado en 1997 por la FDA (Food and Drug Administration, EEUU) como fármaco anti-rechazo para los trasplantes de riñón, pero, más recientemente, están apareciendo nuevas indicaciones para su uso en clínica, tanto para la rapamicina como para algunos de sus análogos, que se encuentran en fase de ensayo clínico para el tratamiento de distintos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares.

Tanto la rapamicina como sus análogos se caracterizan por ser inhibidores de la vía mTOR, una proteína quinasa de 289 kDa, relacionada con la PI3-quinasa, que se encuentra en eucariotas. La rapamicina se compone de dos mitades, las regiones de unión a TOR y de unión a FKBP12 (una proteína citosólica denominada también inmunofilina). Para ser activa, la rapamicina ha de unirse tanto a mTOR como a FKBP12. El complejo rapamicina- FKBP12 se une directamente a mTOR inhibiendo su función.

Un gran número de enfermedades, entre las que se cuentan alteraciones inmunológicas, cáncer, enfermedades metabólicas, cardiovasculares o alteraciones neurológicas, se ha relacionado con la desregulación de mTOR. Curiosamente, en la mayoría de estas enfermedades se da una hiperactividad aberrante de mTOR, lo que hace que los inhibidores de dicha proteína puedan ser fármacos efectivos para el tratamiento de dichas enfermedades.

Concretamente, el uso de rapamicina o sus análogos está aprobado por la FDA como inmunosupresores para trasplantes de órganos sólidos y, desde 2003, para el recubrimiento de "stents" para la angioplastia coronaria, aprovechando una de las propiedades de la rapamicina: inhibir la proliferación de células de músculo

liso vascular, impidiendo de este modo la reestenosis. Igualmente hay en marcha distintos ensayos clínicos para evaluar su utilización en otros tipos de cáncer, diabetes tipo I, síndrome de Hamartoma o enfermedades cardiovasculares y autoinmunes.

En el caso del trasplante de órganos, el complejo rapamicina- FKBP12 se une a mTOR inactivándola y previniendo de este modo la proliferación de células T estimulada por interleucina-2 (IL-2). La rapamicina y sus distintos análogos han demostrado su eficacia en varios modelos animales de enfermedades autoinmunes, incluyendo la encefalomiелitis alérgica, la diabetes melitus insulino-dependiente o el lupus.

En cuanto al cáncer, se ha demostrado recientemente que hay numerosos tipos de cáncer que contienen mutaciones en genes que codifican componentes de la red de señalización mTOR. La rapamicina y análogos están siendo objeto de varios ensayos clínicos para evaluar su acción antiproliferativa en el cáncer. Los resultados más prometedores se han encontrado para el carcinoma renal, linfoma de células del manto y cáncer de endometrio. Igualmente, algunos estudios preclínicos han demostrado que estos fármacos tienen efectos antiangiogénicos, debido a que disminuyen la concentración del factor de crecimiento de endotelio vascular.

El mayor desafío en la terapia anticancerosa con rapamicina y análogos se encuentra hoy en día en identificar la población adecuada de pacientes, ya que mientras algunas células cancerosas son altamente sensibles a estos fármacos, otras son muy resistentes, de modo que sólo aproximadamente un 10% de pacientes responden al tratamiento.

También algunas enfermedades neurodegenerativas podrían ser objeto de tratamiento con rapamicina y análogos. Así, se ha visto que atenúan la acumulación de huntingtina que es característica de la enfermedad de Huntington, previniendo la muerte celular y neurodegeneración en modelos animales de la enfermedad.

También en el caso de la enfermedad de Alzheimer, una de cuyas características es la acumulación de proteína tau que da lugar a los ovillos intracelulares, se espera sean de utilidad estos fármacos, ya que en un modelo de mosca se ha visto una reducción en la concentración de dicha proteína y de la toxicidad que causa.

Estos fármacos son en general bien tolerados por el paciente, no mostrando toxicidad renal significativa como ocurre con los otros inmunosupresores más usados como tacrolimus y ciclosporina. Como efectos secundarios, podemos mencionar un aumento de colesterol y triglicéridos y otros más leves como reacciones cutáneas o diarrea.

Mercedes Villarroya. ITH.

SOBRE RECEPTORES

XVII CURSO AVANZADO

SANTANDER
del 7 al 12 de mayo de 2007



PARA NEUROTRANSMISORES

Directores:

Jesús A. García Sevilla
Universitat de les Illes Balears

Ángel Pazos
Universidad de Cantabria



Universitat de les Illes Balears



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA



Sociedad Española
de Farmacología

Noticias

Nuevos datos apoyan el uso prolongado de Deferasirox una vez al día para reducir el hierro total del organismo en adultos y niños que reciben transfusiones de sangre

Nuevos datos de eficacia y seguridad a largo plazo indican que la administración de Deferasirox una vez al día reduce el hierro total del organismo a lo largo de dos años y medio de tratamiento, en una variedad de pacientes con sobrecarga crónica de hierro a consecuencia de transfusiones de sangre. Los datos siguen apoyando el uso de Deferasirox en pacientes que pueden necesitar terapia quelante del hierro durante toda la vida.

El análisis, presentado en la 48ª reunión de la American Society of Hematology celebrada en Orlando (Florida, EE.UU.) también puso de manifiesto que el perfil de seguridad y tolerabilidad en los pacientes tratados con Deferasirox concuerda con las observaciones realizadas después del primer año. “Estos datos a largo plazo son importantes porque confirman que el perfil de seguridad y de eficacia de Deferasirox es similar al observado después del primer año”, ha dicho la Dra. Maria Cappellini, de la Universidad de Milán, que dirigió el análisis de seguridad a largo plazo.

“Ahora tenemos también la confirmación de que en pacientes que necesitan transfusiones de sangre continuadas, la posología de Deferasirox se puede ajustar en más o en menos (ya sea para lograr la reducción del hierro en los ca-

sos en que exista una carga de hierro elevada, o para mantener la concentración de hierro dentro de los límites deseados”. Otros resultados de la investigación, presentados en la reunión, demuestran que un año de tratamiento con una dosis diaria de Deferasirox produce una reducción sostenida del hierro plasmático lábil (no ligado). Se cree que este tipo de hierro que circula libremente es responsable de la lesión en órganos clave como el hígado y el corazón.

Este sub-estudio del ensayo ESCALATOR sugiere que, como el hierro plasmático lábil se produce 24 horas al día, la presencia constante de Deferasirox puede ayudar a evitar la acumulación de este tipo de hierro perjudicial. Deferasirox es el único quelante del hierro por vía oral que ejerce un efecto de quelación continuo durante 24 horas con una sola dosis diaria.

Los países de la UE aceleran los planes de vacunación y financiación de la primera vacuna frente al cáncer de cuello de útero

Tres meses después de obtener la licencia europea de comercialización, Gardasil está siendo autorizada rápidamente en todos los países de la Unión Europea y actualmente ya está disponible en 13 de ellos. La prevención frente al cáncer de cuello de útero acaba de ser incluida en el calendario de vacunación nacional de Austria y tres grandes fondos aseguradores de salud de Alemania, que cubren a casi la mitad de la población del país, han anunciado que reembolsarán totalmente y de manera inmediata la vacunación frente al cáncer de cuello de útero.

En la mayoría de los estados miembros europeos se ha acelerado además las gestiones que ya estaban en marcha para incluir esta vacunación en los planes de salud pública y financiación de cada país. Gardasil es la primera y la

única vacuna contra el cáncer de cuello de útero autorizada en el mundo, presentada en 120 países y aprobada ya en casi 50, incluyendo la Unión Europea, los Estados Unidos, Canadá y Australia.

Gardasil, disponible ya en 13 países europeos.

Gardasil está ya disponible en Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Irlanda, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Portugal, Suecia y el Reino Unido. En Italia, Grecia y Suiza, Gardasil recibirá la autorización para comercializarse durante el primer trimestre de 2007, y en España se espera para el segundo trimestre.

Primera recomendación y decisiones para financiar la vacunación contra el cáncer de cuello de útero en Europa

Austria es el primer país europeo que ha decidido incluir la prevención frente al cáncer de cuello de útero dentro de su calendario de vacunación nacional. Desde el 1 de enero de 2007 se recomendará ponerse la vacuna a todas las chicas y chicos de entre 9 y 15 años así como a las mujeres jóvenes, especialmente antes del inicio de las relaciones sexuales.

En Alemania, el pasado 5 de diciembre se celebró una reunión especial para debatir las recomendaciones de vacunación. El más importante

fondo asegurador de salud alemán (Allgemeine Ortskrankenkasse AOK), que cubre a más de 35 millones de personas, ha anunciado ya que reembolsará totalmente y de manera inmediata la vacunación contra el cáncer de cuello de útero para niñas y adolescentes de entre 9 y 17 años. Otras dos importantes fundaciones aseguradoras (Techniker Krankenkasse TK, Deutsche Angestellten Krankenkasse DAK), que dan cobertura sanitaria a más de 6 millones de personas cada una, han comunicado también que se hará cargo del pago de la vacunación de niñas y adolescentes entre 11 y 18 años. Las tres fundaciones juntas cubren a casi la mitad de la población de Alemania.

Las autoridades sanitarias francesas por su parte anunciarán su decisión acerca de las recomendaciones de vacunación en diciembre de este año y sobre la financiación de la misma por el sistema de seguridad social nacional para el primer trimestre 2007. Además, entre octubre y noviembre de 2006, tres grandes fondos privados de seguro médico (AXA, AGF, MAAF) anunciaron el reembolso inmediato aunque parcial de la vacuna contra el cáncer de cuello de útero.

Abilify, elegido Medicamento del Año por los profesionales sanitarios españoles

- Aripiprazol (Abilify) ha sido elegido por los profesionales sanitarios españoles como el Medicamento del Año por abrir un nuevo camino en el tratamiento de la esquizofrenia en la gala de entrega de los premios Edimsa. Estos premios, organizados anualmente por Editores Médicos S.A., figuran entre los más prestigiosos dentro del panorama sanitario español. Manuel Cobo, director general de Bristol-Myers Squibb, y Antonio Villaró, director general de Otsuka Pharmaceutical, recogieron el galardón de manos de José Martínez Olmos, secretario general de Sanidad del Ministerio de Sanidad

La principal novedad que aporta aripiprazol, desarrollado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceuticals, es su mecanismo de acción, completamente diferente al de los medicamentos disponibles en la actualidad. Aripiprazol es un agonista parcial de la dopamina, un neurotransmisor implicado en la aparición de los síntomas positivos de la esquizofrenia -ideas delirantes, alucinaciones y trastornos de la conducta-, lo que significa que reduce los niveles de esta sustancia en las regiones cerebrales en las que hay un exceso de ella y aumenta su presencia en las zonas donde es insuficiente. Este distinto mecanismo de acción ha hecho que muchos expertos consideren a aripiprazol como el

primer medicamento de una nueva generación de antipsicóticos.

Frente a esta forma de actuar de forma selectiva, los fármacos disponibles hasta ahora actúan bloqueando los receptores de la dopamina para controlar los síntomas positivos. Sin embargo, con estos medicamentos se corre el riesgo de reducir demasiado la función de este neurotransmisor, lo que provoca en los pacientes problemas, como trastornos de los movimientos -síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson-, alteraciones en la capacidad mental -disminución de la capacidad de organizar pensamientos e ideas, aplanamiento emocional-, problemas de disfunción sexual y aumento de peso.

El nuevo fármaco para el insomnio (Org 50081) presenta resultados prometedores y pasa a Fase III

Org 50081 es un nuevo fármaco que está siendo desarrollado por Organon (la unidad de negocio para la salud humana de Akzo Nobel) para el tratamiento del insomnio que ha pasado a la Fase III. El mecanismo de acción de Org 50081 se relaciona con el bloqueo de los receptores 5-HT₂ de la serotonina

A nivel mundial, la prevalencia del insomnio es alta, cada año alrededor de un tercio de la población presenta como mínimo un síntoma de insomnio y, más o menos el 20%, sufre insomnio crónico, más de tres veces por semana, lo que afecta notablemente a su actividad diurna. Alrededor de 70 millones de estadounidenses padece insomnio. El insomnio suele afectar con mayor frecuencia a las personas mayores y a las mujeres y está asociado a un riesgo aumentado de desarrollar otras enfermedades tales como la depresión. Se espera que en los próximos años el número de personas tratadas por insomnio aumente considerablemente. El bloqueo del receptor 5-HT₂ de la serotonina

que induce Org 50081, es un mecanismo de acción único en un fármaco para el insomnio. A diferencia de la mayoría de fármacos para el insomnio que actúan interactuando con los receptores GABA y que por tanto, presentan un riesgo potencial de dependencia, la acción de Org 50081 se basa en los sistemas serotoninérgico e histaminérgico. Así, mientras que Org 50081 puede mejorar tanto el inicio del sueño como su mantenimiento, no es probable que cause dependencia.

Actualmente, Org 50081 está en Fase III de desarrollo clínico para dos indicaciones principales, insomnio y síntomas menopáusicos (sofocos).

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL MAR
CURSOS DE VERANO 2007



FRONTERAS EN TERAPÉUTICA V

Directora: Profa. Manuela García López
Subdirectora: Profa. Mercedes Villarroya

Fechas: Julio 2007
Lugar: Molina de Segura (Murcia)

Profesores invitados

- *Luis Gandía* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Cristóbal de los Ríos* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Francisco Abad Santos* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Jesús Novalbos Reina* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Ana Sánchez* (Universidad de Valladolid, Valladolid)
- *Clara Faura* (Universidad Miguel Hernández, Alicante)
- *María Cano Abad* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Concepción de la Vega* (Instituto Oftalmológico, Alicante)
- *Antonio Cuadrado* (Universidad Autónoma de Madrid, Madrid)
- *Carlos Sánchez Ferrer* (Universidad Autónoma de Madrid, Madrid)
- *Jesús Egido* (Fundación Jiménez Díaz, UAM, Madrid)
- *Manuela García López* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Mercedes Villarroya Sánchez* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)

COLABORAN:



Más información

La Fundación Teófilo Hernando ofrece becas para estudiantes predoctorales.
Enviar solicitud por correo electrónico a graciela.gonzalez@uam.es antes del 15/07/07.

<http://www.um.es/unimar>

EL RINCÓN DEL LECTOR

Recogemos en esta sección una selección de novedades editoriales

Historia de la Psicofarmacología, un libro necesario

Autores: Francisco López Muñoz y Cecilio Alamo

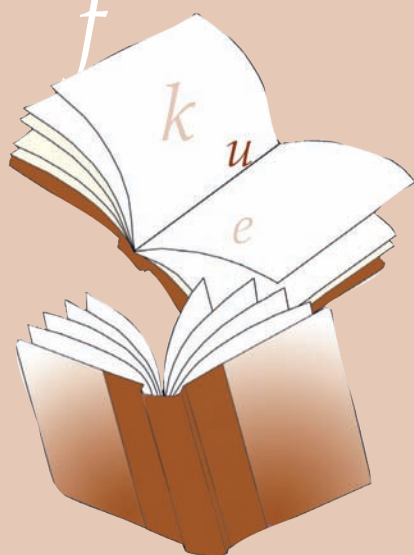
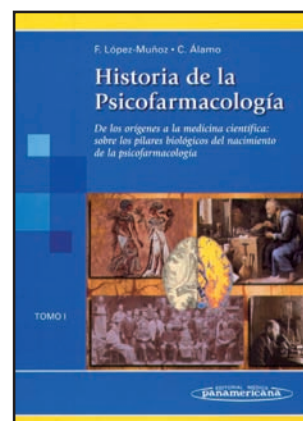
Editorial: Editorial Médica Panamericana

Los profesores Francisco López Muñoz y Cecilio Alamo, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, que cultivan la psicofarmacología desde hace muchos años, siguiendo la tradición del grupo del profesor Eduardo Cuenca, han culminado una difícil e importante tarea, la de reunir en tres gruesos tomos la historia de la psicofarmacología, que tan atractiva es desde tantos puntos de vista.

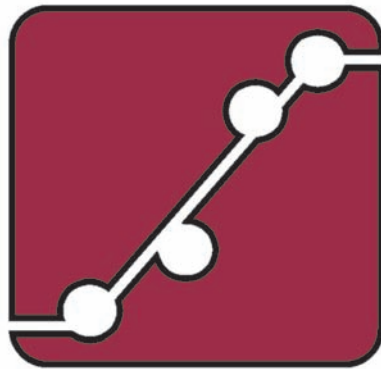
Durante los últimos años, la introducción en el arsenal terapéutico psiquiátrico de una gran cantidad de nuevas moléculas ha hecho perder, en cierta medida, la referencia histórica de la enorme contribución que, en materia sanitaria y cultural, han aportado los clásicos psicofármacos a la sociedad actual. Hay que tener presente que la historia de la psicofarmacología científica es muy corta, ya que nace al principio de la década de los 50 del pasado siglo XX, con la introducción en clínica de las sales de litio y el descubrimiento de la clorpromazina y la imipramina, sucesos que se han venido a denominar como la "Revolución de la Psicofarmacología".

El objetivo de esta obra es recuperar, al menos en parte, esta breve memoria histórica, que no debemos olvidar. Pero, además, se plantea un detenido recorrido histórico en torno a las sustancias psicoactivas, destacando cómo la utilización de estos agentes ha sido una constante en el devenir cultural de la especie humana durante milenios, siendo el uso terapéutico de las mismas una aplicación más de su amplio abanico de posibilidades. En el texto se abordan además, entre otros aspectos, el proceso de desarrollo e introducción clínica de los fármacos que hoy se vienen empleando en psiquiatría, los postulados de las teorías biológicas de los trastornos mentales, la contribución de la investigación básica al avance de la psicofarmacología, o los requerimientos legales y fundamentos éticos en la investigación clínica. Por último, se analizan las perspectivas de futuro en el desarrollo de psicofármacos y las alternativas terapéuticas que se nos brindan en el inicio del nuevo milenio.

El examen, desde una perspectiva histórica, del modo en que el recurso al medicamento ha sido estimado en nuestro contexto cultural, de cara al tratamiento de los trastornos mentales, debería servir para ayudarnos a comprender mejor los problemas actuales que su conceptualización, obtención y empleo llevan aparejados, y esta obra, por primera vez en castellano y desde su carácter multidisciplinar e internacional, pretende contribuir a paliar estas carencias.



Arturo García de Diego
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Comunicación
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
e.e.: arturo.garcia@uam.es



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragó 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

1. DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS:

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

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

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA.

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio 30 Euros

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

Remitir a:

Sociedad Española de Farmacología. C. Aragó 312 4º 5º. 08009 Barcelona (socestar@socestar.com)

Socios Corporativos

ABBOTT LABORATORIES
 ALMIRALL PRODEFARMA
 BIOIBERICA
 BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA
 BRISTOL -MYERS SQUIBB
 FAES FARMA
 FARMAINDUSTRIA
 GLAXO SMITHKLINE
 GRÜNENTAL
 GRUPO FERRER
 GRUPO URIACH
 IPSEN PHARMA
 LABORATORIOS DR. ESTEVE
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.
 LABORATORIOS LÁCER, S.A.
 LABORATORIOS MENARIN, S.A.
 LABORATORIOS SALVAT
 LILLY
 MADAUS, S.A.
 MERCK SHARP & DOHME DE ESPAÑA, S.A.
 NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A.
 PFIZER
 SANOFI-AVENTIS
 SCHERING-PLOUGH

XXIX Congreso de la SEF

PROGRAMA PRELIMINAR

Comité Organizador

Presidente
Cecilio Álamo González

Vicepresidente
Maika Fernández Iriarte

Secretaria
Teresa Martín López

Vocales
 Agustín Arias Caballero
 Santiago Cuéllar Rodríguez
 Federico Gago Bádenas
 Marcel.li Carbó Banús
 Pilar García García
 Francisco López Muñoz
 Esther Marco
 Rodolfo Pascual
 Carlos Raposo Simón
 Cristina Zaragoza

Comité Científico

Presidente:
Eduardo Cuenca Fernández

Vicepresidente:
Cecilio Álamo González

Secretaria:
Lucinda Villaescusa Castillo

Vocales:
 Luis Fernando Alguacil
 Juan Gibert Rahola
 José Antonio González Correa
 Francesc Jané Carrencà
 José Jiménez Martín
 Mabel Loza García
 Esteban Morcillo Sánchez
 Alfonso Moreno González
 Antonio Quintana Loyola
 Luis San Román del Barrio
 Juan Tamargo Menéndez

Secretaría Técnica

Acción Médica S.A.
 c/ Fernández de la Hoz, 61 entreplanta
 28003 - Madrid
 Tel: 915360814
 Fax : 915360607
 e-mail: farmacologia2007@accionmedica.com

Web: <http://www.socesfar.com/pdf/29CongresoSEF.pdf>

Solicitado de interés sanitario por el
Ministerio de Sanidad y Consumo



PROGRAMA PRELIMINAR

Lunes, 17 de septiembre

10:00-12:00 h Recogida documentación

12:00-14:00 h **Mesa redonda****Docencia en Farmacología****Moderador: Josep Eladi Baños**

Director del Grupo de Docencia y Formación de la SEF

Ponentes: María del Carmen Fernández Iriarte
Prof. de Farmacología. Secretaria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá. Madrid

Otros ponentes por determinar

14:00-15:30 h Almuerzo de trabajo

15:30-17:00 h **Mesa redonda****Historia y perspectivas de la Psicofarmacología****Moderador: Eduardo Cuenca Fernández**

Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid

Ponentes: Jerónimo Saiz Ruiz

Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Alcalá. Madrid

Juan Gibert Rahola

Catedrático de Farmacología. Universidad de Cádiz

Juan Antonio Micó

Catedrático de Farmacología. Universidad de Cádiz

17:00-17:30 h Pausa-café/Visita a la exposición comercial

17:30-19:00 h **Comunicaciones orales**19:30 h Recepción en el Paraninfo de la Universidad de Alcalá. Colegio San Ildefonso
Preside Excmo. y Mgnfco. Sr. Rector de la Universidad de Alcalá
Autoridades civiles
Presidente de la Sociedad Española de Farmacología20:00 h Cóctel de bienvenida
Actuación del Coro de la Universidad de Alcalá

Martes, 18 de septiembre

09:00-10:30 h **Mesa redonda****Avances en la Farmacología del SNC****Moderador: Valentín Ceña Callejo**

Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. Subdirector General de Redes y Centros de Investigación. Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Ponentes: Eduardo Martín

Unidad Asociada de Neurodeath. Universidad de Castilla-La Mancha

Carlos Matute

Catedrático de Neurociencias. Universidad del País Vasco

Eva Delpon

Profesora Titular de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid

10:30-11:00 h Pausa-café/Visita a la exposición comercial

11:00-12:30 h **Conferencia plenaria****Terapia génica: realidades de presente y promesas de futuro****Jesús Prieto Valtueña**

Director de Terapia Génica. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona

12:30-14:00 h **Mesa redonda****Problemas actuales y respuestas de futuro en farmacología cardiovascular****Moderador: Juan Tamargo Menéndez**Catedrático de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid
Director del Instituto de Farmacología y Toxicología Madrid**Ponentes: Juan Carlos Laguna**

Unidad de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

Francisco Pérez Vizcaino

Profesor Titular de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid

14:00-15:30 h Almuerzo de trabajo

15:30-17:00 h **Innovación Terapéutica (I)****Coordinador: Santiago Cuéllar Rodríguez**

Responsable del Departamento Técnico. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

17:00-17:30 h Pausa-café/Visita a la exposición comercial

17:30-19:00 h **Innovación Terapéutica (II)****Coordinador: Santiago Cuéllar Rodríguez**

Responsable del Departamento Técnico. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Miércoles, 19 de septiembre

09:00-10:30 h **Dianas farmacológicas en la terapia oncológica****Moderador: Federico Gago Bádenas**

Prof. Titular de Farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid

Ponentes Alberto Muñoz Perol

Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC. Universidad Autónoma de Madrid

Angel Ramírez Ortiz

Centro de Biología Molecular. Universidad Autónoma de Madrid

Pablo Manuel Avilés Marín

PharmaMar

Joaquín Jordán Bueso

Prof. Titular de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha

10:30-11:00 h Pausa-café/Visita a la exposición comercial

11:00-12:30 h **Avances en el conocimiento de los mecanismos del dolor y analgesia**

Coordinador: Francisco López Timoneda

Catedrático de Farmacología. Universidad Complutense.

Jefe de Servicio de Anestesiología Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Ponentes: Javier Garzón Niño

Investigador Científico. Responsable del Grupo de Neurofarmacología del Instituto Cajal (CSIC). Madrid

Mario Vallejo Fernández de la Reguera

Investigador responsable. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". Madrid

12:30-14:00 h **Conferencia de clausura**

Presentación: Alfonso Velasco

Catedrático de Farmacología. Universidad de Valladolid

A propósito de La Materia Médica en los textos cervantinos**Carlos Alvar Ezquerro**

Catedrático de Filología. Universidad de Alcalá.

Prof. Ordinaire Département Langues et Littératures Romanes. Ginebra

14:00-15:30 h Almuerzo de trabajo

15:30-17:00 h **Nuevas perspectivas farmacológicas en las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales**

Moderador: Carlos Raposo Simón

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Ponentes: Juana Benedí González

Profesora Titular de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid

Antonio Zarzuelo Zurita

Catedrático de Farmacología. Universidad de Granada

Francisco Guarner Aguilar

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Univ. Vall d'Hebron. Barcelona

17:00-19:00 h **Comunicaciones orales**

19:00 h **Asamblea de la Sociedad Española de Farmacología**

Congresos

CONGRESOS

22 -25 Abril 2007

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

<http://www.pswc2007.org>

28 abril -1 Mayo 2007

First Iberic Meeting on Medicinal Chemistry Regua (Portugal)

<http://conventio.whee.pt/limmc/>

25 -26 Mayo 2007

VI Congreso Nacional de Cáncer de Mama, Bilbao

<http://www.socesfar.com/pdf/ACAMBI.pdf>

29 Agosto -1 Septiembre 2007

8th EACPT 2007 on Clinical Pharmacology, Amsterdam

<http://www.eacpt2007.nl/>

6-8 Septiembre 2007

XVI International Congress of Polish Pharmacological Society. Wroctaw

<http://www.kongresptf2007.am.wroc.pl/>

17-23 Julio 2010

6th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk>

11-15 Octubre 2008

Congreso Latinoamericano de Farmacología. Viña del Mar. Chile

<http://www.iuphar2010.dk>

2008

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

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

7-19 Septiembre 2007

29 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Alcalá de Henares

<http://www.socesfar.com/pdf/XXIXCongreso.pdf>

Convocatoria del XXIII Premio Joven Investigador de la SEF

Se anuncia la convocatoria del XXIII Premio Joven Investigador de la Sociedad Española de Farmacología, que como cada año, nuestra Sociedad concede a aquellos miembros menores de 35 años con mejor trayectoria científica. Este premio tiene una dotación de 1210,00 € más el importe de una Bolsa de Viaje (300,00 €).

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

1º - Los solicitantes deberán ser miembros de la Sociedad Española de Farmacología, con una antigüedad no inferior a un año, y estar al corriente de pago de las cuotas correspondientes.

2º - Edad límite: 35 años cumplidos en el año 2006 que deberá acreditar mediante una fotocopia del D.N.I., en la que aparezca de forma clara la fecha de nacimiento.

3º - Deberán ser nominados para el premio por un socio, quién enviará una breve descripción de los méritos del candidato, destacando su trayectoria y realizaciones científicas. Asimismo adjuntará una copia de Curriculum vitae del mismo, así como ejemplares de sus trabajos más representativos.

4º - Las solicitudes deberán enviarse a la Secretaría de la SEF antes del 1 de Junio de 2007.

5º - El premio será otorgado por la Junta Directiva y entregado en el transcurso de la Asamblea Ordinaria que tendrá lugar durante el congreso de la SEF a celebrar en Alcalá de Henares en septiembre del 2007.

6º - El premio podrá ser declarado desierto.

3º - Será necesaria la asistencia física del solicitante a la Reunión.

4º - Será necesaria la aceptación de al menos una comunicación.

5º - En la solicitud se hará referencia a la situación laboral del solicitante y se presentará un breve curriculum con la relación de los tres trabajos científicos más significativos publicados en los últimos cinco años, si los hubiese.

Las solicitudes se enviarán por correo certificado a la Secretaria Técnica del 29º Congreso de la Sociedad Española de Farmacología.

Acción Médica S.A.
c/ Fernández de la Hoz, 61 entreplanta
28003 - Madrid
Tel: 915360814
Fax : 915360607
e-mail: farmacologia2007@accionmedica.com

antes del 1 de Junio de 2007, indicando en el sobre "Solicitud de beca asistencia 29º Congreso SEF". Los solicitantes deben inscribirse en el congreso y abonar la cuantía de la inscripción.

En caso de adjudicársele alguna de las ayudas, su importe les será entregado mediante talón bancario durante la Asamblea de la SEF.

CONVOCATORIA DE BECAS PARA LA ASISTENCIA AL CONGRESO DE LA SEF 2007

La Sociedad Española de Farmacología convoca un total de 20 becas, dotadas con 300,00 € cada una, para asistir al Congreso de la Sociedad Española de Farmacología a celebrar en Alcalá de Henares los días 17 a 19 de septiembre del 2007.

Las bases de esta convocatoria son las siguientes:

1º - Sólo podrán solicitar las becas los Socios de la SEF.

2º - Cuando no exista vinculación laboral formal entre el solicitante y el Departamento que presente la comunicación, la solicitud irá acompañada de un informe del Director del Departamento o Centro, en el que se especifique el tipo de vinculación profesional existente.

PREMIOS A LAS MEJORES COMUNICACIONES LIBRES (ORAL)

La Sociedad Española de Farmacología concederá 2 premios de 600,00 € cada uno a las mejores comunicaciones orales presentadas durante el 29º Congreso de la SEF.

El fallo del Comité Científico será inapelable

PREMIOS A LAS MEJORES COMUNICACIONES LIBRES (PÓSTERS)

La Sociedad Española de Farmacología concederá 4 premios de 300,00 € cada uno a los mejores pósters presentados durante el 29º Congreso de la SEF.

El fallo del Comité Científico será inapelable

Study of mu opioid and 5-HT_{2A} receptor interactions by using the FLP-INTMTREx HEK293 inducible system

Juan F. López-Giménez, Graeme Milligan.

El receptor mu opioide (MOP) es una proteína de membrana perteneciente a la familia de proteínas de siete dominios transmembranales o 7TM. Estos receptores tienen como función principal transmitir señales desde el medio extracelular al interior de las células a través de la unión de un agonista que provoca un cambio conformacional en la proteína que a su vez promueve la interacción del receptor con las proteínas G, proteínas triméricas que se encuentran en el citoplasma junto a la membrana plasmática. La activación de las subunidades G α de las proteínas G iniciará a su vez una cascada intracelular de segundos mensajeros mediante la modulación de enzimas intracelulares tales como la adenilato ciclasa (AC), distintos tipos de fosfolipasas (PLC, PLA, etc.) así como otros eventos celulares como la liberación de iones de calcio a nivel intracelular o la modulación de distintos canales para iones de la membrana plasmática.

Los agonistas endógenos de los receptores MOP son oligopéptidos conocidos como endorfinas, aunque existen otros compuestos exógenos con capacidad de ejercer una actividad de agonista sobre estos receptores (Waldhoer et al., 2004). Entre estos agonistas exógenos, uno de los más importantes, tanto desde el punto de vista histórico como por su utilización en la terapéutica del dolor es la morfina, compuesto activo alcaloide obtenido por purificación a partir del opio. El empleo de morfina en la práctica clínica tiene como principal inconveniente la tolerancia de este fármaco por su receptor, es decir, la pérdida de efectividad con su uso sostenido requiriendo dosis mayores para conseguir los efectos deseados, lo que conlleva a un alto riesgo de aparición de efectos secundarios no desea-

dos, como el estreñimiento o la depresión respiratoria (Bailey and Connor, 2005).

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) de la clase A, dentro de los cuales se incluye el receptor MOP, se caracterizan por internalizarse dentro de la célula después de ser activados por agonistas y de acoplarse a las proteínas G. Esta internalización se encuentra asociada a los procesos de desensibilización y posterior resensibilización de los receptores (Fergusson, 2001). La morfina es un agonista atípico para el receptor MOP, ya que a pesar de hacer que el receptor se active acoplándose a las proteínas G del subtipo G^{mi} e inhibiendo subsecuentemente el enzima AC, no promueve la internalización de los receptores MOP, a diferencia de otros agonistas para el mismo receptor como el DAMGO, pentapéptido análogo de encefalina (Keith et al., 1996). Algunos autores interpretan esta ausencia de internalización de los receptores MOP activados por morfina como las bases celulares/moleculares del fenómeno de la tolerancia, ya que los receptores por un lado estarían activando las vías de señalización intracelular de forma aberrante, no desensibilizando al no internalizar, y por otro lado, se estaría evitando la resensibilización de estos receptores que ocurre de forma posterior a la internalización, evitándose con ello que los receptores vuelvan a la membrana celular en un estado susceptible de ser activados de nuevo por su agonista, morfina en este caso (Finn and Whistler, 2001).

En esta comunicación se presenta un modelo experimental que permite el estudio a nivel celular/molecular del receptor MOP, las características atípicas de la morfina desde el enfoque de la farmacología molecular, y la posible alteración de este perfil farmacológico atípico

Juan F. López-Giménez,
Graeme Milligan.
Molecular Pharmacology
Group, Department of Biochemistry and Molecular Biology,
Institute of Biomedical and Life
Sciences, University of Glasgow,
Glasgow, UK.

por la coexpresión de los MOP con los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina, receptores también pertenecientes a la clase A de los GPCR.

El sistema de expresión heterólogo FLP-IN TREx HEK293 (Invitrogen) es un modelo basado en la línea celular HEK293 (Human Embryonic Kidney). Estas células han sido modificadas genéticamente de forma que nuestro gen de interés es insertado en un lugar predeterminado del genoma celular. A su vez, estas células expresan de forma permanente una proteína represora que se une al promotor de nuestro gen, inhibiendo su transcripción. Esta proteína represora contiene sitios de unión para la tetraciclina, o el análogo doxiciclina, de forma que cambia su conformación cuando uno de estos antibióticos se une a ella liberándola del promotor y de esta manera permitiendo la transcripción y posterior expresión de nuestro gen de interés en la línea celular. De esta manera, el sistema es inducible para nuestro gen por doxiciclina de forma "on/off".

Para este estudio se ha generado una línea estable FLP-IN TREx HEK293 que expresa de forma inducible el gen del receptor humano c-myc5-HT_{2A}-CFP. A partir de esta línea celular se originó otra que además de expresar de forma inducible el receptor c-myc5-HT_{2A}CFP, también expresaba de forma permanente el gen humano del receptor MOP-YFP. Ambos receptores están fusionados en sus extremos N-terminal con proteínas fluorescentes, CFP y YFP, de forma que pueden ser visualizados diferencialmente por medio de microscopía de fluorescencia. Por medio de este procedimiento se obtuvo un modelo heterólogo de expresión donde teníamos ambos receptores simultáneamente cuando tratamos las células con doxiciclina, o solo el receptor MOP-YFP cuando las células no están tratadas con el agente inductor.

En la Figura 1 se muestran las imágenes obtenidas de células vivas en microscopio de fluorescencia. Se puede observar que el receptor MOP-YFP distribuye preferentemente en la membrana plasmática, mientras c-myc5-HT_{2A}-CFP se encuentra mayoritariamente en forma vesicular dentro del citoplasma. También se puede apreciar que el receptor MOP-YFP presenta una mayor intensidad de fluorescencia cuando el c-myc5-HT_{2A}-CFP se encuentra inducido (Fig. 1, A2). Este incremento en la fluorescencia de MOP-YFP es más notable cuando el receptor c-myc5-HT_{2A}-CFP además de expresarse se activa por medio del tratamiento de las células con serotonina (5-HT) (Fig. 1, B2). El aumento significativo en la fluorescencia de MOP-YFP

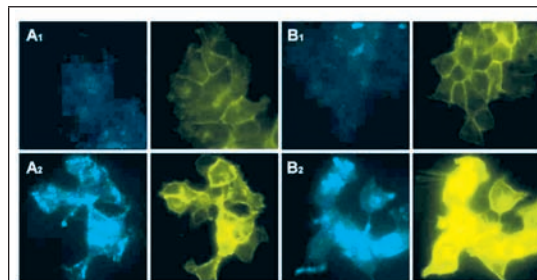


Figura 1 | Visualización de los receptores myc5-HT_{2A}-CFP y MOP-YFP por microscopía de fluorescencia.

Imágenes tomadas en microscopio de epifluorescencia de células FLP-IN TREx HEK293 que expresan de forma inducible el receptor myc5-HT_{2A}-CFP (cian) y de forma permanente el receptor MOP-YFP (amarillo). Los paneles superiores (A1, B1) corresponden a células no tratadas con el agente inductor, y los inferiores (A2, B2) a células tratadas con doxiciclina (0.01 µg/ml) durante 24 horas. El grupo de paneles de la izquierda (A1, A2) son células no tratadas con 5-HT, mientras que los de la derecha (B1, B2) son células tratadas con 5-HT (10⁻⁵M) durante 14-16 horas.

sugiere que la actividad del receptor inducido, c-myc5-HT_{2A}-CFP, promueve la regulación al alza ("up-regulation") del receptor expresado de forma permanente.

Con el objetivo de corroborar de forma cuantitativa esta observación, se realizaron ensayos de unión de radioligando en membranas obtenidas de la línea celular en tres condiciones experimentales distintas: células no tratadas, células tratadas con doxiciclina (0.01µg/ml) y células tratadas con doxiciclina más 5-HT (10⁻⁵M). En la Figura 2 se muestra un resultado representativo de estos ensayos de unión con [³H]diprenorfina. Respecto a la afinidad del radioligando (Kd), no se aprecia un cambio significativo entre las tres condiciones experimentales. No obstante, en relación a los sitios de unión del radioligando (Bmax), existe un aumento significativo cuando las células fueron tratadas con doxiciclina (43.34 ± 7.85 % sobre el control, n=10) y cuando fueron tratadas con doxiciclina más 5-HT (69.57 ± 12.82 sobre el control, n=10). Membranas de estas células también fueron sometidas a Western blot para comparar los niveles de expresión de ambos receptores en las tres condiciones experimentales (Fig. 2). La intensidad de la señal obtenida para una misma cantidad de proteína demuestra que hay una mayor presencia de receptor MOP-YFP en las células tratadas con doxiciclina, o con doxiciclina más 5-HT, que en las células no tratadas. Estos resultados sugieren que la activación del receptor c-myc5-HT_{2A}-CFP en nuestro sistema inducible, tanto

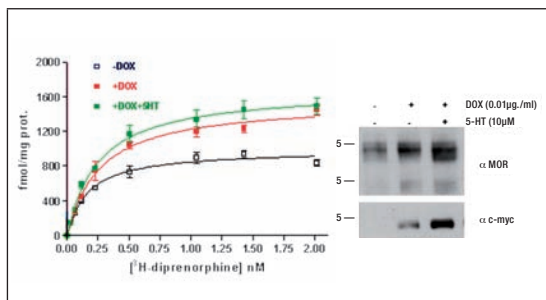


Figura 2 | Regulación al alza (“up-regulation”) de los receptores MOP-YFP por inducción/activación de los receptores myc5-HT_{2A}-CFP.

Panel superior: Curvas de saturación de [³H]diprenorfina correspondientes a un experimento representativo. -DOX; membranas de células control, no inducidas ni tratadas. +DOX; membranas de células inducidas con doxiciclina (0.01 µg/ml) durante 24 horas. +DOX+5HT; membranas de células inducidas con doxiciclina (0.01 µg/ml) durante 24 horas y tratadas con 5-HT (10⁻⁵M) durante 14-16 horas.

Panel inferior: Western blot obtenido con membranas de células sometidas a los diferentes tratamientos descritos anteriormente. αMOR; anticuerpo contra el receptor mu opioide. αc-myc; anticuerpo contra el epítopo c-myc.

de forma constitutiva como por medio del agonista 5-HT, promueve una regulación al alza del receptor MOP-YFP.

Otro de los objetivos era comprobar el efecto de la activación del receptor c-myc5-HT_{2A}-CFP en el perfil farmacológico atípico que presenta la morfina con el receptor mu opioide. Para ello se evaluaron tres eventos que tienen lugar cuando un GPCR se une a su agonista (internalización, desensibilización y regulación a la baja o “down-regulation”) respecto del receptor MOP-YFP en el sistema inducible, comparando dos agonistas distintos, DAMGO y morfina, y dos situaciones experimentales distintas, tratamiento con doxiciclina para coexpresar ambos receptores, o células no tratadas con el antibiótico de forma que expresen solo el receptor MOP-YFP de forma heteróloga.

Los experimentos de internalización se realizaron con células vivas en microscopio de epifluorescencia visualizando la proteína YFP unida al receptor MOP. Las fotografías fueron tomadas cada 2 minutos durante los 30 minutos de tratamiento de las células con las distintas drogas. En la Figura 3 se muestran imágenes representativas tomadas a distintos tiempos del tratamiento. En las células que no expresan el receptor myc5-HT_{2A}-CFP, se puede observar que DAMGO promueve la migración de la señal de fluorescencia desde la membra-

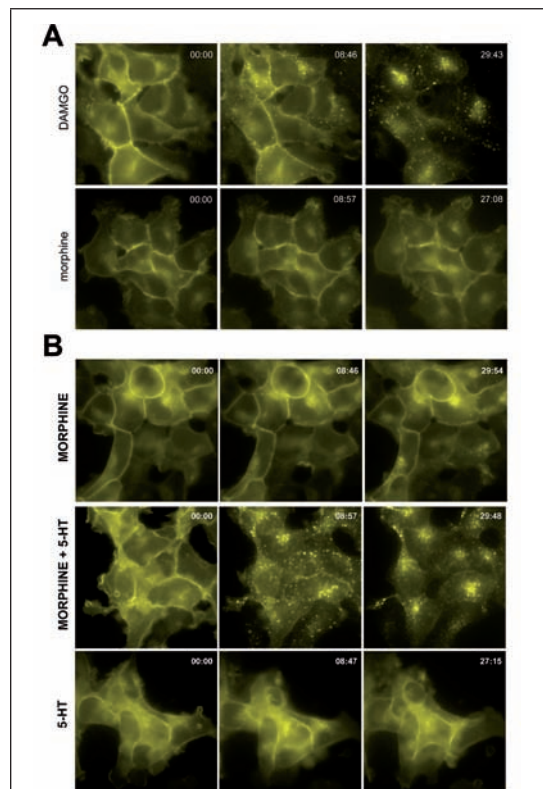


Figura 3 | Internalización de los receptores MOP-YFP en tiempo real visualizada por microscopía de fluorescencia.

A. Imágenes obtenidas en microscopio de epifluorescencia para visualizar el receptor MOP-YFP en células vivas no inducidas y tratadas con DAMGO (10⁻⁵ M) o morfina (10⁻⁵M) durante 30 minutos. En la esquina superior derecha de cada fotografía se indica el tiempo al que fue tomada la imagen en minutos:segundos.

B. Imágenes del receptor MOP-YFP tomadas de forma similar como en A, en este caso de células inducidas 24 horas antes del experimento con doxiciclina (0.01 µg/ml). Los tratamientos fueron con morfina (10⁻⁵M), morfina (10⁻⁵M) más 5-HT (10⁻⁵M) o 5-HT(10⁻⁵M).

na plasmática hacia el interior de las células en forma vesicular, fenómeno correspondiente a la internalización de los receptores. Como se ha descrito previamente, la morfina no produce esta internalización de los receptores MOP-YFP, incluso después de los 30 minutos de tratamiento. Por el contrario, cuando ambos receptores están coexpresados, el tratamiento de las células simultáneamente con morfina y 5-HT sí que promueve la internalización de los receptores MOP-YFP (Fig. 3). La internalización de estos receptores en esta situación experimental no se produce cuando las células se tratan individualmente con morfina o 5-HT (Fig. 3), lo que sugiere que la activación de los

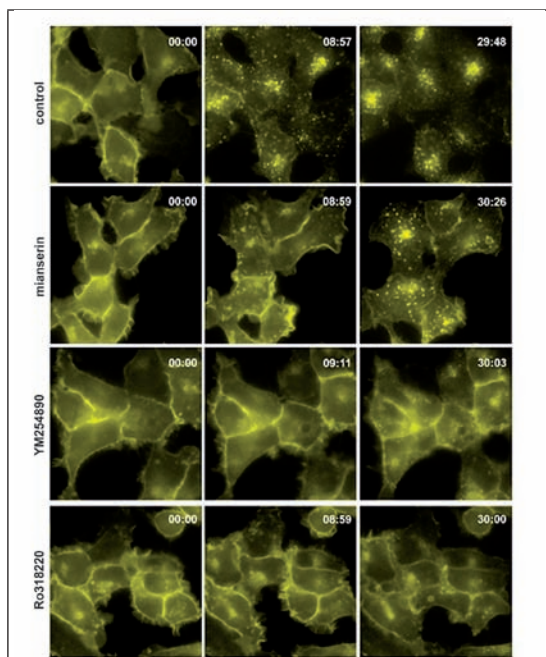


Figura 4 | Efecto del bloqueo de la vía de señalización del receptor myc5-HT_{2A}-CFP en la internalización del receptor MOP-YFP por morfina más 5-HT.

Imágenes del receptor MOP-YFP en células vivas inducidas con doxiciclina (0.01 µg/ml) durante 24 horas antes de los tratamientos con las distintas drogas. El tratamiento control consiste en morfina (10⁻⁵ M) más 5-HT (10⁻⁵ M) durante 30 minutos. En las otras situaciones experimentales se añadió, además de los agonistas, mianserina (10⁻⁹M), YM254890 (10⁻⁹M) y Ro318220 (10⁻⁷M).

receptores myc5-HT_{2A}-CFP facilita la internalización de los receptores MOP-YFP promovida por morfina. Con el objetivo de demostrar esta última hipótesis, se llevaron a cabo experimentos de inhibición de la vía de señalización del receptor myc5-HT_{2A}-CFP en tres puntos distintos: a nivel del sitio de unión del agonista (5-HT), impidiendo el acoplamiento del receptor con las subunidades G_{αq}/11 e inhibiendo la actividad de la proteína quinasa C (PKC). Los resultados se muestran en la Figura 4. En los tres casos se puede observar una inhibición de la internalización del receptor MOP-YFP después del tratamiento con morfina y 5-HT. Cuando se bloquea el sitio de unión de 5-HT con el receptor myc5-HT_{2A}-CFP con el antagonista mianserina, el proceso de internalización experimenta un retraso, sin embargo cuando se impide el acoplamiento de este receptor con las proteínas G empleando el compuesto YM254890 o cuando se tratan las células con el inhibidor de PKC Ro318220, la internalización del receptor MOP-YFP se imposibilita completamente (Fig. 4). Por lo tanto, la activación de los receptores myc5-HT_{2A}-CFP es la responsable de la

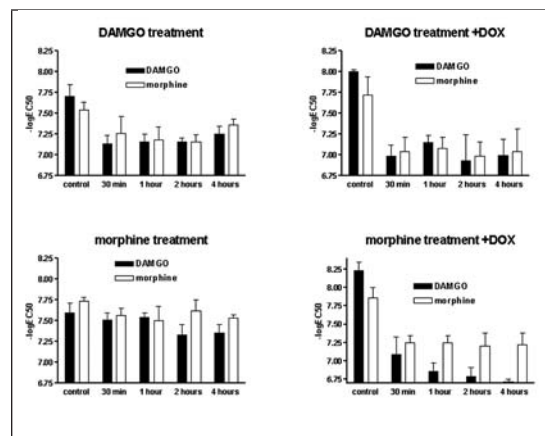


Figura 5 | Desensibilización de los receptores MOP-YFP después del tratamiento a distintos tiempos con agonistas opioides.

Efecto del tratamiento a distintos tiempos con agonistas en la potencia de DAMGO y morfina (EC₅₀) evaluada en ensayos de unión de [³⁵S]GTPγS. La situación +DOX son células inducidas con doxiciclina (0.01 µg/ml) las 24 horas previas a los tratamientos con DAMGO (10⁻⁵ M) o morfina (10⁻⁵ M). Los tratamientos en células inducidas incluyeron 5-HT (10⁻⁵ M) además de los agonistas opioides.

internalización de los receptores MOP-YFP por morfina cuando ambos se coexpresan al mismo tiempo.

Referente a la desensibilización de los receptores MOP-YFP se realizaron tratamientos con agonistas, DAMGO o morfina, durante 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 4 horas. En las células donde se había inducido la expresión del receptor myc5-HT_{2A}-CFP, además del agonista opioide se incluyó 5-HT con el fin de activar el receptor de serotonina. Después de los tratamientos se obtuvieron las membranas celulares con las que se realizaron ensayos funcionales de [³⁵S]GTPγS. Estos ensayos funcionales se hicieron con el mismo agonista con el que habíamos tratado las células, DAMGO o morfina, y además el otro agonista del receptor MOP-YFP considerado en este estudio. En la Figura 5 se muestran los resultados obtenidos en al menos tres experimentos distintos, donde se comparan uno de los parámetros obtenidos en las curvas dosis-respuesta, el referente a la potencia del agonista o EC₅₀. Como se puede observar, en células que sólo expresan el receptor MOP-YFP el tratamiento con DAMGO produce una desensibilización de los receptores reflejada en una pérdida significativa de la potencia de ambos agonistas respecto de la situación control. Esta desensibilización no se produce cuando las células fueron tratadas con morfina (Fig. 5). Contrariamente a lo esperado, cuando

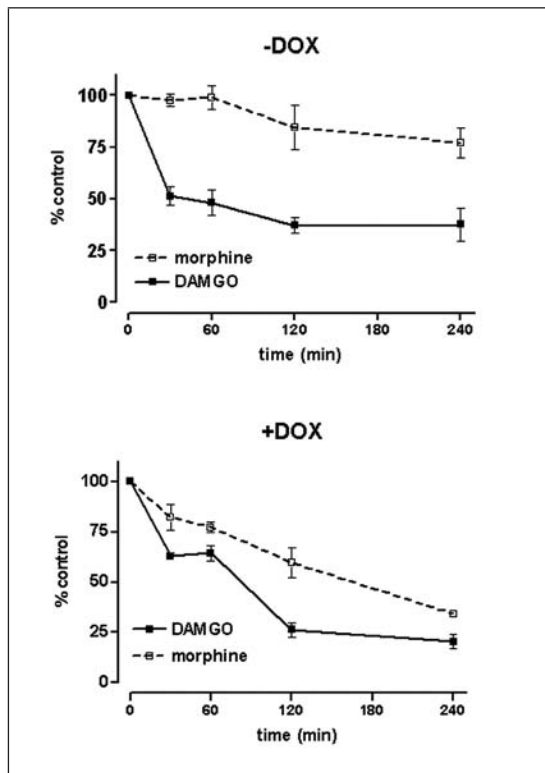


Figura 6 | Regulación a la baja (“down-regulation”) de los receptores MOP-YFP después del tratamiento a distintos tiempos con agonistas opioides.

Cuantificación de la expresión de los receptores MOP-YFP con [³H]diprenorfina (2nM). La expresión obtenida en los distintos tiempos del tratamiento con DAMGO (10⁻⁵ M) y morfina (10⁻⁵ M) es representada en forma de porcentaje respecto del control, que son células no tratadas con agonistas. La situación +DOX son células inducidas con doxiciclina (0.01 µg/ml) las 24 horas previas a los tratamientos. Los tratamientos en células inducidas incluyeron 5-HT (10⁻⁵ M) además de los agonistas opioides.

las células expresaban ambos receptores y los myc5-HT_{2A}-CFP fueron activados con 5-HT, el tratamiento con los agonistas DAMGO y morfina produjo una desensitización de los receptores MOP-YFP incluso más robusta que la observada cuando las células solo expresaban el receptor MOP-YFP (Fig. 5), este resultado su-

giere que la activación del receptor de serotonina facilita la desensitización del receptor MOP por morfina, de manera similar a como lo hace el agonista DAMGO.

Finalmente, la regulación a la baja (“down-regulation”) de los receptores MOP-YFP fue evaluada en las membranas de las células sometidas a los tratamientos descritos anteriormente por medio de ensayos de unión de radioligando, empleando [³H]diprenorfina a una concentración saturante de 2 nM. En la Figura 6 se muestran estos resultados de forma gráfica en porcentaje de sitios de unión de [³H]diprenorfina respecto del control. En células no inducidas con doxiciclina, aquellas que sólo expresan el MOP-YFP, DAMGO provoca una regulación a la baja significativa ya en la primera hora de tratamiento que después de las 4 horas llega a ser de aproximadamente un 60% de reducción, mientras que la morfina tan solo produce escasamente un 20% de reducción de la expresión de los receptores en el periodo de tratamiento más largo. Por el contrario, cuando las células son inducidas para expresar el receptor myc5-HT_{2A}-CFP el tratamiento con morfina más 5-HT produce una regulación a la baja de la expresión de los receptores MOP-YFP del mismo alcance que la que produce el agonista DAMGO en el periodo de tratamiento de 4 horas.

En conclusión, este modelo experimental de expresión heteróloga de receptores permite evaluar la interacción farmacológica del receptor 5-HT_{2A} sobre el receptor MOP, particularmente el efecto de la activación del receptor de serotonina sobre el perfil farmacológico atípico de la morfina para el receptor mu opioide, haciendo que la morfina adquiera las características “típicas” observadas para otros agonistas de estos receptores, como el DAMGO. Futuras investigaciones en modelos fisiológicos nativos nos permitirán conocer si se produce este tipo de interacción en células que expresan ambos receptores de forma endógena y la posible implicación en el desarrollo de tolerancia de la morfina por los receptores mu opioide.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailey CP and Connor M (2005) Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 60-68.
- Fergusson SS (2001) Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: The role in receptor desensitization and signalling. *Pharmacol. Rev.* 53: 1-24.
- Finn AK and Whistler JL (2001) Endocytosis of the mu opioid receptor reduces tolerance and a cellular hallmark of opiate withdrawal. *Neuron.* 32: 829-839.
- Keith DH, Murray SR, Zaki PA, Chu PC, Lissin DV, Kang L, Evans CJ and von Zastrow M (1996) Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization. *J. Biol. Chem.* 271: 19021-19024.
- Waldhoer M, Barlett SE and Whistler JL (2004) Opioid receptors. *Annu. Rev. Biochem.* 73: 953-990.

Influencia de la expresión de la α -sinucleína sobre la reactividad de la aorta torácica de ratón

Marrachelli V.G.¹, Miranda F. J.¹, Milán M.², Alabadí J.A.¹, Pérez-Sánchez F.² and Alborch E.^{1,3}

INTRODUCCIÓN

Identificada en 1988¹, la α -sinucleína es una proteína de 140 aminoácidos, termoestable, intrínsecamente desestructurada en condiciones fisiológicas *in vitro* y que constituye el componente no amiloidogénico de las placas seniles que aparecen en diversas enfermedades neurodegenerativas denominadas sinucleinopatías. Aunque la α -sinucleína se localiza mayoritariamente en las terminaciones presinápticas del sistema nervioso central, principalmente en las regiones catecolaminérgicas, diversos estudios han detectado su expresión fuera del mismo: riñón, páncreas, pulmón, placenta², etc. En el sistema cardiovascular se ha detectado en el corazón, vasos cerebrales humanos, y en células del músculo liso de la arteria umbilical³. La α -sinucleína se ha relacionado con numerosas funciones como plasticidad sináptica, regeneración y supervivencia neuronal, metabolismo lipídico, participación en procesos de muerte celular o apoptosis, chaperona celular. Tiene particular interés resaltar la relación de la α -sinucleína con la dinámica vesicular, en concreto en la regulación presináptica de la liberación de dopamina. No obstante, el papel fisiológico de la α -sinucleína no está totalmente esclarecido.

Con estos antecedentes nos planteamos profundizar en la comprensión de la función que lleva a cabo la α -sinucleína en el organismo, particularmente en el sistema cardiovascular. En concreto, nos planteamos la caracterización del patrón de expresión de la α -sinucleína en el sistema cardiovascular y la caracterización de la respuesta vascular a sustancias de acción vasodilatadora y vasoconstrictora.

METODOLOGÍA

Para la realización de los experimentos se utilizaron ratones macho adultos, mutantes nulos para la α -sinucleína (KO) descritos por Abeliovich et al.⁴ y ratones transgénicos en los que la forma humana no mutada se expresa bajo el control del promotor de la tirosina hidroxilasa así como sus correspondientes controles de genotipo salvaje (WT) y TG(-) respectivamente. Los animales se sacrificaron por dislocación cervical y se extrajo la arteria aorta torácica. El estudio de la expresión de α -sinucleína en aorta torácica se realizó mediante Western blot. Para ello se solubilizó el tejido aórtico en tampón de lisis-Triton 1%. Se determinó la cantidad de proteína mediante el método de Bradford modificado de Bio-Rad. Se realizó una electroforesis en gel de poliacrilamida (15%) y se transfirió a una membrana de nitrocelulosa. Se incubó la membrana con un anticuerpo monoclonal de ratón anti- α -sinucleína (1:1000) y con un anticuerpo secundario de cabra anti-ratón (1:1000) conjugado con peroxidasa. Las bandas resultantes se visualizaron mediante quimioluminiscencia.

Para la caracterización de la respuesta vascular a sustancias de acción vasodilatadora y vasoconstrictora la arteria aorta torácica se cortó en segmentos de 3 mm que se introdujeron en un baño de órganos que permite el registro de la tensión isométrica desarrollada por los mismos. Tras un período de 60-90 min en que se dejó a los segmentos arteriales equilibrarse con una tensión basal de 1 gramo, se analizó la reactividad de los mismos sometidos a un estímulo despolarizante (KCl 50 mM). A continuación se realizaron curvas concentra-

Marrachelli V.G.¹, Miranda F. J.¹, Milán M.², Alabadí J.A.¹, Pérez-Sánchez F.² and Alborch E.^{1,3}

¹ Departamento de Fisiología y ² Departamento de Biología Celular y Parasitología, Universitat de València, ³ Centro de Investigación Hospital La Fe, Valencia.

ción respuesta a acetilcolina y nitroprusiato en arterias previamente contraídas con fenilefrina (10^{-6} M), y a noradrenalina y dopamina en arterias con tensión basal. Los resultados se expresan porcentualmente respecto del tono activo (acetilcolina y nitroprusiato sódico) o respecto de la despolarización producida por KCl 50 mM (noradrenalina y dopamina).

RESULTADOS

Los estudios de Western blot de los homogenados de aorta torácica con anticuerpos específicos para la α -sinucleína evidencian la expresión de la proteína de forma constitutiva en la aorta torácica de ratones de genotipo salvaje, WT y TG(-), la ausencia de expresión de la α -sinucleína en la aorta de ratones KO y la sobreexpresión de la proteína humana, además de la constitutiva murina, en la aorta de ratones TG(+).

En arterias previamente contraídas con fenilefrina (10^{-6} M), la acetilcolina (10^{-9} - 3×10^{-5} M) produjo una relajación, de magnitud dependiente de la concentración utilizada, de la arteria aorta torácica de ratón WT que no fue diferente a la obtenida en la aorta de ratón KO. La eliminación mecánica del endotelio prácticamente abolió la respuesta relajante a la acetilcolina tanto en ratón WT como en KO. La acetilcolina produjo una relajación, de magnitud dependiente de la concentración utilizada, de la arteria aorta torácica del ratón TG(+) que fue significativamente menor a la obtenida en su correspondiente control TG(-). El nitroprusiato sódico (10^{-10} - 3×10^{-6} M) produjo una relajación, de magnitud dependiente de la concentración utilizada, de la arteria aorta torácica del ratón WT que no fue significativamente diferente a la obtenida en la aorta de ratón KO. La rela-

jación producida por el nitroprusiato sódico en aorta de ratón TG(+) fue significativamente menos potente que en su correspondiente control TG(-).

La noradrenalina (10^{-9} - 3×10^{-6} M) produjo una contracción, de magnitud dependiente de la concentración utilizada, de la aorta de ratón WT que fue significativamente menor a la obtenida en aorta de ratón KO. La eliminación del endotelio aumentó significativamente la contracción producida por la noradrenalina tanto en aorta de ratón WT como en aorta de ratón KO. En aorta de animal TG(+) la contracción producida por la noradrenalina fue significativamente menor que la obtenida en su correspondiente control TG(-). La dopamina (10^{-7} - 3×10^{-5} M) produjo una contracción, de magnitud dependiente de la concentración utilizada, de la aorta de ratón WT que fue significativamente mayor que la obtenida en la aorta de ratón KO. La eliminación del endotelio aumentó significativamente la contracción inducida por la dopamina en ambos grupos de animales. En aorta de ratón TG(+) la contracción producida por la dopamina no fue significativamente diferente a la obtenida en su correspondiente control TG(-).

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados expuestos podemos concluir:

- 1) La α -sinucleína se expresa de forma constitutiva en la aorta torácica de ratón.
- 2) La alteración en la expresión de la α -sinucleína está asociada con cambios en la respuesta de la aorta torácica de ratón a vasodilatadores y catecolaminas, sugiriendo que la α -sinucleína podría estar relacionada con la neurotransmisión adrenérgica perivascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*. 1988; 8:2804-15.
2. Ueda K, Saitoh T, Mori H. Tissue-dependent alternative splicing of mRNA for NACP, the precursor of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 15:205(2):1366-72.
3. Tamo W, Imaizumi T, Tanji K, Yoshida H, Mori F, Yoshimoto M, Takahashi H, Fukuda I, Wakabayashi K, Satoh K. Expression of alpha-synuclein, the precursor of non-amyloid beta component of Alzheimer's disease amyloid, in human cerebral blood vessels. *Neurosci Lett*. 2002; 21:326(1):5-8.
4. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, Shinsky N, Verdugo JM, Armanini M, Ryan A, Hynes M, Phillips H, Sulzer D, Rosenthal A. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000; 25:239-52.

Efecto protector del péptido adrenomedulina en la colitis inflamatoria experimental

*Talero, E., Sánchez-Fidalgo, S., Alarcón de la Lastra, C.,
Camacho-Barquero, L., Sánchez-Calvo, J., Motilva, V.*

INTRODUCCIÓN

La adrenomedulina (AM) es un péptido de 52 aminoácidos aislado en 1993 a partir de extractos de un feocromocitoma humano¹. El gen de la AM se expresa en numerosos órganos y tejidos incluyendo la glándula suprarrenal, corazón, pulmón, tractos digestivo y genitourinario o el sistema nervioso central. Es un péptido regulador que juega un papel fundamental en numerosas funciones biológicas, entre las que destacan su función vasodilatadora y broncodilatadora, la inhibición de la secreción de numerosas hormonas, su actividad antimicrobiana, la regulación de la función renal o de la proliferación celular, entre otras².

Existen interesantes evidencias que sugieren que la AM podría actuar como un factor inmunomodulador endógeno, con efectos fundamentalmente antiinflamatorios. Su expresión varía entre diferentes células y órganos del sistema inmune; en este sentido, se muestra incrementada en el timo y disminuida en el bazo. Las células leucocitarias, incluyendo monocitos, macrófagos o neutrófilos también producen cantidades importantes del péptido, especialmente tras estímulos inflamatorios^{3,4,5} y se ha observado que su expresión incrementada en condiciones inflamatorias se produce tanto en circunstancias experimentales como clínicas, incluyendo el proceso de sepsis producida por endotoxinas^{4,6}. La AM liberada podría promover la regulación del flujo sanguíneo local, modular la actividad de diferentes enzimas, como la óxido nítrico sintetasa, o favorecer la producción de quimiocinas y citocinas⁷. También se ha observado que el péptido

es capaz de modificar la activación de la cascada del complemento a través de su interacción con el factor H, proteína de unión a la AM, alterándose la capacidad catalítica de dicho factor^{8,9}. Aún más, en la etapa inicial de la respuesta inflamatoria se ha demostrado una estrecha relación entre ciertas citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o interleucina 1-beta (IL-1 β), con la AM; estudios previos sugieren que el péptido actuaría como parte de un mecanismo de retroalimentación previniendo la sobreproducción de estas citocinas¹⁰.

Por otro lado, el término de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se utiliza desde hace años para designar a las enfermedades inflamatorias del intestino, principalmente del intestino grueso, de etiología no bien conocida y siempre de evolución crónica. Comprende a la Colitis Ulcerosa y a la Enfermedad de Crohn. Ambas comparten aspectos epidemiológicos y síntomas clínicos, signos radiológicos y hallazgos anatomopatológicos comunes y se han valorado diferentes factores que contribuyen a la patogénesis de esta enfermedad; destacamos los ambientales, los genéticos o los inmunes. Existen evidencias de que el inicio de los cambios inflamatorios que ocurren en la mucosa intestinal es consecuencia de una aberrante respuesta por alteración de la tolerancia del sistema inmune a antígenos endógenos. Éstos son procesados por los macrófagos que lo presentan a las células T CD4+, que al ser activadas, elaboran y secretan varias citocinas como TNF- α , interferón γ (IFN- γ) o IL-12. Todas estas sustancias estimulan la secreción de otros mediadores, que ampli-

*Talero, E., Sánchez-Fidalgo,
S., Alarcón de la Lastra,
C., Camacho-Barquero, L.,
Sánchez-Calvo, J.,
Motilva, V.*

*Departamento de Farmaco-
logía, Facultad de Farmacia,
Universidad de Sevilla*

fican la respuesta inflamatoria, como prostaglandinas, leucotrienos, o el factor activador de plaquetas. De este modo se produce la activación de los neutrófilos y de nuevos macrófagos que liberan al medio extracelular proteasas, metaloproteinasas, como la mieloperoxidasa (MPO), y numerosos radicales libres derivados del oxígeno, contribuyendo todo ello al daño tisular¹¹.

Actualmente las terapias con fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores ayudan a controlar razonablemente a los pacientes. No obstante, los efectos adversos observados durante el tratamiento junto con las frecuentes recidivas obligan en muchos casos, como ultima alternativa, a la resección quirúrgica¹². Éstos y otros motivos fuerzan a buscar y evaluar la eficacia de nuevas terapias capaces de modular a ambos componentes de esta enfermedad es decir, el inflamatorio y/o el inmunológico. Entre los numerosos agentes que se están investigando se encuentran los péptidos gastrointestinales, y entre ellos la AM.

Basándonos en los antecedentes anteriormente citados, en nuestro estudio nos planteamos valorar las propiedades de AM siguiendo un modelo experimental de EII por aplicación del hapteno ácido 2,4,6- trinitrobenzenosulfónico (TNBS) analizando los resultados observados tanto durante la fase aguda de la enfermedad como en la evolución crónica de la misma así como los cambios bioquímicos y moleculares asociados.

METODOLOGÍA

El estudio ha sido realizado en ratas Wistar de peso medio comprendido entre 150-200 g y mantenidas en condiciones estándares de estabulización (24-25 °C, doce horas de luz al día y alimentación controlada), suministradas por el Centro de Producción y Experimentación Animal de la Universidad de Sevilla. Doce horas antes de comenzar los ensayos, los animales fueron mantenidos en ayunas, permitiendo el libre acceso al agua y en jaulas individuales. Todos los protocolos llevados a cabo han seguido las recomendaciones relativas a la experimentación animal (Real Decreto 1201/2005, desarrollado por la Comunidad Autónoma Andaluza, Decreto 199/2005).

El péptido fue suministrado por NeMPS (Group SNPE, Estrasburgo, Francia) y hemos seguido dos pautas diferentes en la inducción de la colitis por el hapteno TNBS.

-Modelo agudo (MA), de cuatro días totales de duración de tratamiento con el péptido.

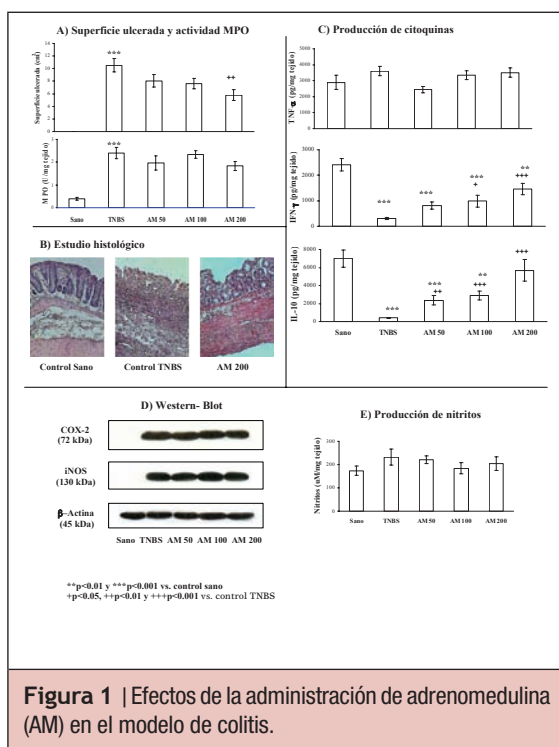
-Modelo crónico, de dos y tres semanas de duración (MC1 y MC2, respectivamente).

La inflamación en el colon fue inducida siguiendo la técnica propuesta por Morris y col.¹³. A los animales anestesiados se les administró, mediante sonda rectal, una dosis única de 10 ó 30 mg de TNBS (Sigma-Aldrich química, S.A., España) para inducir la colitis aguda o crónica respectivamente, y disuelto en 0.25 mL de etanol (50% v/v), manteniendo los animales en posición supina durante unos minutos. En el MA, la AM fue suspendida en solución salina (0.9%) y administrada i.p. (0.1 mL/100g animal), a dosis de 50, 100 y 200 ng/Kg animal/día, 48, 24 y 1 h antes de la aplicación del TNBS y 24 h después. Los animales fueron sacrificados 24 h tras la última administración. En el MC, administramos similares dosis de AM, comenzando 24 h después de la inducción de la colitis, y continuando con una administración diaria durante 2 y 3 semanas. En todos los ensayos se incluyó un grupo sano (*sham*) y un grupo control que recibió TNBS. Los días posteriores a la administración del hapteno, se cuantificó el consumo de comida y bebida/animal, se valoró la aparición de diarrea, y se observaron las variaciones de peso.

Tras el sacrificio, el colon fue abierto longitudinalmente para observar las lesiones macroscópicas originadas cuantificándose su extensión, superficie lesionada en cm², y gravedad, según escala propuesta por Bobin-Dubigeon y col.¹⁴ con ligeras modificaciones. Una vez valorado el daño, el colon fue dividido en 5 piezas con objeto de obtener muestras de tejido viables para las determinaciones bioquímicas posteriores que se congelaron a -70 °C.

El estudio histológico se llevó a cabo según la metodología clásica de inclusión en parafina, realizándose una tinción de hematoxilina/eosina. También se analizaron diferentes parámetros bioquímicos con objeto de valorar los cambios en el tejido dañado que el péptido pudiera inducir. Éstos fueron:

- Determinación de la actividad MPO, correlacionable con el grado de infiltración neutrofílica, siguiendo un método espectrofotométrico¹⁵.
- Producción de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IFN- γ y de la citocina antiinflamatoria IL-10 por técnica de ELISA y



utilizando kits comerciales proporcionados por Diaclone (Francia).

- Expresión en el colon de las proteínas ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) por Western Blot.
- Medida de la liberación de óxido nítrico cuantificando espectrofotométricamente los nitritos totales mediante la reacción de Griess.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La administración intracolónica de 10 mg de TNBS produjo en los animales un cuadro característico de colitis aguda (Figura 1A). En los animales correspondientes al grupo control, y sacrificados 48 h después de la aplicación del hapteno, grupo control-TNBS, el estudio macroscópico del colon mostraba una mucosa dañada, observándose una zona lesionada amplia, profunda, necrótica y hemorrágica. Después de la administración de AM los datos derivados de la medición directa de la superficie dañada, y aquellos obtenidos aplicando la escala propuesta, reflejaron una cierta mejoría que resultaron significativos con la dosis mayor del péptido ensayada (200 ng/Kg animal) (Figura 1A).

La comparación de los cortes histológicos de tejido intestinal procedente de animales sa-

nos con aquellos obtenidos de animales instilados con 10 mg de TNBS (Figura 1B) mostraba que la estructura histológica normal se transformaba en una lesión que afectaba longitudinal y transversalmente a la glándula intestinal con una amplia pérdida de su estructura característica siendo esta sustituida por una abundante capa necrótica con presencia de fibroblastos, fibras de colágeno e infiltrado inflamatorio leucocitario, especialmente en zonas de mucosa y submucosa. Sin embargo, los datos microscópicos obtenidos tras el tratamiento con AM confirmaron los resultados macroscópicos reflejando una mayor preservación de la estructura de la mucosa intestinal colónica.

Siguiendo el estudio agudo, los datos obtenidos tras la medida de la actividad MPO no reflejaron diferencias significativas entre los grupos tratados con AM en relación con el grupo control-TNBS (Figura 1A). Respuestas similares fueron observadas tras la cuantificación de las citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, los resultados correspondientes a la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10 pusieron de manifiesto un incremento significativo de los niveles de esta citocina en los animales tratados con las tres dosis de AM, respecto a los animales control-TNBS, en los que los niveles eran prácticamente indetectables (Figura 1C). La cuantificación de la expresión de las proteínas COX-2 e iNOS, por *western-blot* reveló, como era de esperar, una inducción muy importante en el grupo control-TNBS, incremento que el péptido sin embargo no fue capaz de modificar de forma apreciable con ninguna de las dosis estudiadas (Figura 1D). Del mismo modo, siguiendo esta pauta aguda de administración de AM, tampoco se observaron cambios en la producción de nitritos con respecto a los cuantificados en el grupo control-TNBS (Figura 1E).

En los estudios crónicos (Figura 2A) la administración intracolónica de 30 mg de TNBS produjo en los animales, durante las dos y tres semanas posteriores a la inducción de la colitis, un cuadro importante de colitis crónica manifestada por diarrea sanguinolenta, con pérdida de peso en muchos de los animales implicados en el estudio. Los intestinos, una vez disecados, se presentaban acortados y con evidentes lesiones inflamatorias. La administración de AM, a las tres dosis utilizadas y en ambos periodos, disminuyó de forma estadísticamente significativa la extensión del daño mostrándose un tejido con signos evidentes de mayor recuperación.

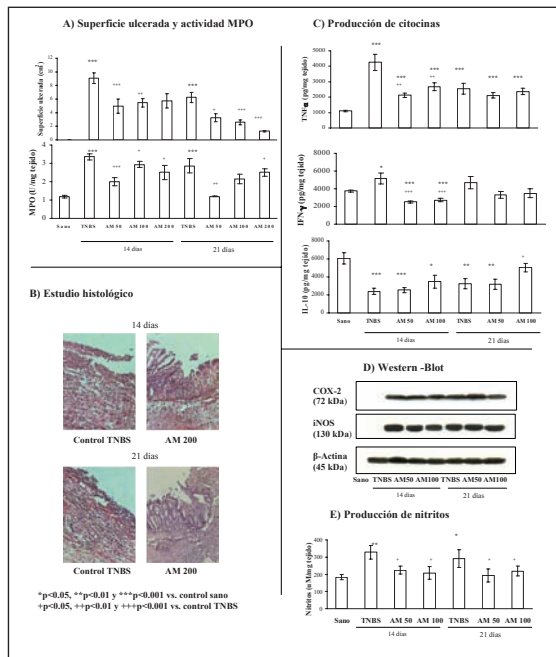


Figura 2 | Efectos de la administración de adrenomedulina (AM) en el modelo de colitis ulcerosa crónica inducida por TNBS.

En los cortes histológicos de tejido intestinal de los grupos que recibieron TNBS, a los 14 días y también tras 21 días de su administración, aparecía una desestructuración tisular, con fusión de la mucosa y submucosa, escaso desarrollo glandular y alto contenido de fibroblastos, colágeno e infiltrado inflamatorio en la base de la lesión. Sin embargo, la administración reiterada de adrenomedulina, en ambos protocolos, provocó una mejoría evidente, apreciándose glándulas regenerativas infiltrán-

dose por el tejido adyacente, más abundantes en las muestras de animales tratados durante 21 días (Figura 2B).

Los resultados procedentes del estudio de la actividad MPO mostraron que las tres dosis ensayadas de péptido disminuían significativamente los valores de este parámetro bioquímico, comparando con el grupo control-TNBS y a las dos pautas aplicadas (Figura 2A). Del mismo modo, las medidas de producción de TNF- α e IFN- γ indicaron que AM era capaz de reducir intensamente los niveles de ambas citocinas. Por el contrario, los niveles de IL-10 fueron incrementados por el péptido, especialmente con la dosis mayor ensayada y en el protocolo de 21 días (Figura 2C). Los niveles de expresión de las proteínas COX-2 e iNOS, al igual que en el modelo agudo, no fueron modificados por AM (Figura 2D), aunque sí fue detectada una reducción significativa en la producción de nitritos en los grupos tratados con el péptido tanto a los 14 como a los 21 días de producción de la colitis (Figura 2E).

En resumen, además de las funciones ya documentadas relacionadas con el papel de AM tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, los resultados de nuestro estudio se suman a la gran potencialidad de esta molécula como agente antiinflamatorio/inmunomodulador ya que dosis muy bajas, del orden de nanomolar, favorecen la recuperación del tejido intestinal inflamado desencadenando un reequilibrio interesante en la expresión de las citocinas implicadas en el proceso patológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553-60.
2. Garcia MA, Martin-Santamaría S, de Pascual-Teresa B, Ramos A, Julian M, Martínez A. Adrenomedullin: a new and promising target for drug discovery. *Expert Opin Ther Targets.* 2006;10(2):303-17.
3. Kubo A, Minamino N, Isumi Y, Katafuchi T, Kangawa K, Dohi K, Matsuo H. Production of adrenomedullin in macrophage cell line and peritoneal macrophage. *J Biol Chem.* 1998 Jul 3;273(27):16730-8.
4. Minamino N, Isumi Y, Kangawa K, Kitamura K, Matsuo H. Adrenomedullin production in vascular cells and its function in the vascular walls. In: Martínez A, Cuttitta F, editors. *Adrenomedullin*. Washington, DC:IOS Press 1998. p 79-102.
5. Zaks-Zilberman M, Salkowski CA, Elsasser T, Cuttitta F, Vogel SN. Induction of adrenomedullin mRNA and protein by lipopolysaccharide and paclitaxel (Taxol) in murine macrophages. *Infect Immun.* 1998;66(10):4669-75.
6. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, Marumo F. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1449-53.
7. Elsasser TH, Kahl S. Adrenomedullin has multiple roles in disease stress: development and remission of the inflammatory response. *Microsc Res Tech.* 2002;57(2):120-9.
8. Scott MG, Hancock RE. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Crit Rev Immunol.* 2000;20(5):407-31.
9. Pio R, Martínez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, Elsasser TH, Cuttitta F. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem.* 2001;276(15):12292-300.
10. Koo DJ, Yoo P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH, Wang P. Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline during sepsis: maintenance of adrenomedullin responsiveness and downregulation of proinflammatory cytokines. *J Surg Res.* 2000;91(1):70-6.
11. Panés J, Piqué JM. Fisiopatología y nuevas perspectivas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revis Gastroenterol* 2001;3(3):169-180.
12. Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(2):81-92.
13. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989;96:795-803.
14. Bobin-Dubigeon C, Collin X, Grimaud N, Robert JM, Le Baut G, Petit JY. Effects of tumour necrosis factor- α synthesis inhibitors on rat trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. *Eur J Pharmacol* 2001;421:103-110.
15. Grisham MB, Beniot JN, Granger DN. Assessment of leukocyte involvement during ischemia and reperfusion of intestine. *Methods Enzymol* 1990;186:729-742.

Los agonistas de los receptores opioides modulan la kinasa 5 dependiente de ciclina y su activador p35 en cerebro de rata

A. Ramos-Miguel, A. Davison-Calabria, A. Miralles, J A. García-Sevilla

INTRODUCCIÓN

La Kinasa 5 dependiente de ciclina (Cdk5) es un miembro atípico dentro de la familia de las kinasas dependientes de ciclina. A pesar de su alta homología con este grupo de kinasas, Cdk5 no parece tener una activación dependiente de ciclina (Liu y Kipreos 2000). La asociación de Cdk5 con sus activadores p35 y p39, así como con sus productos de proteólisis dependiente de calpaína, p25 y p29, respectivamente, permite la formación de un holoenzima funcional (Dhavan y Tsai 2001). Aunque Cdk5 es expresada por la mayoría de los tejidos de mamíferos, su actividad kinasa coincide con el patrón de expresión de sus activadores p35 y p39, los cuales aparecen principalmente en neuronas postmitóticas del sistema nervioso central (CNS) (Angelo *et al.* 2006). Además, Cdk5 puede ser modulada positivamente por la fosforilación en la serina 159, mediada por Casein kinasa I (CKI) (Sharma *et al.* 1999).

Hasta el momento, la activación de Cdk5 no ha podido vincularse con la regulación del ciclo celular. Sin embargo, su activación ha sido principalmente asociada a fenómenos de neuroplasticidad, embriogénesis del CNS o neurodegeneración (para revisión, ver Angelo *et al.* 2006). Entre otras actividades, Cdk5, tras su activación dependiente de su asociación con p35, es capaz de promover cambios en el citoesqueleto neuronal mediante la fosforilación de neurofilamentos (Ferrer-Alcón *et al.* 2003).

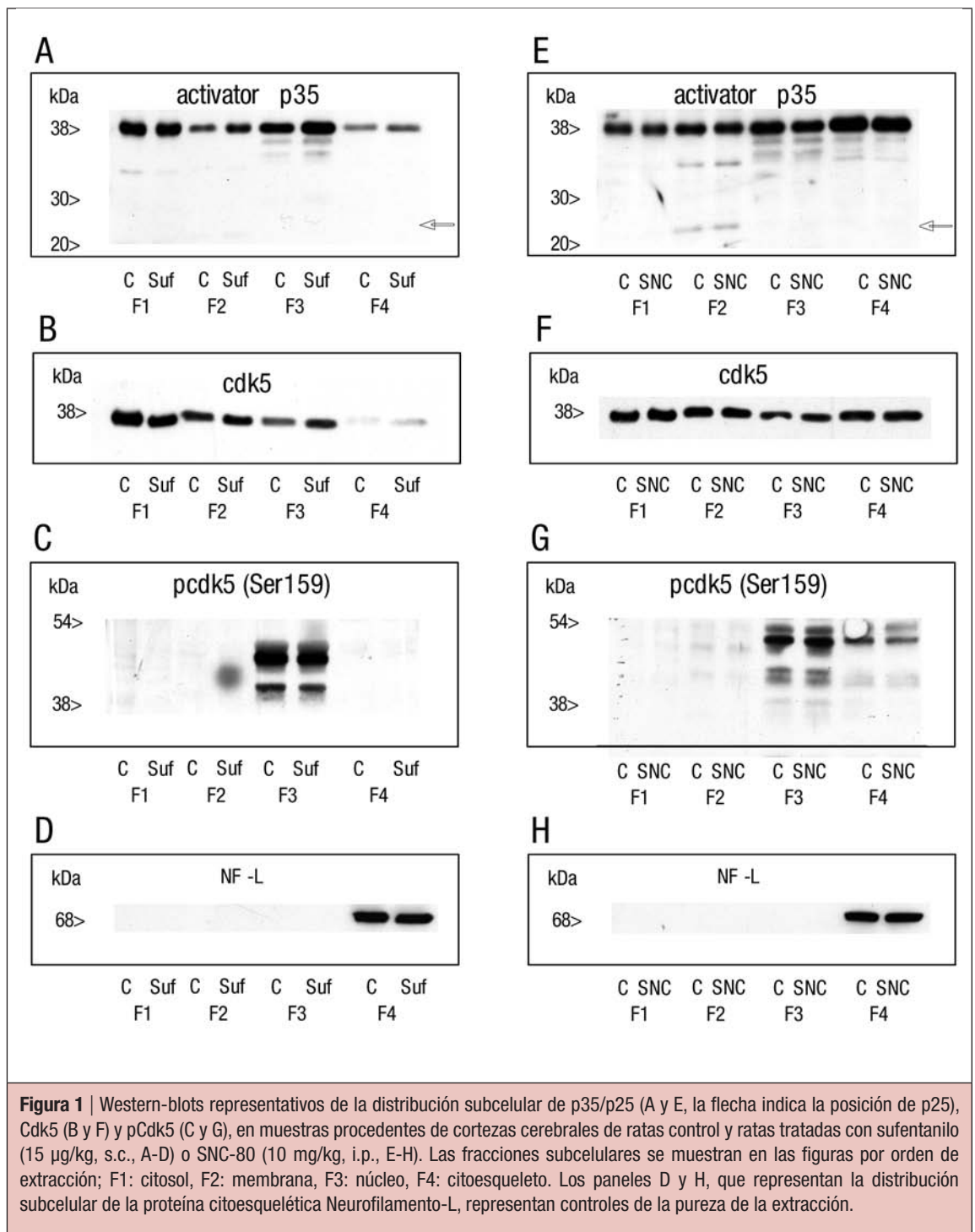
A pesar de que la implicación de la morfina en la plasticidad neuronal es crucial en el desarrollo de la adicción a opiáceos, su potencial vinculación con los mecanismos de activación

del complejo Cdk5/p35 no ha sido estudiada con detalle (Narita, *et al.* 2005, Wang, *et al.* 2004, Rodriguez-Parkitna, *et al.* 2006). El presente trabajo tuvo como objetivo analizar la relación existente entre la activación de los receptores μ -, δ - y κ -opioides y la expresión de Cdk5 y p35, así como las modificaciones en su distribución subcelular en cerebro de rata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g) fueron inyectadas subcutánea (s.c.) o intraperitonealmente (i.p.) con vehículo (NaCl 0.9% o DM-SO en experimentos con SNC-80) o sufentanilo (μ -agonista, 1, 2.5, 5, 15 y 30 μ g/kg, s.c., 30 min), SNC-80 (δ -agonista, 10 mg/kg, i.p., 120 min) y (-)U50488H (κ -agonista, 10 mg/kg, i.p., 30 min) en los tratamientos agudos. Para tratamientos repetidos o subcrónicos fueron inyectados vehículo o morfina (10 mg/kg, 5 días) y SNC-80 (10 mg/kg, 5 días). Las ratas fueron sacrificadas por decapitación en los tiempos indicados, y las cortezas cerebrales fueron diseccionadas y congeladas en nitrógeno líquido de forma inmediata. Los efectos de los tratamientos sobre la expresión de Cdk5 y p35 fueron analizados mediante *Western-blot* en homogenados totales de corteza o en fracciones subcelulares. Las inmunodensidades de Cdk5 (formas totales o fosforiladas en la serina 159 – pCdk5) y p35 son representadas porcentualmente respecto a sus controles. Los análisis estadísticos empleados para la diferenciación de los distintos grupos de animales tratados frente a sus respectivos controles fueron, en primer lugar, un análisis de la varianza (ANOVA) y, posteriormente, el test de Bonferroni.

A. Ramos-Miguel, A. Davison-Calabria, A. Miralles, J A. García-Sevilla
Laboratori de Neurofarmacologia, IUNICS, Universitat de les Illes Balears, 07122 Palma de Mallorca



RESULTADOS

Tratamientos agudos con agonistas μ - (sufentanilo, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, s.c., 30 min) y δ - opioides (SNC-80, 10 mg/kg , i.p., 120 min) resultaron en una reducción significativa de la inmunodensidad de Cdk5 (20 \pm 4.1%, $p < 0.05$, $n = 4-6$, y 27 \pm 2.3%, $n = 5$, $p < 0.001$, respectivamente). p35 y p25 no sufrieron disminuciones significativas tras el mismo tratamiento con sufentanilo, mientras que SNC-

80 redujo la inmunodensidad de p35 (21 \pm 2.2%, $p < 0.01$, $n = 5$). pCdk5 sufrió una marcada reducción en su inmunodensidad (40 \pm 6.2, $p < 0.01$, $n = 4-6$) tras un tratamiento agudo con sufentanilo (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, s.c., 30 min). El tratamiento agudo con agonista κ - no varió la inmunodensidad de Cdk5 ni p35. Además, los tratamientos subcrónicos con opiáceos (morfina: 10 mg/kg , 5 días, y SNC-80: 10 mg/kg , 5 días) no alteraron la inmunodensidad de Cdk5 ni p35. Tras este tratamien-

to inductor de tolerancia a la morfina, tampoco la abstinencia espontánea de 3 y 14 días produjo efecto alguno sobre la expresión de estas proteínas. En el tratamiento repetido de SNC-80, la abstinencia se provocó por inyección del antagonista δ -opioide naltrindol (5 mg/kg, i.p., 60 min). Su acción no produjo efecto sobre la inmunodensidad de Cdk5 ni p35.

Los experimentos de fraccionamiento subcelular tras el tratamiento agudo con un agonista μ -opioide (sufentanilo, 15 μ g/kg, s.c.) promovieron el desplazamiento del complejo Cdk5/p35 del citosol a membrana y núcleo (Fig 1A-D). En concreto, en el tratamiento con sufentanilo, p35 redujo su inmunodensidad en el citosol (21%) y aumentó en membrana (78%) y núcleo (68%) (Fig. 1A). Del mismo modo, Cdk5 reflejó un descenso en su expresión citosólica (28%), y se vio incrementada en membrana (15%) y núcleo (60%) (Fig. 1B). Estos resultados no se observa-

ron en la distribución subcelular de las proteínas estudiadas tras el tratamiento con un agonista δ -opioide (SNC-80, 10 mg/kg, i.p.) (Fig. 1E-H). pCdk5 se presentó con una localización exclusivamente nuclear (Fig. 1C y 1G) y sufrió una reducción en su inmunodensidad (20%) tras la administración de sufentanilo.

DISCUSIÓN

Estos resultados indican que los receptores μ - y δ -opioides juegan un papel inhibitorio en la regulación aguda de la expresión de Cdk5/p35 en el cerebro de rata. Por el contrario, este complejo parece no tener una función esencial en la aparición y desarrollo de tolerancia a la morfina. No obstante, dosis bajas de carácter agudo parecen funcionar como señalizadores para la ubicación del complejo en el entorno subcelular y, así mismo, la fosforilación de Cdk5 en la serina 159 pa-

REFERENCIAS

- Angelo, M., Plattner, F. y Geise, K.P. (2006) Cyclin-dependent kinase 5 in synaptic plasticity, learning and memory. *J. Neurochem.* 99: 353-370.
- Daban, R. y Tsai L. (2001) A decade of CDK5. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2: 749-759.
- Ferrer-Alcón, M., La Harpe, R., Guimón, J. y García-Sevilla, J.A. (2003) Downregulation of neuronal cdk5/p35 in opioid addicts and opioid-treated rats: relation to neurofilament phosphorylation. *Neuropsychopharmacology* 28: 947-955.
- Liu, J. y Kipreos, E.T. (2000) Evolution of cyclin-dependent kinases (CDKs) and CDK-activating kinases (CAKs) : differential conservation of CAKs in yeast and metazoa. *Mol. Biol. Evol.* 17 : 1061-1074.
- Narita, M., Shibasaki, M., Nagumo, Y., Narita, M., Yajima, Y. y Suzuki, T. (2005) Implication of cyclin-dependent kinase 5 in the development of psychological dependence on and behavioral sensitization to morphine. *J. Neurochem.* 93: 1463-1468.
- Rodriguez-Parkitna, J., Obara, I., Wawrzczak-Bargiela, A., Makuch, W., Przewlocka, B. y Przewlocki, R. (2006) Effects of GSK3 β and Cdk5 kinase inhibitors on morphine-induced analgesia and tolerance in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (in press; DOI: 10.1124/jpet.106.107581).
- Sharma, P., Sharma, M., Amin, N.D., Albers, R.W. y Pant, H.C. (1999) Regulation of cyclin-dependent kinase 5 catalytic activity by phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96: 11156-11160.
- Wang, C.H., Lee, T.H., Tsai, Y.J., Liu, J.K., Chen, Y.J., Yang, L.C. y Lu, C.Y. (2004) Intrathecal cdk5 inhibitor, roscovitine, attenuates morphine antinociceptive tolerance in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 25: 1027-1030

Farmacocinetica poblacional de Tacrolimus en pacientes con trasplante hepatico. Influencia del tiempo post-trasplante

Rodríguez M.¹, Valdivieso A.², Ortiz de Urbina J.², Gastaca M.², Jauregizar N.³, Calvo R.⁴

INTRODUCCIÓN

El tacrolimus es un agente inmunosupresor cuya introducción en clínica ha supuesto una alternativa terapéutica importante a la ciclosporina en pacientes sometidos a trasplante de órganos, jugando un papel destacado en el trasplante hepático.

Sin embargo, al igual que otros inmunosupresores, el tacrolimus presenta una gran variabilidad interindividual en la respuesta, generalmente asociada a la farmacocinética, por lo que es recomendable el ajuste de la dosis en función de sus niveles sanguíneos.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo ha sido caracterizar la farmacocinética de tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante hepático y explicar la variabilidad interindividual observada mediante la elaboración de un modelo poblacional predictivo.

METODOLOGÍA

Las muestras de sangre de los pacientes (Concentración sanguínea previa a la siguiente dosis, Cmin), así como el resto de la información (características demográficas y bioquímicas de los pacientes), han sido cedidas por la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital de Cruces. El número total de pacientes estudiado fue de 75.

Para llevar a cabo el objetivo propuesto se ha empleado el programa de análisis farmacocinético poblacional NONMEM y el programa estadístico SPSS. El programa NONMEM permite, a pesar de disponer de un solo nivel sanguíneo (Cmin) estimar con exactitud y precisión los parámetros farmacocinéticos de cada individuo teniendo en cuenta la información de la población en estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se resumen las variables farmacocinéticas observadas. Como puede apreciarse

	Media	DS	CV%	Rango
Dosis* (mg) (n = 2736)	3.06	1.13	36.81	(0.5 - 7.5)
Cmin (ng/ml) (n = 365)	13.90	7.29	52.47	1.5 - 69.5
Cmin/Dosis (n = 365)	5.14	4.30	83.70	0.6 - 46.2

* dosis administrada cada 12 horas.

Rodríguez M.¹,
Valdivieso A.²,
Ortiz de Urbina J.²,
Gastaca M.²,
Jauregizar N.³,
Calvo R.⁴

¹ Dymakin S.L., Parque Tecnológico de Bizkaia, Ed. 801-B, 1ª planta, 48160 Derio, Vizcaya.

² Unidad de Trasplante Hepático. Hospital de Cruces, Vizcaya.

³ PharmaDatum S.L.L., Edificio Beaz. Carretera Sangroniz 6,

48150 Sondica, Vizcaya.

⁴ Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, 48940 Leioa, Vizcaya.

el rango de dosis fue amplio de 0.5 a 7.5 mg al igual que los valores de C_{min} 1.5 a 69.5 ng/ml, rangos similares a los publicados en otras poblaciones (Fukudo et al., 2003). Cabe destacar la importante variabilidad observada en la relación $C_{min}/Dosis$ (83.7%) ya que, *a priori*, cabría esperar que fuese más baja que las relativas a ambas variables de forma independiente (Dosis y C_{min}).

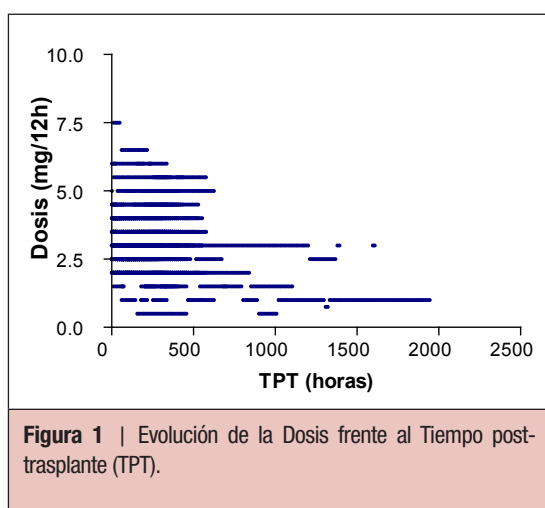


Figura 1 | Evolución de la Dosis frente al Tiempo post-trasplante (TPT).

La variabilidad en la dosis, al igual que en la relación $C_{min}/Dosis$, parece ser dependiente, en parte, del tiempo transcurrido tras el trasplante (TPT), además de la propia variabilidad entre individuos (Figura 1).

Este hecho ha sido también observado por otros autores y justifica la necesidad de un análisis farmacocinético para obtener los parámetros correspondientes que permitan un ajuste más preciso de la dosificación.

En la Tabla 2 se muestran los resultados del análisis farmacocinético con NONMEM: parámetros farmacocinéticos de un modelo monocompartimental (CL/F , V/F y k_a) y estadísticos (ω_{CL} , ω_v y σ).

Estos parámetros corresponden al modelo base sin evaluar la influencia de las covariables (variables demográficas, bioquímicas, etc). Interesa destacar que al no disponer de muestras tras administración intravenosa, siempre que se haga referencia a CL y V se está incluyendo el valor desconocido de la biodisponibilidad F . La constante de absorción k_a ha sido fijada a un valor consensuado en la literatura de 4.48 h^{-1} . Se sabe que esta constante muestra poca variabilidad interindividual ya que la diferencia entre individuos en la fase de absorción recae principalmente en la F .

Por otro lado, interesa puntualizar la elevada variabilidad interindividual (250%) en el volumen de distribución que puede deberse, en parte, al hecho de haber utilizado para esta estimación valores de C_{min} . Dada la elevada fijación de este fármaco a las proteínas plasmáticas y sanguíneas se considera que gran parte de la variabilidad puede estar asociada al grado de fijación a estas proteínas.

Con el fin de individualizar la población en estudio y obtener parámetros individuales (bayesianos), aun disponiendo únicamente de un nivel plasmático (C_{min}), se procedió a buscar el modelo de covariables final.

Un análisis inicial en SPSS reveló la no existencia de relación entre los parámetros farmacocinéticos y las covariables estudiadas excepto con el Tiempo Post-Trasplante (considerado variable categórica de tres niveles). En principio puede parecer extraño que las variables que podrían afectar al CL o al V (por ej. función hepática o hematocrito respectivamente) no expliquen la variabilidad en estos parámetros, sin embargo, ello puede deberse a que en realidad los valores CL y V son 'aparentes' puesto que llevan implícito el valor de F y su variabilidad. La variabilidad en dicha F suele tener otros orígenes diferentes, por ejemplo la expresión de P-glicoproteína, metabolismo presistémico, Tiempo Post-Trasplante (Lukas JC et al., 2005), etc.

Tabla 2. | Modelo farmacocinético monocompartimental.

	θ	EEE (CV%)	(CV%)	EEE (CV%)
$CL^*(l/h)$	13.90	7.27	49.09	28.17
$V^*(l)$	496.00	10.36	250.00	36.96
$k_a (h^{-1})$	4.48	-	-	-
$\sigma (CV\%)$	35.07	13.90	-	-

* se refiere a CL/F y V/F .

En la Tabla 3 se resumen los parámetros farmacocinéticos y su variabilidad correspondientes al modelo final; este modelo incluye el Tiempo Post-Trasplante como única covariable predictora en ambos parámetros. El modelo final se eligió porque era el que producía menor valor de la función objetiva (estadístico de NONMEM) y mejor ajuste como puede apreciarse en las Figura 2.

En la tabla anterior se reflejan los parámetros farmacocinéticos CL y V en función del Tiempo Post-Trasplante en tres escalas de tiempo: menor de 3 días, de 3 a 30 días e igual o mayor a 30 días posteriores al trasplante.

Si se observa el valor del CL, del primer tramo al segundo aparece un aumento aunque luego paradójicamente disminuye (se supone que la función hepática se normaliza). Este hecho ha sido previamente observado por otros autores (Zahir et al., 2005) no encontrando explicación para este resultado; sin embargo, teniendo en cuenta las características del fármaco en estudio, nosotros consideramos que la explicación recae de nuevo en la F que aumenta a medida que transcurre el Tiempo Post-Trasplante (Jusko et al., 1995). De esta manera por ejemplo, si se considera que F es 0.06 durante los tres primeros días post-trasplante, el verdadero valor de CL sería 0.54 L/h. Si se considera que de 3 a 30 días post-trasplante, el valor de F aumenta a 0.20, el verdadero valor de CL sería 3 L/h; finalmente si F sigue aumentando a partir del día 30, llegando a una biodisponibilidad estable de 0.8, el verdadero valor de CL también aumentaría a

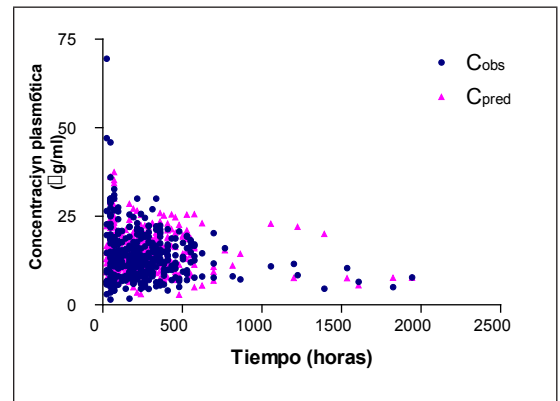


Figura 2 | Concentraciones observadas (azul) y predicción poblacional (rosa) del modelo farmacocinético final.

7.67 L/h. Esta explicación tiene un sentido más fisiológico que tratar de buscar un motivo a una aparente disminución en CL con el Tiempo Post-Trasplante.

En la Tabla 4, se muestran la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación de los parámetros individuales de la población estudiada, que serían los que se deberían de emplear para un ajuste de dosis posterior utilizando el modelo predictivo propuesto. Se refleja también el rango en el que varían dichos parámetros en las tres escalas de TPT estudiadas.

Establecidos los parámetros individuales y su evolución con el TPT, se puede proponer un esquema de dosificación individualizado.

Tabla 3 Modelo farmacocinético poblacional final: modelo que incluye el Tiempo Post-Trasplante en CL y V.				
	θ	EEE (CV%)	(CV%)	EEE (CV%)
CL* (CL < 3 días) (l/h)	9.09	15.73	42.90	26.74
V* (< 3 días) (l)	340.00	18.06	158.11	87.60
CL*(3 días < CL > 30 días) (l/h)	15.70	6.56	42.90	26.74
ζ * (3 días \leq CL > 30 días) (l)	737.00	13.01	158.11	87.60
X Λ * (CL \geq 30 días) (l/h)	9.59	16.27	42.90	26.74
ζ * (CL \geq 30 días) (l)	440.00	20.84	158.11	87.60
$\kappa\alpha$ (h ⁻¹)	4.48	-	-	-
σ (CV%)	28.95	12.89	-	-

* se refiere a CL/F y V/F.

Tabla 4 Parámetros Bayesianos individuales de la población estudiada.				
Parámetros individuales (Método Bayes)	θ	DS	(CV%)	Rango
CL* (CL < 3 días) (l/h)	8.85	2.78	31.39	2.48 – 16.20
V* (< 3 días) (l)	470.26	439.75	93.51	28.315 - 2239.2
CL* (3 días ≤ CL < 30 días) (l/h)	15.56	5.16	33.17	2.48 - 27.73
ς* (3 días ≤ CL < 30 días) (l)	1038.39	912.34	87.86	28.32 - 4851.60
XΛ* (CL ≥ 30 días) (l/h)	10.34	2.32	22.46	7.73 - 12.68
ς* (CL ≥ 30 días) (l)	453.57	427.55	94.26	174.3 - 1178.5
Kα (h ⁻¹)	4.48	-	-	-

* se refiere a CL/F y V/F.

Ejemplo de una posible aplicación clínica del resultado del modelo predictivo propuesto en este análisis

El paciente 133 recibió una dosis inicial de 3.5 mg/12 h alcanzando una concentración plasmática (C_{min}) elevada de 22.9 ng/ml. Utilizando los parámetros bayesianos propios de este paciente (Tabla 4) junto con el modelo predictivo, se podría sugerir una dosis inicial de 1 mg/12 h para entrar en el ventana de concentraciones terapéuticas (considerando una diana de 14 ng/ml).

A este mismo paciente se le fue reduciendo paulatinamente la dosis (4 cambios) hasta llegar a 2 mg/12 h alcanzando la diana de

13.8 ng/ml el día 11 post-trasplante. El modelo propuesto sugeriría que a partir del tercer día se le administrase una pauta de dosificación de 1.5 mg/12 h.

CONCLUSIONES

La determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales e individuales con exactitud y precisión puede permitir una personalización de la terapéutica de tacrolimus, con un mínimo de tres monitorizaciones (inmediatamente después del trasplante, pasados tres días y tras 30 días post-trasplante).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fukudo M, Yano I, Fukatsu S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, INRI K. Forecasting of blood tacrolimus concentrations based on the bayesian method in adult patients receiving living-donor liver transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(13): 1161-78.
2. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, Shafer MS, Herbert MF, Piergies AA, Lee CC, Schechter P, Mekki QA. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(3): 281-90.
3. Lukas JC, Martín Suárez A, Valverde MP, Calvo MV, Lanao JM, Calvo R, Suárez E, Dominguez Gil A. Time-dependent pharmacokinetics of cyclosporine (Neoral) in "de novo" renal transplant patients. (aceptado para publicación en *Int J Clin Phar Th*).
4. Zahir H, McLachlan AJ, Nelson A, McCaughan G, Gleeson M, Akhlaghi F. Population pharmacokinetic estimation of tacrolimus apparent clearance in adult liver transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2005; 27(4): 422-29.

El dolor agudo postquirúrgico en los pacientes pediátricos presenta una analgesia insuficiente

Bellido, I., Pérez-Bertólez, S.¹, Gómez, A.² y Sánchez de la Cuesta, F.

INTRODUCCIÓN

La existencia de dolor en el post-operatorio inmediato facilita la aparición de complicaciones y una peor recuperación y evolución de los pacientes. Habitualmente no se considera que tanto el tipo de paciente como el tipo de intervención realizada puede condicionar la aparición de una diferente intensidad y tipo de dolor postoperatorio y por ello, no se suele prescribir de forma protocolizada un tratamiento analgésico capaz de prevenir el dolor postquirúrgico. Muy frecuentemente la medicación analgésica postquirúrgica es insuficiente, hecho que se solventa con la administración de analgésicos a demanda del paciente. A pesar de que es conocida la mayor eficacia de los analgésicos cuando el tratamiento se instaura en las primeras fases de desarrollo del cuadro doloroso frente a cuando se instaura cuando existe un dolor intenso.

La población pediátrica es especialmente susceptible a experimentar un dolor postquirúrgico innecesario por sus limitaciones a la hora de expresar sus sensaciones y sus necesidades, porque en muchas ocasiones los pacientes confunden las sensaciones/sentimientos de dolor, ansiedad y de miedo, porque la existencia de alguno de estos síntomas puede, sobre todo en los niños, potenciar el grado de percepción del otro, porque en muchas ocasiones los pacientes pediátricos no saben expresar bien sus necesidades, y porque si el dolor en los adultos no suele estar bien valorado por el personal facultativo (médicos y personal de enfermería), en los niños, la valoración del tipo e intensidad de dolor entraña una mayor dificultad y requiere la utilización de escalas

de valoración adaptadas a la edad y grado de maduración del paciente.

Frecuentemente parámetros empleados como indicativos de dolor en el niño tales como el llanto o la expresión de la cara pueden ser producto de respuestas emocionales como el miedo y no resultado del dolor. La ansiedad ha demostrado ser uno de los factores que determinan la sensación dolorosa en el postoperatorio después de una intervención quirúrgica. Una adecuada valoración del dolor infantil requiere el conocimiento de la complejidad y plasticidad de la percepción del dolor en el niño, de la influencia de factores tales como la maduración psicobiológica así como del conocimiento del tipo de agresión quirúrgica sufrida. Por tanto, es necesario que la persona que realice la valoración esté familiarizada en el trato con los niños post-operados y en el manejo de las escalas de valoración.

Otra sintomatología difícil de valorar es la ansiedad, que, especialmente, en la población pediátrica ha demostrado ser uno de los factores que determinan la intensidad de la sensación dolorosa en el postoperatorio después de una intervención quirúrgica.

Con este trabajo hemos tratado de determinar como nuestro principal objetivo el grado de dolor prequirúrgico y postquirúrgico inmediato del paciente pediátrico sometido a diferentes tipos de intervenciones.

Y como objetivos secundarios, hemos intentado determinar el grado de ansiedad prequirúrgica y postquirúrgica inmediata del paciente pediátrico, el tipo de relación existente

**Bellido, I.,
Pérez-Bertólez, S.¹,
Gómez, A.² y
Sánchez de la Cuesta, F.**
D. Farmacología y Terapéutica
Clínica. Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga¹ S.
Cirugía Pediátrica, Hospital
Regional Universitario Carlos
Haya.² S.
Anestesiología, Reanimación y
Medicina del Dolor, Hospital
Universitario Virgen de la
Victoria. Málaga.
ibellido@uma.es

entre el grado de ansiedad y la intensidad del dolor en cada una de las determinaciones, y hemos intentado determinar y evaluar los parámetros clínicos, anestésicos y quirúrgicos que condicionan el grado de dolor y ansiedad.

METODOLOGÍA

Hemos realizado un estudio prospectivo, observacional y descriptivo en pacientes pediátricos sometidos a cirugía en el Servicio de Cirugía Pediátrica de la Sección Materno-Infantil del Complejo Hospitalario Regional Universitario Carlos Haya (Málaga). Los pacientes fueron recogidos entre los meses de Enero-2005/Mayo-2006. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado para la recogida de datos de las historias y la realización de la entrevista de valoración y de las escalas de valoración de los pacientes.

Se consideraron como criterios de inclusión de los pacientes: ser niño de cualquier sexo y raza menor de 14 años sometido a procedimiento quirúrgico. Y que en la historia clínica aparecieran recogidos al menos un 60% de los datos clínicos requeridos. Se consideraron como criterios de exclusión: Pacientes que fueron intervenidos de más de 3 patologías durante el mismo acto quirúrgico, que fueron intervenidos de cirugía de tipo traumatológica, oftalmológica, otorrinolaringológica, cardiovascular y neurocirugía (por no existir en ninguno de estos casos ninguna intervención que fuera controlada en el hospital de día del servicio de cirugía), que necesitaron ser reintervenidos con carácter urgente durante el periodo de ingreso (primeras 24 h), que presentaron alguna complicación grave, que fallecieron y cuyos datos clínicos no aparecían suficientemente recogidos en la historia clínica (< 60% de los datos requeridos). De cada paciente se recogieron variables de tipo demográfico (edad, peso, sexo, raza, estudios, tipo de estructura familiar), régimen de ingreso (cirugía mayor ambulatoria o ingreso hospitalario), clínicas (diagnósticos (principal y motivo de la cirugía y secundarios en caso de haberlos), antecedentes personales y familiares, tratamientos previos, características y curso de la patología actual), quirúrgicas (tiempo y tipo de cirugía, sección, incidentes y características del curso quirúrgico), anestésicas (grado ASA, técnica anestésica, tipo de premedicación, inducción y mantenimiento, existencia de bloqueo asociado, analgésicos intraoperatorios y postoperatorios y constantes indicadoras estabilidad hemodinámica y respiratoria), postoperatorias (analgesia empleada,

fármaco, dosis, posología, uso-tipo-dosis-número de dosis de medicación de rescate, reacciones adversas a medicamentos analgésicos). El dolor y la ansiedad se cuantificaron de forma numérica y categórica utilizando como escalas de valoración la escala analógica visual (VAS), escalas de valoración verbal, escalas numéricas simples, la escala facial y la metodología de valoración Staic adaptada a 3 intervalos de edad (niños menores de 3 años, de 3-7 años y mayores de 7 años). La valoración del dolor y de la ansiedad se realizó en tres tiempos, pre-cirugía, en el postquirúrgico inmediato en la Unidad de Recuperación Post-Anestésica (URPA), y en los pacientes sometidos a cirugía menor ambulatoria al alta del hospital de día y en los pacientes sometidos a cirugía mayor con ingreso postquirúrgico, a las 24 h del ingreso postquirúrgico. Para valorar los datos se ha utilizado el paquete estadístico SPSS, las variables cuantitativas se han expresado como la media \pm sem/DE de N casos, las variables cualitativas se han representado como la frecuencia de N casos, y el % de incidencia de N casos y las comparaciones intergrupo se ha realizado mediante el test de la t de Student, ANOVA de una y varias vías, Chi², correlaciones bivariadas, regresiones lineales y logísticas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hasta el momento han sido incluidos en el estudio 319 niños con una edad media de 4,4 \pm 0,2 años, de ellos 85 son niñas (26,64%, edad media 5,5 \pm 0,4 años) y 234 niños, (73,35%, edad media 4,1 \pm 0,2 años). La patología se podría resumir en los siguientes grupos principales, patología de la cavidad oral (3,1%), quemados graves (4,1%), patología del tórax (0,9%), patología digestiva (18,6), patología urológica (19,1%), patología de la pared abdominal (40,4%), lesiones menores de la piel (6,6%), otros (6,9%). Los procedimientos quirúrgicos se pueden encuadrar dentro de las técnicas de cirugía general, digestiva, urológica y plástica. Los tipos de cirugía más frecuentes fueron la uranoestafilorafia y faringoplastia (1,9%), las plastias (2,2%), extirpaciones dérmicas (12,5%), endoscopias (6,3%), procedimientos sobre el pene (7,5%), otra patología urológica (2,2%), reparación de hernias (40,4%), laparoscopias (2,2%), procedimientos sobre el apéndice y apendicectomías (9,7%), orquidopexia (3,8%), injertos (1,9%), baños terapéuticos en quemados (2,2%) y otros (7,2%). La mayoría de los pacientes (79%) fue sometido a anestesia general y una menor proporción (16,9%) a anestesia locorregional asociada a anestesia general. A ningún paciente, con la excepción de los

grandes quemados, se le había prescrito analgesia pre-quirúrgica. A ningún paciente se le prescribió analgesia posquirúrgica reglada, en todos los casos se prescribió analgesia a demanda. En la URPA sólo un 9,1% (29 pacientes) de los pacientes recibió algún tipo de analgesia. En este caso, la medicación utilizada se limitó a ketorolaco (5,3%), metamizol (2,2%), otros AINEs (6,3%), opiáceos (1,8%), medicación no analgésica coadyuvante del tipo de benzodiazepinas (2,2%), y solo un paciente recibió la asociación AINE+opiáceos+benzodiazepina (0,3%). En el hospital de día, un 47% de los pacientes (149 pacientes) recibieron algún tipo de analgesia. En este caso los analgésicos utilizados fueron ibuprofeno (39,5%), paracetamol (7,6%) y metamizol (2,8%). En la valoración en planta a las 24 h de la intervención, un 50,2% de los pacientes (160 pacientes) recibieron algún tipo de analgesia. En este caso, los analgésicos utilizados fueron metamizol (27%), ibuprofeno (16%), paracetamol (3,4%), ketorolaco (0,6%), opiáceos (1,2%), medicación no analgésica coadyuvante (benzodiazepinas 0,3%) y recibieron asociaciones analgésicas un 10,9% de los pacientes (AINEs +paracetamol (0,9%), AINEs +opiáceos +benzodiazepinas (0,6%), AINEs +opiáceos +antieméticos (4,7%) y elastómeros (4,7%). En la valoración de la intensidad de dolor en los 3 tiempos fijados se observó en todos los casos la existencia de incremento de la intensidad de dolor con respecto al valor prequirúrgico de dolor leve a dolor de intensidad moderada que se detecta ya en la URPA y que permanece en el alta del paciente en el hospital de día y en la valoración del paciente en planta a las 24 h de su ingreso, y que ordenado en función del grado creciente de intensidad de dolor se resumiría en (se incluye entre paréntesis el porcentaje medio de incremento de la intensidad de dolor respecto al valor prequirúrgico): pre-cirugía hospital de día $0,41 \pm 0,16 \ll$ URPA-cirugía hospital de día $0,92 \pm 0,12 (+124\%) \ll$ alta Hospital de día $1,44 \pm 0,1 (+251\%) \ll$ pre-cirugía ingreso en planta $1,76 \pm 0,18 \ll$ URPA-cirugía ingreso en planta $1,85 \pm 0,17 (+5,11\%) <$ planta a las 24 h $1,91 \pm 0,15 (+8,52\%) (p < 0,01)$. El tipo de cirugía en el que detectó una mayor intensidad de dolor fue la cirugía urológica, que registró una evolución de la valoración VAS media de: pre-cirugía $0 \pm 0 \ll$ URPA $2,24 \pm 0,5 =$ hospital de día $3 \pm 0,4 =$ en planta a las 24h $2,5 \pm 0,8 (94,8\%) (p < 0,05)$.

Tras esta cirugía los pacientes eran dados de alta en el hospital de día o se encontraban en planta con intensidades de dolor moderada a intensa. El grupo de patologías más dolorosas postquirúrgicas en los pacientes del hospital de día fueron la patología de la cavidad oral, de la

pared abdominal y urológica y en los pacientes seguidos en planta durante 24 horas fueron los quemados y la patología urológica.

En relación con la ansiedad experimentada por los pacientes, como cabía esperar, esta disminuía conforme la valoración se alejaba del momento quirúrgico. En este sentido la valoración STAIC mostró, en este caso ordenado en grado decreciente de intensidad de la ansiedad (e incluyendo entre paréntesis el porcentaje medio de disminución de la ansiedad respecto al valor prequirúrgico): pre-cirugía-ingreso en planta $3,41 \pm 0,23 \gg$ pre-cirugía-hospital de día $2,54 \pm 0,12 \gg$ URPA cirugía-ingreso en planta $1,82 \pm 0,20 (-46,6\%) =$ planta a las 24 h $1,41 \pm 0,16 (-58,6\%) =$ URPA cirugía-hospital de día $1,32 \pm 0,13 (-48,03\%) \gg$ Hospital de día $0,65 \pm 0,11 (-74,4\%) (p < 0,01)$. Aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la percepción de dolor y de la ansiedad en los pacientes relacionadas con el tipo de anestesia, técnica anestésica y con la asociación de fármacos anestésicos utilizados, hay que resaltar que las intervenciones más dolorosas se realizaron bajo anestesia general asociada a local, especialmente en lo referido a la anestesia dorsal del pene, torácica y lumbar. La anestesia más ansiogénica fue la general asociada o no a local y a locorregional y las técnicas anestésicas lumbar, ilio-inguinal, torácica y la infiltración del paladar fueron las más ansiogénicas. La patologías más ansiogénica postquirúrgica en los pacientes del hospital de día fueron las de la cavidad oral, la pared abdominal y la urológica, y en los seguidos en planta durante 24 h fueron los grandes quemados, patología urológica y torácica.

Observamos la existencia de una correlación positiva entre el dolor prequirúrgico y el dolor postquirúrgico y entre el dolor postquirúrgico y el dolor detectado en el hospital de día. No observamos correlación alguna entre el dolor postquirúrgico y el dolor detectado en planta a las 24 horas de la intervención. En relación con la existencia de ansiedad, se observaron correlaciones similares a las descritas para el dolor. Igualmente se observaron correlaciones positivas entre las intensidades de dolor y ansiedad prequirúrgicos, postquirúrgicos, en el hospital de día y a las 24 horas de seguimiento y entre el dolor prequirúrgico y la ansiedad postquirúrgica, y entre el dolor postquirúrgico y la ansiedad en hospital de día. Es decir, cuanto mayor dolor en cualquier situación experimenta el paciente, mayor ansiedad experimenta también. Es más, parece que es el dolor el que precede y condiciona la aparición de una mayor ansiedad.

CONCLUSIONES

La analgesia periquirúrgica fue deficiente dado que se detectó la existencia de dolor de intensidad moderada en el postquirúrgico inmediato y permaneció al alta en el hospital de día y en el seguimiento a las 24 horas. La intensidad de dolor determinó el nivel de ansiedad de los pa-

cientes. Estos hechos deberían ser considerados a la hora de prescribir la premedicación anestésica y de prevenir la aparición del dolor y de la ansiedad en la URPA, hospital de día y otros servicios con objeto pautar tratamientos adecuados a las necesidades previstas para los pacientes en cada caso y minimizar-evitar el dolor y la ansiedad periquirúrgicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Rubio Pascual P, de la Cruz Bertolo J. Pediatric acute postoperative pain management service: 6 years' experience. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2006; 53 (6): 346-353.
- Goldman RD, Crum D, Bromberg R, Rogovik A, Langer JC. Analgesia administration for acute abdominal pain in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22 (1): 18-21.
- Chiaretti A, Langer A. Prevention and treatment of postoperative pain with particular reference to children. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2005; 30: 225-271.
- Brislin RP, Rose JB. Pediatric acute pain management. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23 (4): 789-814.
- Green R, Bulloch B, Kabani A, Hancock BJ, Tenenbein M. Early analgesia for children with acute abdominal pain. *Pediatrics* 2005; 116(4): 978-983.
- Stamer UM, Mpasios N, Maier C, Stuber F. Postoperative analgesia in children-current practice in Germany. *Eur J Pain* 2005; 9(5): 555-560.
- Phillips S, Walton JM, Chin I, Farrokhyar F, Fitzgerald P, Cameron B. Ten-year experience with pediatric laparoscopic appendectomy. Are we getting better?. *J Pediatr Surg* 2005 ; 40(5):842-845.

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: luis.gandia@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:

Luis Gandía Juan.

**Redactor Jefe. Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. UAM.**

**Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029-Madrid**

Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20

c.e.: luis.gandia@uam.es

XIV lección Conmemorativa **Teófilo Hernando** Departamento de Farmacología y Terapéutica

Comunicación intercelular: regulación de la respuesta inmune en la inflamación

Prof. Francisco Sánchez Madrid

Catedrático de Inmunología
Hospital Universitario de la Princesa
Facultad de Medicina. UAM

Martes 8 de Mayo de 2007

12.00 horas

AULA MAGNA
Facultad de Medicina. UAM
Edificio Decanato
(Detrás del Hospital de la Paz)

Patrocinado por:

Fth

Fundación
Teófilo Hernando

ith

Instituto
Teófilo Hernando

UAM

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA

DE MADRID

HENARES

ALCALÁ DE HENARES 29



CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



SECRETARÍA TÉCNICA



17-19 de septiembre de 2007

**Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá
Alcalá de Henares, Madrid**

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