

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT Vol.5 Nº2

JUNIO 2007

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Nuevos medicamentos

Farmacovigilancia

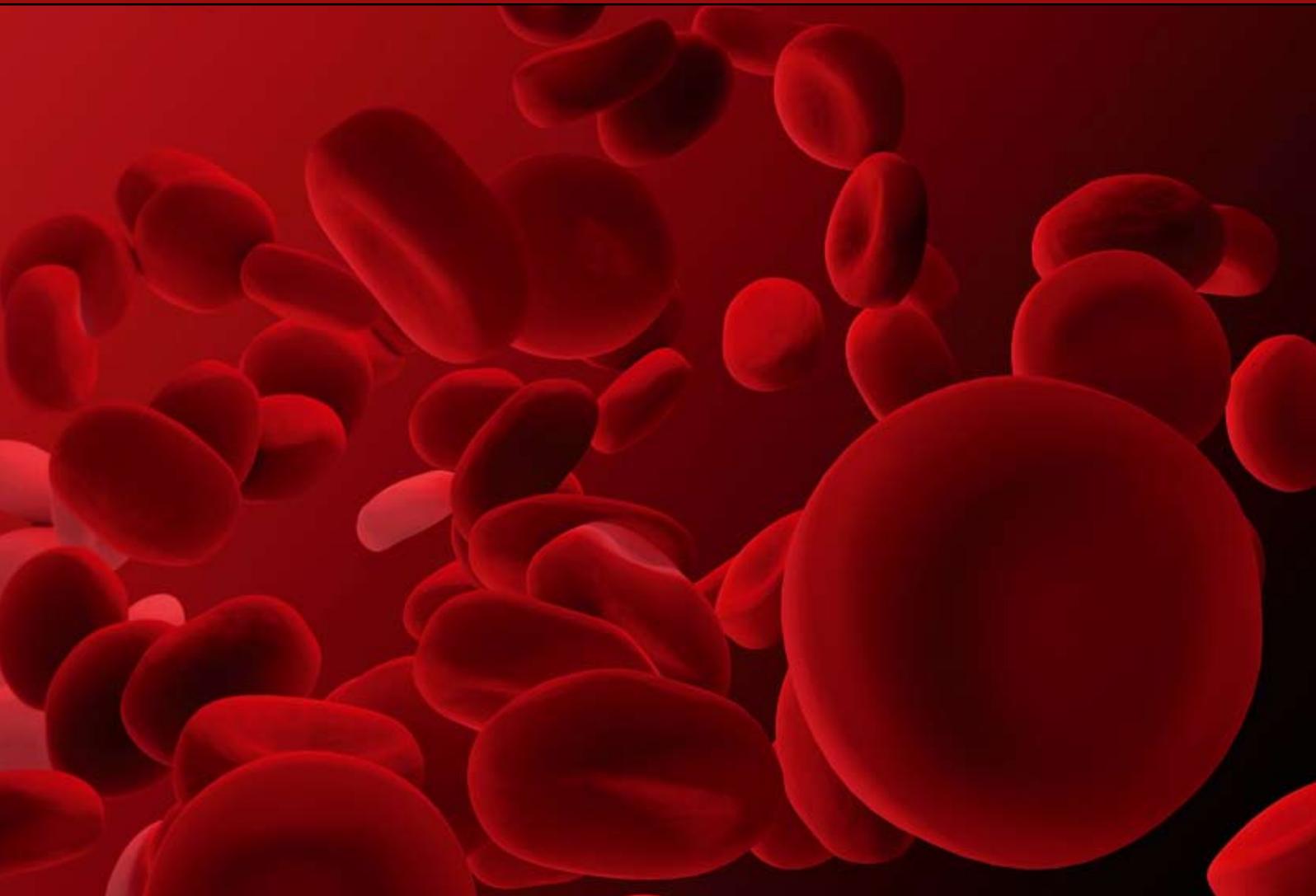
Casos farmacoterápicos

EECC comentados

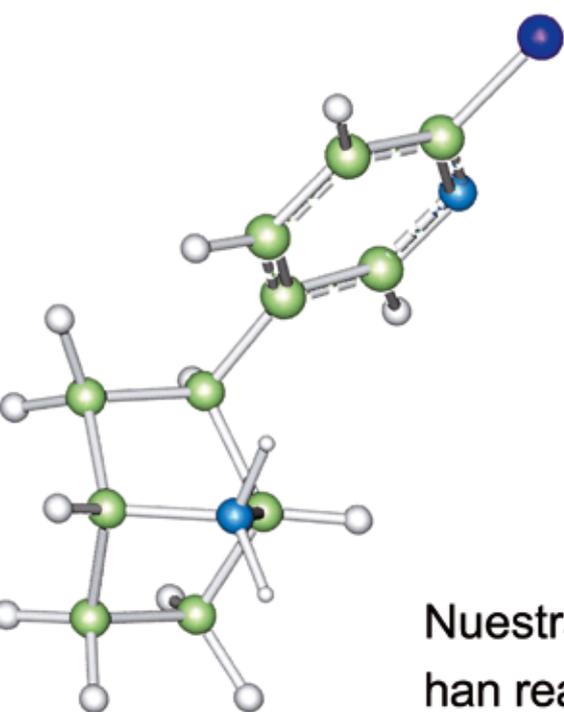
Fronteras en terapéutica

La SEF informa

*Tratamiento farmacológico actual de la LMC en su fase crónica:
los inhibidores de tirosincinasas*



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



Trabajamos para mejorar
la **calidad de vida**

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

www.ifth.es

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

ith Instituto
Teófilo Hernando
I+D+i de fármacos



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García (Madrid)

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan (Madrid)

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos (Madrid)
Manuela García López (Madrid)

CONSEJO DE REDACCIÓN

José Aznar López (Barcelona)
Rosario Calvo Dúo (Bilbao)
Alfonso Carvajal García-Pando (Valladolid)
Julio Cortijo Gimeno (Valencia)
Santiago Cuéllar Rodríguez (Madrid)
José Pedro de la Cruz Cortés (Málaga)
Jesús Frías Iniesta (Madrid)
Amadeu Gavaldà Monedero (Barcelona)
Jesús Honorato Pérez (Pamplona)
Francisco Jané Carreñá (Barcelona)
Francisco Orallo 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

Correo-e.: arturo.garcia@uam.es

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

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Producción Gráfica: Pikadrian S.L.

Imprime: 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: socesfar@socesfar.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
Francesc Taxonera Roca
Marcel.II Carbó

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

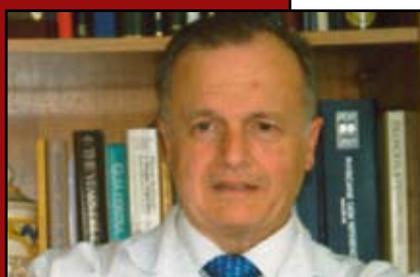
Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca (Madrid), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Feria 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 Saldaña 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).

VOL 5 N^o2

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**

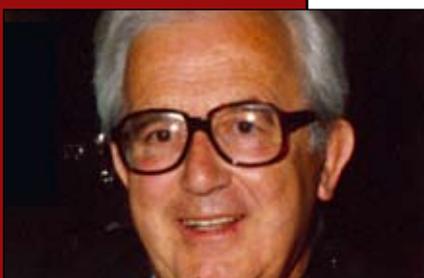
Se recogen en esta sección notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS

37 **Casos Farmacoterápicos**

Un caso de malaria "real"



12



13

JUNIO 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).

El medicamento en su auténtica dimensión

Permítame, querido lector, que retome nuevamente el rumbo de este Editorial, para exponer algunas reflexiones sobre nuestro núcleo principal, que es el medicamento.

El cruce de motivaciones que propician su obtención no está exento de intereses; unos pertenecen a la esfera científica, otros son de índole económica e incluso se puede ver mezclada la política por cuestiones de estrategia.

Todos los que vivimos el mundo del medicamento sabemos que su puesta a punto exige una fortísima inversión que lleva aparejado un gran riesgo. Por estos motivos, solamente la industria farmacéutica innovadora puede afrontar esta labor de la que, si culmina con éxito, obtendrá legítimos beneficios. Si no ocurriera así, evidentemente no habría investigación, ni medicamentos, ni salud, ni nada de lo que de ella se deriva.

Sin embargo, en ocasiones, algunos sectores con peso social se encargan de crear un clima en torno a la introducción de novedades medicamentosas, por el que se antepone el interés económico sobre los beneficios clínicos, consiguiendo que dichas innovaciones estén bajo sospecha desde el punto de vista de la opinión pública, lo cual es injusto.

La posible retirada de un medicamento no supone que se hayan hecho mal las cosas, sino todo lo contrario; es decir, que existen unos mecanismos de control y vigilancia permanentes que evitan males mayores y dan seguridad.

A este respecto, me voy a permitir recordar algunos aspectos de la terapéutica de los años 50, gracias a cuya utilización hemos llegado a la situación favorable de nuestros días.

En esa época, al menos en España, era anecdótica la población que sufría ansiedad ó no podía conciliar el sueño. Estos casos eran tratados con barbitúricos. Sin comentarios.

Los reconstituyentes, por el contrario, tenían una amplia difusión. Acababa de pasar un periodo de escasez y una buena parte de la población sufría ciertas carencias. El aceite de hígado de bacalao (Gleflina[®], Gadional[®], etc.) era uno de los específicos (así se llamaban) más prescritos a los que se añadió el Sterogyl 15[®] (oral ó inyectable), que no era más que una asociación vitamínica. Algo más llamativo dentro de este campo, era la Verotona-H[®] que se preparaba con y sin estircnina, esta última como tónico muscular ¡Casi nada! A algún farmacólogo actual, esta propiedad le llamará la atención.

A esta terapia le siguieron los extractos hepáticos, todos ellos administrados por vía intramuscular, como el Hepal Crudo[®] de los laboratorios Juste, al que se añadió el Becepal Crudo[®] preparado en un "doblervas" para evitar la incompatibilidad con la vitamina C. La industria española fue clave tras la segunda Guerra y el aislamiento.

En el momento actual también llamaría la atención un grupo terapéutico, el de los "depurativos" cuya utilidad iba desde la curación del acné hasta la "limpieza hepática". Dentro de ellos, tal vez el producto más extendido era el Bardanol H[®], un extracto de *Lappa major* o bardana.

Pero la cosa no quedaba ahí. A los pacientes asmáticos se les suprimía algo tan extendido como era el tabaco, y como consuelo, se les prescribían los Cigarrillos Antiasmáticos del Dr. Andreu® que pretendían cubrir dos aspectos: el mantenimiento del hábito de fumar y la broncodilatación que producían las hojas de estramonio por el efecto anticolinérgico de su principio activo, la escopolamina. Sería injusto que no recordase también que contenían hojas de *Lobelia inflata* o "tabaco indio" como estimulante respiratorio.

A propósito de esto, recuerdo que el temblor parkinsoniano parecía remitir con un medicamento que se introdujo en España con el nombre de Cura Búlgara® y que no era más que un extracto de estramonio presentado como algo esotérico. Sin duda, su empleo se debió a las observaciones realizadas 60 años antes por Charcot quien comprobó que al administrar extractos de belladona a estos pacientes con el propósito de evitar el "babeo" y, con ello, el rechazo social, los síntomas generales mejoraban ostensiblemente. No obstante también observó que al subir la dosis aparecían alucinaciones y otros trastornos psíquicos.

La escopolamina, a pesar de su similitud estructural con la atropina, induce menos alteraciones de este tipo por la presencia de un grupo epoxi en su molécula algo que conocen bien quienes obtuvieron la Buscapina® por semisíntesis.

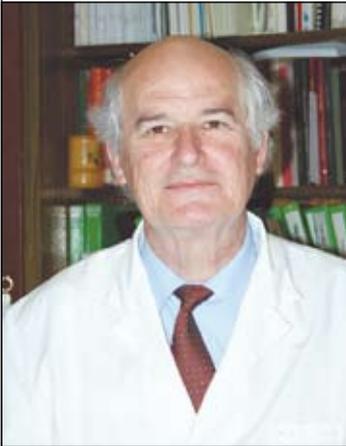
Son muchos los datos y muchas las reflexiones que genera esta breve visión retrospectiva que continuará en otros editoriales, pero que nos debe llevar a la consideración del inmenso beneficio que los medicamentos han proporcionado y seguirán proporcionando a la humanidad, a pesar de que, en determinados casos, puedan generar adversidades que bajo ningún concepto serían comparables a las de antaño aún cuando los veteranos contemplemos esas terapias con cierta nostalgia.

En otro orden de cosas, queridos lectores, me consta que los preparativos del Congreso de Alcalá van marchando a buen ritmo y estoy seguro de que el Profesor Cecilio Álamo culminará la labor de este año con la realización de un atractivo e interesante congreso. Espero que podamos disfrutar todos juntos en Alcalá.



Para mí no hay emoción o satisfacción comparable a la que produce la actividad creadora, tanto en ciencia como en el arte, literatura u otras ocupaciones del intelecto humano. Mi mensaje, dirigido sobre todo a la juventud, es que si sienten inclinación por la ciencia, la sigan, pues no dejará de proporcionarles satisfacciones inigualables.

SEVERO OCHOA



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

ALZHEIMER 2010

Una de las tardes de Titirimundi-2007, al pie del Acueducto de Segovia, vi un espectáculo de títeres hindú. A pesar de lo avanzado de la primavera, hacía un frío de 10 grados. Pero aún así, bajo los arcos del acueducto, nos apiñamos un montón de espectadores dispuestos a pasar una buena tarde. Había, como no, un numeroso grupo de niños acompañados por sus jóvenes padres, y sus abuelos, menos jóvenes pero igualmente felices; probablemente también habría algún que otro bisabuelo, que sonreía con el baile frenético de unos muñequitos preciosos que representaban príncipes y princesas.

En la chocolatería Valor que miraba al acueducto, Estrella y yo saboreamos un buen chocolate, con unos churros exquisitos poco aceitosos, y un bizcocho de almendra delicioso: después del frío que pasamos viendo los títeres, ese chocolate, creado en la lucentina Villajoyosa, nos supo a gloria. Al salir, en el cristal del escaparate de la chocolatería había una foto de un señor mayor con una frase escueta: «perdido hace tres días; pantalón vaquero y camisa clara; si lo ven, informen, por favor, a la guardia civil».

Para el 2010 se espera que aparezcan en la clínica alguno de la ristra de fármacos que ahora se encuentran en estudio, en fases más o menos avanzadas de los ensayos clínicos, y que se tildan, a priori, como modificadores de la historia natural de la enfermedad de Alzheimer. Hay tres cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la enzima γ -secretasa, el LY450139 (Eli Lilly; fase II), el MK0752 (Merck; fase II) y el E2012 (Eisai; fase I). Por otra parte, el AL-108 (Allon Therapeutics; fase II) estabiliza los microtúbulos y bloquea la agregación del péptido amiloide beta. Hay también otros enfoques farmacodinámicos para prevenir el depósito de amiloide beta, como el agonista muscarínico NGX267, que activa la α -secretasa (TorreyPines; fase I), o el AZD-103, que inhibe la

formación de fibrillas de amiloide beta y despolimeriza las ya formadas (Transition Therapeutics, Elan, fase I).

También están en fases preclínicas de desarrollo una treintena de inhibidores de la enzima GSK3 β , que mitigan la hiperfosforilación de la proteína tau y la formación de husos neurofibrilares. El laboratorio español Neuropharma es pionero en el desarrollo clínico de uno de esos compuestos, el NP12, que está en fase I. En cualquier caso, con ser esta vía interesante, hoy por hoy se está prestando más atención a la hipótesis amiloidogénica que a la hipótesis tau.

Uno de los compuestos en fases más avanzadas de estudios clínicos es el tarenflurbil (Myriad Genetics), un modulador de la γ -secretasa que previene la formación de amiloide beta. En un estudio fase II en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas leve a moderada, se encontró una buena tolerabilidad y un enlentecimiento del deterioro cognitivo, en comparación con placebo. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico fase II, de 18 meses de seguimiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios leve a moderados, cuyos resultados se conocerán a finales de 2008. Si esos resultados fueran positivos, el tarenflurbil podría comercializarse en

2010. Se ha hablado mucho de que los nuevos medicamentos que modifiquen el curso de la enfermedad podrían estar disponibles en 2010; en esa carrera por llegar primero a un enorme mercado potencial, el tarenflurbil parece ocupar posiciones de cabeza.

En esta frenética carrera también se encuentra en cabeza el tramiprosato (Neurochem) un compuesto que remeda a los glicosaminoglicanos, y que se une al péptido amiloide beta, evitando así la formación de placas de amiloide, uno de los factores etiopatogénicos clave de la enfermedad de Alzheimer. En un estudio abierto, prolongación de un fase II de solo 3 meses de duración, el tramiprosato mejoró la cognición y frenó el avance de la enfermedad durante 3 años de seguimiento de los pacientes con Alzheimer leve. Ahora se están finalizando dos ensayos clínicos fase III, de 18 meses de duración, cuyos resultados se conocerán a finales de 2007 y en 2008. De ser positivos, constituirían la primera prueba de la hipótesis amiloide de la enfermedad de Alzheimer en seres humanos. Quizás le veamos en la clínica incluso antes del año mágico 2010, en el que comenzarán a aparecer, según las predicciones más optimistas, las medicaciones que modificarán el curso de la enfermedad.

A pesar del fracaso de la primera generación de vacuna amiloide, la AN-1792 de Elan/Wyeth, por la aparición de una meningoencefalitis aséptica en el 6% de los pacientes, los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-amiloide mejoraron significativamente sus pruebas de memoria a lo largo de 1 año de seguimiento. Por ello, los científicos de Elan/ Wyeth insisten en una segunda generación de vacuna, la ACC-001, que se modificó para mejorar su seguridad. Ahora se encuentra en fase I. También se está explorando la inmunización pasiva, basada en la administración repetida de anticuerpos monoclonales anti-amiloide beta. Elan/Wyeth está desarrollando el bapineuzumab (fase II), Eli Lilly el LY2062430 (fase II) y Pfizer el RN1219 (fase I). Esta estrategia será muy costosa, pero si funciona, valdrá la pena.

¿Qué ocurre con la investigación de nuevos tratamientos sintomáticos? Estos tratamientos han sido la única herramienta disponible en la última década para mejorar la cognición, las actividades cotidianas o los síntomas de demencia de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. ¿Tienen futuro los nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa, además de los ya disponibles rivastigmina, galantamina y donepezilo? ¿Y los antagonistas reversibles y no competitivos del receptor NMDA para el glutamato, tipo

memantina? Aunque la eficacia de los ya existentes sea modesta, el hecho es que en estudios fase III de 3-6 meses, mejoran la cognición y la autonomía de los pacientes. Pero la posibilidad de optimizar este tratamiento sintomático debe alentar la investigación en este campo, como ocurre en tantas y tantas enfermedades crónicas. Se encuentran en fase III el xaliproden (Sanofi-Aventis), un agonista de receptores 5-HT_{1a} y el lecozotan (Wyeth), un antagonista de dichos receptores. Parece paradójico que se investiguen tanto un agonista como un antagonista 5-HT_{1a}; pero así de desconcertante es esta terrible e interesante enfermedad. Se encuentra en fase II el compuesto **PRX-03410** de receptores 5-HT₄ y, en la misma fase, el MEM1003, un bloqueante de canales de calcio L (Memory Pharmaceuticals).

Otro posible blanco terapéutico de rabiosa actualidad son los receptores nicotínicos cerebrales, concretamente los subtipos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$. En nuestro laboratorio hemos demostrado recientemente que la nicotina pierde su conocido efecto neuroprotector en ratones transgénicos con ablación de su receptor nicotínico $\alpha 7$. Hay varios agonistas nicotínicos en desarrollo clínico fase II, el AZD3480 de Astra/Zeneca/Targacept, el MEM3454 de Roche/Memory Pharmaceuticals, y el GTS21 de CoMentis. Los agonistas pueden desensibilizar el receptor nicotínico con su administración repetida; por ello se piensa en moduladores alostéricos del receptor nicotínico, un inteligente efecto farmacológico descrito por vez primera para la galantamina por los grupos de Edson Albuquerque (EE.UU.) y Alfred Maelicke (Alemania).

Una idea interesante es la combinación de fármacos con mecanismos de acción distintos pero complementarios. Por ejemplo, un inhibidor de acetilcolinesterasa (galantamina) con un antagonista NMDA (memantina). En modelos animales, existe actividad neuroprotectora aditiva cuando se administran conjuntamente a modelos animales, según han demostrado recientemente Silvia Lorrio y Manuela García López en nuestro Instituto "Teófilo Hernando". ¿Es trasladable esta idea a la clínica? El tiempo dirá. De momento, se encuentra en fase II el compuesto dimebon (Medivation), un inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista NMDA que, además, modula el poro de transición mitocondrial implicado en la apoptosis que inicia la sobrecarga mitocondrial de calcio. Estos compuestos "multifuncionales" son objeto de estudio en nuestro laboratorio, en colaboración con químicos del CSIC (José Luis Marco, Isabel Rodríguez, Santiago Conde). El chocolate Valor, que tengo grabado en mis neuronas de niño, nos dio fuerzas a Estrella

y a mí para pasear por Segovia, una ciudad encantada que no debe perder su encanto con la amenaza de la próxima llegada del AVE a las piedras milenarias de su impresionante acueducto. En las plazas segovianas vimos equilibristas, músicos y caballitos alados, como los de don Antonio Machado: «Yo conocí, siendo niño, / la alegría de dar vueltas / sobre un corcel colorado, / en una noche de fiesta. / En el aire polvoriento / chispeaban las candelas, / y la noche azul ardía / toda sembrada de estrellas. / ¡Alegrías infantiles / que cuestan una moneda / de cobre, lindos pegasos, / caballitos de madera!». Solo que en ese día especial titiritero, los niños segovianos no tenían que pagar una moneda para dar vueltas y vueltas montados en sus caballitos de ilusión.

Subiendo por Juan Bravo hay un mirador desde el que se ven las agujas de las torres de

las numerosas iglesias románicas de Segovia. Había unas nubes blancas y el sol, ya casi desapareciendo, iluminaba el verde de los campos de trigo, agitados por un viento fresco de primavera. No he sentido nunca tanta emoción como la de aquel atardecer de una ciudad castellana, Segovia, llena de historia, de bellezas arquitectónicas y de paz. Ya habían cerrado las tiendas y en la hermosa plaza de la catedral volvía a encontrarme con la fotografía del abuelo perdido en el cristal de un escaparate. Pensé de nuevo en los numerosos fármacos que se están desarrollando para tratar a los enfermos de Alzheimer, y si alguno de ellos llegaría a tiempo para recuperar la memoria y la persona de ese abuelo segoviano perdido. ¡Abuelo, aguante hasta el 2010!

Antonio G. García
Director



“La verdadera ciencia enseña, por encima de todo, a dudar y a ser ignorante.”

MIGUEL DE UNAMUNO (1864-1936)



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

Felipe Sánchez de la Cuesta, el maestro y creador de la Escuela de Farmacología de Málaga

Cuando el Prof. Antonio García García me invitó a escribir estas líneas con la finalidad de dibujar un boceto del Profesor Felipe Sánchez de la Cuesta como Maestro, me honró por permitirme plasmar el recuerdo aún vivo de alguien que ha influido en nuestras vidas de una forma definitiva.

No obstante es tarea complicada realizar un retrato de D. Felipe como Maestro e intentaré transmitir al lector esa ausencia de simplicidad en sus pensamientos y actitudes en este aspecto de su trayectoria vital.

Una de las características frecuentemente citadas de D. Felipe es la naturaleza poliédrica de su personalidad. Posiblemente la convivencia diaria ininterrumpida durante casi 30 años me proporciona el atrevimiento de definirlo como un ser sólido en sus principios, claro en sus objetivos, contundente en la consecución de sus fines, amable en su contenido y dueño de un sentir sin límites: entre lo profesional y lo personal no existían fronteras que lo separasen de sus discípulos, pero siempre con una delicadeza y un respeto infinito. Las múltiples caras de un poliedro no eran sino diversas facetas de una firme figura personal.

Me gustaría resaltar algunas características y apreciaciones del Prof. Sánchez de la Cuesta desde el punto de vista de un discípulo que se siente orgulloso de serlo. En primer lugar, asumió como suyas las palabras de Fernando de Rojas, *"miserable cosa es pensar ser maestro quien nunca ha sido discípulo"*. D. Felipe fue un fiel y amado discípulo de D. Gabriel Sánchez de la Cuesta y eso fue algo que llevó hasta el último de sus días, recordándolo y sobre todo aplicando sus doctrinas en su magisterio, obviamente pasando estas enseñanzas por el tamiz de los años

y las circunstancias personales y profesionales. En todo momento impregnó su ejemplo con la memoria de su Maestro y creo que caló en nosotros como lluvia fina y constante, casi imperceptible, porque así nos transmitía su filosofía, casi sin darnos cuenta. Bajo ese prisma de continuidad ejerció la mayor parte de su magisterio, con respeto a su antecesor y con convencimiento de que eso era lo correcto. Mirar hacia delante apoyándose en la experiencia histórica: así era D. Felipe como Maestro.

No concebía evaluar a nadie diseccionando los diferentes rincones de la personalidad. Solía decir que la investigación, la docencia, la gestión y la administración, son labores de un profesor universitario que aisladamente las puede hacer cualquiera, pero la verdadera esencia de un Profesor-Maestro está en saber ensamblar todas estas labores y, lo más importante, saber imprimir el tejido conectivo que las une. El Prof. Sánchez de la Cuesta supo crear, mantener y desarrollar ese argumento fielmente hasta el último de sus días.

Un pensamiento que repetía con asiduidad se refería a esas "otras cualidades" que debería tener un Maestro y a las que debía aspirar un discípulo en el devenir de su experiencia: el tema de la aspirina lo puede explicar cualquiera, bastaba estudiar; el experimento de laboratorio lo podía realizar alguien con tan solo un entrenamiento adecuado; el Maestro debía

enseñar todo lo demás. Esto lo aplicó a su labor diaria en la Universidad de Málaga y concretamente se la inculcó a sus discípulos de una forma ejemplar.

En la Facultad de Medicina de Málaga creó una escuela formada por alumnos que surgimos de sus aulas y que progresivamente nos incorporamos a las labores docentes y de investigación. Hemos compartido con él su vida como profesor de Farmacología General, defensor a ultranza de la Farmacología Clínica en un tiempo en el que pocas personas sabían lo que era, impulsor del Doctorado como base de la labor científica, animador incansable de las tareas de investigación y me atrevería a decir que también como guardián de nuestros sentimientos. Sí, todos nosotros, en mayor o menor medida, hemos visto cómo D. Felipe se preocupaba por nuestras aflicciones, se alegraba con nuestros éxitos personales y procuraba aconsejarnos en situaciones difíciles o cruciales. Como expuse anteriormente, ese "todo lo demás" hacía de D. Felipe alguien muy especial en nuestras vidas.

No quisiera que se desprendiera de este texto la idea de una persona descuidada de sus labores y más atenta de lo personal que de lo profesional. Tal y como indiqué al principio de esta editorial, el Prof. Sánchez de la Cuesta fue un hombre sólido y compacto en todos los aspectos de esa escuela que él nunca quiso bautizar, pero que ahí estaba, ahí estamos. La persona sobre la colectividad, el pensamiento sobre la enciclopedia, la chispa sobre los tratados, en definitiva el humanismo sobre la tecnología. Exigía, por supuesto que sí, pero una frase que solía identificarle era que *"se cazan más moscas con miel que con hiel"*. Cuando pedía que hiciéramos algo, aun sabiendo que íbamos a poner alguna que otra pega, él aseguraba que podíamos llegar a la cima de lo que nos solicitaba, porque nos conocía a la perfección, nos alentaba para afrontar ese peldaño más que podíamos subir cada uno y que generalmente nosotros no veíamos. Podría decir que seguía la recomendación de John Stuart Mill: *"un discípulo de quién jamás se pide nada que no pueda hacer, nunca hace todo lo que puede"*.

Nos inculcó la aplicabilidad de lo que hacíamos, la obligatoriedad moral de no olvidarnos a quién iba dirigida nuestra labor: la docente a futuros médicos y la investigadora a los enfermos, los actuales y los que pudieran serlo en un futuro. *"Un experimento en farmacología no sirve de nada si en el horizonte no se atisba una posible aplicación al ser humano enfermo"*: con ello estaba basando todo su acervo científico en el objetivo

final de aportar conocimientos y avances en el tratamiento y prevención de las enfermedades. Hacer sólido y consistente ese hilo invisible que une los mecanismos intracelulares de acción de un fármaco con la salud del paciente fue una constante en su labor científica diaria.

Como buen Maestro, dirigió sabiamente a sus discípulos, pero es de justicia reconocer que dejó un campo de libertad de acción para que éstos guiaran sus pasos y crearan un flujo de retroalimentación que incrementaba aún más su bagaje y su inquietud vital. Frecuentemente decía que *"mi mayor alegría es que uno de mis discípulos sepa muchísimo más que yo de un tema y además, me lo explique"*. La prueba evidente era la cesión que hacía en sus conferencias hacia la autoría de una investigación concreta o una idea aportada sobre un tema: nunca se le escuchó un "yo hice", "yo investigué", "yo descubrí", sino que bien el "nosotros" o el nombre concreto del discípulo responsable de la investigación era citado claramente y con orgullo por el Prof. Sánchez de la Cuesta.

Sentimos admiración por él y eso fue una constante en todos nosotros desde el primer día. Creaba un ambiente a su alrededor del que era difícil escapar, incluso los alumnos que en los últimos años asistían a sus clases resaltaban cómo quedaban atrapados por su verbo y cuán difícil era admitir que no siguiera hablando porque la hora de clase había terminado. Pero eso no era una representación teatral en una clase de la facultad, eso era el humanismo de D. Felipe que aplicaba a todo lo que trataba. También en esto fue un fiel discípulo de su padre. Permítanme hacer un paréntesis y recordar la primera vez que hablé con D. Gabriel: yo era alumno interno y estaba en ese momento en la biblioteca del Departamento intentando construir un esquema sobre la coagulación sanguínea; era el día que exponía su tesis doctoral Antonio Garrido (la primera persona que vino con D. Felipe desde Sevilla y que tanto ha hecho por él) y D. Gabriel era el presidente del tribunal; se desmarcó de sus acompañantes y se sentó conmigo para indagar qué estaba haciendo; al cabo de media hora D. Felipe lo buscaba con ahínco y descubrió a un alumno interno totalmente hipnotizado por la secuencia histórica que D. Gabriel estaba realizando a través de cómo en la etapa instintiva de la historia de la farmacología el hombre observó la dualidad hemorragia/hemostasia en los hipopótamos, de cómo esa dualidad la aplicó el ser humano a todos los campos de la medicina y del pensamiento universal y en eso estaba cuando me quedé sin saber cómo estaba enlazando todo ello con Cervantes y

su relación con la hemostasia, porque el tribunal ya estaba reunido y Antonio Garrido preparado para proyectar su primera diapositiva. Esto mismo lo hemos vivido sus discípulos con D. Felipe en multitud de ocasiones: al explicar los fármacos antihipertensivos, los antiulcerosos, la introducción al sistema nervioso central y cómo no, al explicar los fármacos antitrombóticos. El humanismo impregnó su magisterio cada día de su vida y lo pudimos comprobar hasta los últimos de su existencia.

Sus discípulos, desde un punto de vista ideológico, no somos un bloque homogéneo, sino más bien todo lo contrario. Con el Prof. Sánchez de la Cuesta hemos tertuliado infinidad de temas, hemos discrepado entre nosotros sobre el enfoque de cada uno sobre un aspecto concreto de cualquier evento. Nunca ha habido crispación, nunca algo más allá de la puesta en común de nuestras ideas tan distintas una de otras, porque D. Felipe sabía conducir el ímpetu de uno y equilibrarlo con la quietud de otro, frenar la velocidad de alguno con la lentitud de otra persona, la llamada a la rebelión ideológica con la negativa al movimiento colectivo. Pero al final nos convencía a todos, sin usar artimañas, sin estrategias psicológicas ni nada por el estilo: con la razón, la memoria histórica, la visión de futuro y el análisis de la realidad. Y algo que no podemos olvidar, la experiencia que le dio todas aquellas situaciones en las que tuvo que intervenir: transición política, creación de una

Facultad de Medicina, consecución de un Hospital Clínico, participación en órganos de decisión y gestión sanitaria en el Ministerio de Sanidad, conocimiento del mundo de la industria farmacéutica como pocos y sobre todo, un incansable afán por seguir aprendiendo, leyendo y creando opinión.

Creo que todos sus discípulos quisiéramos tener esa capacidad humanista de D. Felipe, aun sabiendo que es harto complicado conseguirlo. Ese afán por seguir abordando temas, no dar por terminado nunca un tema porque siempre hay algo más detrás de un pretendido final, la inquietud vestida de calma, la angustia disfrazada de optimismo, el saber negociar lo que *a priori* parece inamovible. Y sobre todo, tener siempre esa palabra amable, ese bálsamo individualizado para las heridas de cada uno, ese ánimo imprescindible en un equipo de trabajo y a su vez una exigencia de cumplir lo planeado, de dar una imagen y además llenarla de contenido.

Siempre queda el consuelo que Gustavo Adolfo Bécquer expresó como *“el recuerdo que deja un libro es más importante que el libro mismo”*, pero permítanme tomar la voz de sus discípulos y expresar nuestro más profundo pesar por no poder hojear el libro, tenerlo siempre en la estantería de nuestro día a día y leer en sus páginas los necesarios consejos de un muy querido y añorado Maestro.



Todos somos muy ignorantes. Lo que ocurre es que no todos ignoramos las mismas cosas

ALBERT EINSTEIN



Jose Aznar López
Farmacólogo clínico

Contribuciones científicas de Felipe Sánchez de la Cuesta

Si tuviera que elegir sólo una de las muchas virtudes que adornaban la figura de Felipe Sánchez de la Cuesta, y después de mucho meditar, seguro que escogería su inagotable afán de conocer -que le llevó a desarrollar numerosas facetas investigadoras- en su prístino significado de averiguar por el ejercicio de las facultades intelectuales la naturaleza, cualidades y relaciones de las cosas.

El fundador de la Medicina Experimental, Claude Bernard definía una mente inquisitiva como la que *"ve todo lo que todos han visto y piensa en lo que nadie ha pensado"*, apotegma que Federico Mayor Zaragoza suele decir, a menudo, con ligera variante, cuando define la **investigación**. Es aplicable a Felipe Sánchez de la Cuesta con todo merecimiento.

Ese afán justifica que, en su trayectoria profesional, encontremos tantas facetas investigadoras, que mantuvo hasta su fallecimiento, en función de su perspicacia para la captación de colaboradores eficaces y del mantenimiento sostenido del trabajo en equipo, cuya excelencia consiguió rápidamente, porque *"todos y cada uno de los miembros del grupo entendieron que el éxito del conjunto contribuye más al propio, que el que podrían alcanzar trabajando a título personal, de espaldas a los intereses de los demás"*. Esta ha sido la clave de su éxito científico y de su reconocida competencia profesional, por haber podido llegar a la **etapa de la "competencia inconsciente"**, en la que el conocimiento se había incorporado a su personalidad.¹ Hoy, su Escuela, en la que prácticamente todos han llegado, también, a esa cuarta etapa, puede seguir funcionando gracias a la actividad de sus componentes, plenamente integrados en las diferentes líneas de investigación establecidas por el maestro, cuyo último pensamiento, en tal sentido, se plasma en la primera página del discurso que tendría que haber pronuncia-

do en la Real Academia de Farmacia de Cataluña, para incorporarse a ella como Académico Correspondiente y que, desgraciadamente, no ha podido suceder.²

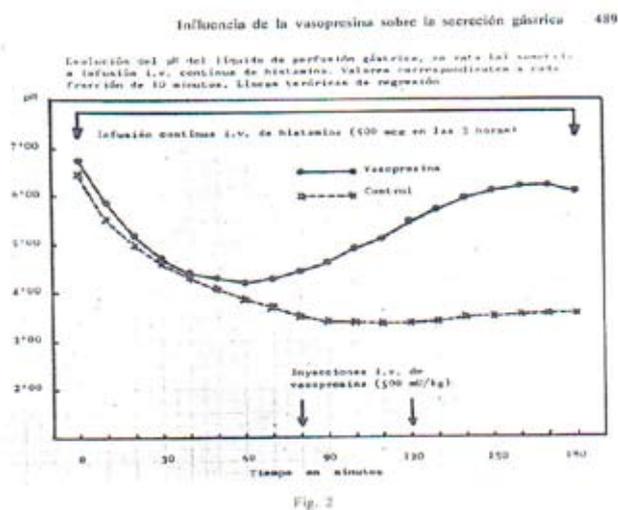
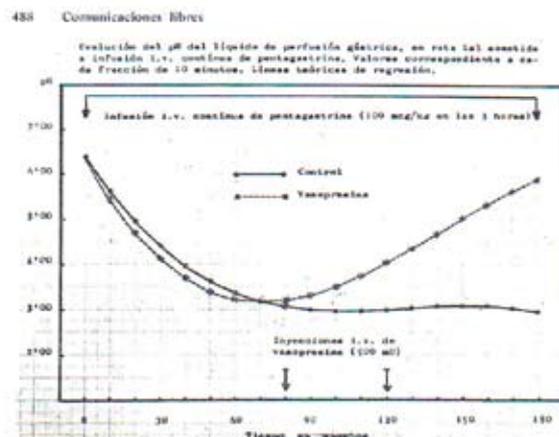
En mi "Semblanza Sentida" desarrollo líneas generales de la labor investigadora del Prof. Sánchez de la Cuesta. En esta ocasión, siguiendo la pauta que me ha marcado la S.E.F. y la Redacción de la revista, en su deseo de honrar su memoria, con una serie de breves editoriales, voy a destacar algunas de las contribuciones científicas más notables del gran amigo que fue Felipe. En tal sentido, me gustaría distinguir dos etapas en la vida investigadora de Sánchez de la Cuesta.

A. Una primera, de formación, que se inicia en la cátedra de Farmacología, de Sevilla y se consolida desde 1971 a 1980, desarrollada a caballo entre Barcelona y Sevilla y primeros años de Málaga. Prácticamente, en esta primera década de su labor investigadora (dejando aparte la fundamental dedicación a su Tesis Doctoral), el equipo investigador en el que él estaba integrado, abordó experiencias de Farmacología clásica (órganos aislados y modelos animales varios) y de Farmacología Clínica, incluyendo revisiones y ensayos clínicos, con cerca de un centenar de publicaciones. Asimismo, en esta etapa investigadora en Málaga, su previsión e insaciable curiosidad, no olvida la importancia

que, a nivel asistencial, va a tener la Fármaco-economía, y comienza a preparar a un par de colaboradores para hacer análisis de consumo de medicamentos varios, a nivel local (Andalucía) y nacional. En mi opinión fue una valiosa aportación doctrinal a un campo socio-sanitario, que florecerá esplendoroso en la segunda etapa investigadora de Felipe. Pero todavía, en la primera etapa cabe señalar algunas notables contribuciones científicas. Por ejemplo:

1. Su Tesis "Estudio experimental de las alteraciones humorales y arteriales tras prolongadas sobrecargas dietéticas grasas", Premio Extraordinario del Doctorado, en la que demostró que durante la administración crónica de ácidos grasos saturados, hay claras modificaciones de parámetros del funcionalismo plaquetario y de factores de la coagulación, encontrando un incremento estadísticamente significativo de la intensidad y de la velocidad de la agregación plaquetaria. Como veremos más adelante, este es un tema recurrente de su ejecutoria. Dicho estudio experimental fue primicia informativa en la Reunión de Profesores de Farmacología españoles, presididos por D. Teófilo Hernando, en Sevilla (1971) con motivo de la inauguración de la Escuela Profesional de Farmacología Clínica y Experimental, creada por D. Gabriel Sánchez de la Cuesta y adscrita a la cátedra de Farmacología y Terapéutica.
2. En esta misma línea cabe destacar, también, que en la misma cátedra, con la participación de Felipe y el Dr. Bolaños Custodio, se realizó el primer estudio del efecto anti-agregante plaquetario de la sulfinpirazona, realizado en un departamento universitario.
3. Siguiendo sus contribuciones importantes sobre este mismo problema, habría que recordar la Tesis de Manuel Rubio Santiago, dirigida en Málaga por Felipe, que demostró un incremento de la adhesividad plaquetaria en los operados bajo anestesia con agentes halogenados, factor de riesgo trombótico, que debe ser controlado farmacológicamente.
4. Durante los tres primeros años de este periodo, el Prof. Sánchez de la Cuesta, integrado perfectamente en

el equipo del Instituto de Medicina Experimental (Alemany, Aznar, Monfort, otros becarios y técnicos), desarrolló un importante estudio sobre la fisiopatología de la secreción gástrica, al que aludo, específicamente, en la Semblanza antes citada. Quiero destacar las conclusiones fundamentales de este trabajo, en el sentido de situar a la histamina en el núcleo fisiológico de la secreción gástrica y el efecto de regulación ejercida por el ácido clorhídrico sobre la secreción de gastrina, efecto que, en una Tesis posterior, de José Gómez Pérez, también galardonada con Premio Extraordinario por la Universidad Autónoma de Barcelona, se demostró que se establece vía adenil-ciclasa-AMP.c. Las dos gráficas corresponden a una comunicación presentada al XI Congreso Internacional de Terapéutica, Barcelona, 1971 (Libro de Actas 485-489) y forma parte de este grupo de experimentos.



5. Además de la línea digestiva, desarrolló estudios neurológicos experimentales, con técnicas de comportamiento animal en situaciones conflictivas y respuestas farmacológicas, incluyendo la administración intracerebral de fármacos. Así demostró el efecto anticolinérgico central del n-butil bromuro de hioscina, no evidenciado por vía sistémica.
6. Una experiencia original de sencillo montaje lleva también su firma. La demostración del mecanismo de acción del dipiridamol a través de la adenosina, comprobado mediante la potenciación de la DL-50 de ésta por el dipiridamol. En esta misma secuencia experimental demostró la interacción de la anestesia etérea y la actividad colinérgica central, a través de una alta potenciación de la DL-50 de la arecolina, en ratones anestesiados.
7. Estudios hepato-tóxicos y hepato-terápicos experimentales fueron, asimismo, objeto de su atención, con interesantes resultados protectores farmacológicos y aportación de modelos farmacológicos que tuvieron un desarrollo importante en la segunda etapa, malagueña.

Sería tedioso insistir enumerando contribuciones de Sánchez de la Cuesta en esta primera década, que tuvo más de formación específica, que de creatividad innovadora que, no obstante, también estuvo presente.

- B. A partir de 1980 puede decirse que, en Málaga, empieza su gran etapa productiva, que se inicia incorporando jóvenes y entusiastas colaboradores, hoy destacados farmacólogos (Antonio Garrido³, Juan García Arnés, Juan de Pablo Molina, José Pedro de la Cruz, Aurelio Gómez Luque, Francisco Martos, Antonio García Ruiz, Inmaculada Bellido, Maribel Lucena, Elisa Isabel Márquez, José Pavía, José Antonio González-Correa, M^a Rosario Cabello y Encarnación Blanco Reina, amén de los numerosos becarios y doctorandos de turno). En esta segunda etapa, que ha durado hasta su fallecimiento en 2006, las aportaciones de su Escuela han sido valiosas y agradezco, profundamente, al Prof. José Pedro de la Cruz Cortés la revisión que me ha facilitado de esta labor investigadora del Prof. Sánchez de la Cuesta.

Al igual que se ha hecho en la primera parte, me limitaré a enumerar las contribuciones científicas más notables, a mi juicio, de este periodo:

1. Lógicamente, el mayor peso de las investigaciones de Sánchez de la Cuesta recayó en la línea iniciada con su Tesis Doctoral, ya comentada. Ha sido una constante en su carrera científica el estudio de los fármacos antitrombóticos, en especial los que interactúan con el funcionalismo plaquetario y los que actúan en los procesos de isquemia, con especial atención a los anti-oxidantes. Consecuencias prácticas notables de esta dedicación son:
 - la dieta rica en ácidos grasos (aceite de oliva) como freno profiláctico de mecanismos trombogénicos
 - importancia de las plaquetas en el desarrollo de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes mellitus, sobre todo en la retinopatía, aportando modelos experimentales e investigaciones humanas
 - evaluación de los mecanismos de acción de fármacos sobre la función plaquetaria y su interacción con la pared vascular, **en sangre total**, es decir, en presencia de todos los componentes celulares de la sangre
 - análisis de las consecuencias del proceso trombótico, la isquemia, sobre todo a nivel cerebral, evaluando con técnicas farmacológicas apropiadas el **estrés oxidativo**, como epicentro del daño hístico, y su evolución en presencia de fármacos anti-oxidantes. La colaboración, coordinada por él, de los profesores José Pedro de la Cruz y José Antonio González Correa, fue definitiva en esta línea de trabajo
2. A nivel de receptores farmacológicos se interesó, especialmente, por los muscarínicos y sus correspondientes subtipos, con aportaciones originales del comportamiento de tales estructuras biológicas en el ser humano, e importantes datos sobre cantidad, distribución y características funcionales en diversos tejidos (colon, estómago, vesícula biliar, bronquios y glándulas salivares), base documental preciosa para el desarrollo de nuevos fármacos, cada vez más selectivos.
3. Asimismo, pertenecen a este apartado, estudios similares sobre receptores serotoninérgicos, fundamentalmente en estructuras cerebrales, poniendo a punto técnicas

de psicofarmacología a través del binomio bioquímico-funcional y la farmacología de estos receptores.

En estas experiencias de farmacología receptoral la participación coordinada de los profesores Aurelio Gómez Luque, Inmaculada Bellido, Francisco Martos, Antonio García Ruiz, Elisa Isabel Márquez y José Pavía, ha sido esencial.

4. En Fármaco-economía, y con la valiosa colaboración de Antonio García, Francisco Martos y Encarnación Blanco Reina, desarrolló una línea maestra de interacción farmacológica de paciente, modificación fisiopatológica ejercida por el fármaco, calidad de vida y gasto sanitario, que se revela como extraordinariamente útil para una correcta toma de decisiones socio-políticas.
5. Finalmente, aunque no menos importante por su trascendencia clínica, cabe mencionar sus experiencias sobre Farmacología Clínica, con la eficaz colaboración de las profesoras María Isabel Lucena y M^a del Rosario Cabello Porras, aportando contribuciones enjundiosas sobre la hepatotoxicidad de medicamentos, desarrollando una especie de algoritmo doctrinal, clínico-analítico, capaz de predecir los riesgos yatrogénicos hepáticos, evaluando parámetros tales como enfermedades anteriores, patología adyacente, farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos administrados y aspectos farmacogenéticos de las isoformas del citocromo P450.

Analizando en conjunto el historial científico de Felipe Sánchez de la Cuesta –sólo su currículum ocupa una extensión de 140 páginas DIN-A4, simplemente enumerativas- cualquier lector entendería que se encuentra ante una persona excepcional. Para quienes le hemos tratado asiduamente, gozado de su amistad o recibido sus enseñanzas, su figura se agiganta conforme pasan los días y se examinan sus hechos y comportamientos. Ahora, a pocos meses de su desaparición, me satisface destacar el recuerdo de su amistad.

Pienso que Felipe entendió la amistad como **honesta, provechosa, y deleitable** y que así la transmitía, construyéndola sobre cimientos firmes, los fundamentos que, en 1972, destacaba Laín Entralgo, **benevolencia, beneficencia y confianza**.

Una benevolencia, en el sentido de simpatía y de buena voluntad hacia las personas, constante en su labor diaria. Hablar con él de investigación, o de cualquier otro tema, era estar en un **foro de ilustración regocijante**, como se calificaban las conversaciones de Letamendi, a mediados del siglo XIX, en un ambiente de confianza íntima y con la meta puesta en la virtud de hacer el bien.

En todas las manifestaciones de su creatividad investigadora, y esa es la **contribución científica más importante** de Felipe Sánchez de la Cuesta, la meta de beneficencia era el faro y, personalmente, pienso que seguirá siéndolo en manos de su Escuela y de sus competentes discípulos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cuatro etapas de la competencia profesional, según J. M. Gasalla, del Instituto Universitario Euroforum Escorial, son: 1^a, la persona es inconscientemente incompetente; 2^a, la persona –tras aprendizaje- es conscientemente incompetente; 3^a, la persona –si mantiene la formación- empieza a ser consciente de su competencia; y, la cuarta es la indicada arriba, en el texto.
2. Este discurso titulado “**DOPAJE. Ser un campeón entraña algo más que cruzar primero la meta**”, fue pronunciado, en su nombre, por el Prof. Jordi Camarasa, en un Acto de Homenaje al Prof. Sánchez de la Cuesta, el 21 de marzo de 2007, en el que vino a resultar, prácticamente, “académico correspondiente póstumo”.
3. Garrido estuvo con él desde su etapa de PNN, en Córdoba y fue el primer profesor adjunto, en Málaga.

Tratamiento farmacológico actual de la LMC en su fase crónica: los inhibidores de tirosincinasas

Juan Luis Steegmann Olmedillas

En los años 80 el tratamiento de la LMC se basaba en dos pilares: el trasplante de médula ósea, y, para los que no disponían de donante, el interferón alfa

Naturaleza y cuadro clínico. La LMC es una neoplasia de la célula stem pluripotente hemopoyética con un cromosoma característico: el cromosoma Philadelphia (Ph)¹. Los granulocitos, monocitos, eritroblastos, megacariocitos y parte de los linfocitos B pertenecen al clon leucémico, pero lo característico de la LMC es la expansión de la serie granulocitaria. La leucocitosis, la mielemia y la basofilia son sus manifestaciones centrales de laboratorio. A pesar de que los hematíes son hijos del clon leucémico, la anemia es la regla. La expansión de la serie mieloide tiene su correlato clínico en la astenia, la esplenomegalia y el aumento de catabolismo. La disminución de fosfatasas alcalinas leucocitarias la diferencia de las neutrofilias de otra causa.

La LMC evoluciona en fases, desde una fase crónica (FC), que dura unos cinco años, a una crisis blástica (CB), verdadera leucemia aguda, cuya evolución se mide en semanas. Esta transformación se puede hacer de forma directa, o a través de una fase que llamamos acelerada (FA), cuya duración se mide en meses.

Genética. El cromosoma Ph define la enfermedad. Cuando se presenta ésta, es casi una regla el que el 100% de las metafases de las células medulares tengan el Ph. Es decir, la hemopoyesis en su totalidad es leucémica. El Ph fue el primer marcador cromosómico de una neoplasia humana, un pequeño cromosoma 22, producto de la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11)². En esta translocación la parte 3' del protooncogén ABL, sito en el cromosoma 9, se traslada hasta ponerse adyacente a la región 5' de un gen llamado BCR, en el cromosoma 22³. De esta manera se forma un gen de fusión BCR-ABL, que se transcribe en un ARNm bcr-abl de 8.5 Kb (con dos formas, b3a2 o b2a2), que a su vez se traduce en una tirosincinasa de 210 Kd (BCR-ABL p210).

Las proteínas BCR-ABL se diferencian de la ABLp145 (la normal) en que tienen mayor actividad tirosincinasa. Las tirosincinasas BCR-ABL estimulan diversas señales de transducción intracelulares, activando señales pro-proliferativas, antiapoptóticas y antiadherentes.

La presencia de proteína BCR-ABL es fundamental en la patogenia como se demuestra en modelos de trasplante con vectores BCR-ABL o en transgénicos⁴. La proteína BCR-ABL causa la leucemia.

El IFN alfa y la invención del imatinib.

En los años 80 el tratamiento de la LMC se basaba en dos pilares: el trasplante de médula ósea, y, para los que no disponían de donante, el interferón alfa (IFN alfa). El IFN alfa lograba lo que ningún fármaco: hacer reaparecer de forma predecible y sin aplasias la hemopoyesis normal (lo que se llama respuesta citogenética). El problema es que sólo una minoría (20 % de los pacientes) lograban la desaparición de las células Ph+ (respuesta citogenética completa, RCC). En estos pacientes el IFN alfa atrasa el mecanismo que conduce a la transformación y mejora la supervivencia⁵.

En los tardíos 90, los investigadores de Ciba-Geigy, diseñando compuestos que inhibieran el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR α , en inglés), encontraron que además inhibían otras tirosincinasas, como el c-kit y el ABL. Contactaron con Brian Druker, un profundo investigador básico que llevaba años investigando sobre BCR-ABL. De ahí salió la investigación sobre el fármaco que ha revolucionado la lógica del tratamiento de las neoplasias: el imatinib^{6,7}, o Glivec®, y que es el único fármaco antineoplásico diseñado para ir hacia el corazón de una neoplasia. Es una pequeña

Juan Luis Steegmann
Olmedillas
Hospital de la Princesa
Diego de León 62
Madrid 28006
Jsteegman.hlpr@salud.
madrid.org

fenilaminopirimidina de excelente biodisponibilidad oral. Es un análogo del ATP que compete con éste por el sitio activo de la cinasa BCR-ABL, y hace que ésta no fosforile sus sustratos y la cadena de órdenes de la neoplasia queda interrumpida.

En la fase crónica de la LMC, la dosis estándar de imatinib es de 400 mg al día. En el primer año, un 70% de los pacientes habrá logrado la respuesta citogenética completa (RCC), y a los cinco años la probabilidad de que algún paciente haya alcanzado esta respuesta subirá al 87% (Tabla 1). Es interesante señalar que del 31% que no obtiene RCC en el primer año, un 60% lo obtiene después. Las respuestas son bastante estables: al cuarto año, un 70% tenía RCC y seguía con imatinib (Novartis, archivos). A los cinco años, un tercio de los pacientes logra respuestas moleculares completas.

Tabla 1. Probabilidad de respuestas acumuladas en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib (estudio IRIS²⁹).

Tiempo (meses)	RHC (%)	RC mayor (%)	RCC (%)
12	96	85	69
18	97	88	76
24	97	90	80
60	98	92	87

RHC: Respuesta hematológica completa.
 RC mayor (respuesta citogenética mayor): 1%-35% metafases Filadelfia-positivas
 RCC (respuesta citogenética completa): ausencia de metafases Filadelfia-positivas.

Esta tasa de respuestas se refleja en una probabilidad de supervivencia libre de transformación (SLT) a los 5 años del 93%. La SLT es significativamente mayor si se obtiene RCC al primer año de tratamiento. Entre los pacientes con RCC, la respuesta molecular mayor (RMM) otorga una ventaja significativa en la supervivencia (Tabla 2). Los efectos tóxicos más comunes son la diarrea, los edemas y los calambres musculares. Los datos a cinco años revelan un perfil de toxicidad bastante aceptable⁸. Paralelamente, el imatinib ha logrado lo que ningún fármaco en la LMC: la tasa anual de transformación disminuye con el tiempo (Tabla 3). El resultado final es que la probabilidad de supervivencia a los cinco años (89%) es mayor que con cualquier terapia, trasplante de médula incluido. Una estimación conservadora ha apuntado que la mediana de supervivencia superará los 10 años⁹. La conclusión práctica es que el

trasplante alogénico de médula ósea ha dejado de ser la primera opción en los pacientes con LMC en su fase crónica y debe ser reservado en situaciones de fracaso de tratamiento con Gleevec¹⁰. Mientras que la causa más frecuente de resistencia primaria parece ser debida a mecanismos independientes de BCR-ABL¹¹, las resistencias secundarias son más debidas a mutaciones¹².

Tabla 2. Supervivencia libre de transformación (estimada a 5 años, según respuesta a los 12 meses) en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib.

	SLT
RCC	97%
RCC y RMM	100%
RCC sin RMM	95%
RCP	93%
No RC completa	88%
No RC mayor	81%

RCC: respuesta citogenética completa; RCP: respuesta citogenética parcial; RMM: Respuesta molecular mayor.

Significación: Entre RCC y RCP: $p = 0,20$. Entre RCC y ausencia de RC mayor: $p < 0,001$. Entre RCC con RMM y RCC sin RMM: $p = 0,007$. Entre RCC con RMM y ausencia de RCC: $p < 0,001$.

Tabla 3. Supervivencia y tasa de eventos anuales en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib

Año	Cualquiera	FA/CB
1º	3,3%	1,5%
2º	7,5%	2,8%
3º	4,8%	1,6%
4º	1,5%	0,9%
5º	0,9%	0,6%

FA/CB: fase aguda o crisis blástica

Nota: Supervivencia libre de eventos a los 5 años (estimada): 83%

Supervivencia libre de transformación a los 5 años (estimada): 93%

Papel de otros fármacos:

Interferón alfa. El IFN alfa puede ser un fármaco complementario al imatinib por sus efectos antiproliferativos (que, además se suman a

los del imatinib), por sus efectos potenciadores de la adhesión y por sus efectos inmunomoduladores¹³.

Exposición previa al IFN alfa. Es interesante señalar que en pacientes en los que se tiene que suspender el imatinib, hay ciertas pistas que apuntan a que aquellos tratados previamente con IFN alfa, la recidiva puede ralentizarse¹⁴.

Combinación. El IFN alfa, in vitro, tiene efectos sinérgicos con imatinib¹⁵. En cuanto a la combinación IFN alfa e imatinib, sabemos ya que la combinación con IFN alfa 2b pegilado no es más eficaz que la monoterapia con imatinib aunque sí más tóxica¹⁶. No obstante, debemos esperar a los resultados de distintos grupos cooperativos. En este momento la combinación con IFN alfa se debe circunscribir al paciente que no tolere inhibidores de tirosincinasas, o en el embarazo.

Anagrelide. El anagrelide es un fármaco muy eficaz en la trombocitemia esencial. En pacientes con LMC y trombocitosis, su uso parece eficaz para el control de esta, y es seguro¹⁷.

Fármacos centrales y alternativos al imatinib

Distintos inhibidores de tirosincinasas han sido ensayados en la LMC, en todas sus fases. Los más desarrollados son el dasatinib, que ha obtenido recientemente su indicación, y el nilotinib, que está todavía en ensayos, aunque muy avanzados.

El dasatinib (Sprycel[®], Bristol-Myers-Squibb) es un inhibidor de las cinasas ABL, SRC, Ephrin, PDGFR y c-KIT. Es 325 veces más potente que el imatinib frente a BCR-ABL y tiene buena biodisponibilidad oral. El nilotinib es un inhibidor de las cinasas ABL, PDGFR y c-KIT, que es 20 veces más potente que el imatinib frente a ABL y a BCR-ABL, pero equipotente frente a las otras cinasas. Ambos son activos frente a la mayoría de las mutaciones de BCR-ABL que surgen como resistencia a imatinib, con excepción de la T315I.

Es intuitivo pensar que una inhibición más potente causará más respuestas, lo que es excelente, pero también nos debemos prevenir frente a un posible incremento de los efectos secundarios, no sólo a corto, sino a largo plazo.

Dasatinib (Sprycel[®]). En los pacientes en fase crónica intolerantes a imatinib, el tratamiento con dasatinib, con dosis entre 50 a 70

mg cada 12 horas por vía oral, induce un 75% de RCC.

¿Qué papel tiene el dasatinib en los pacientes en fase crónica resistentes a imatinib? Un incremento de dosis de Glivec[®] puede ser una solución para estos pacientes. Hay estudios que muestran que se pueden lograr un 38% de RCC mayores en pacientes con recidiva o refractariedad citogenética si incrementamos la dosis de Glivec[®] a 600 u 800 mg al día¹⁸. Esta es, pues, la opción que hay que ofrecer en primer lugar. No obstante, un reciente estudio aleatorizado entre dasatinib 70 mg/12 h e imatinib 800 mg/día ha demostrado que el dasatinib induce mayor porcentaje de RCC y de respuestas moleculares mayores (40% vs. 16% y 16% vs. 4%, respectivamente) (Tabla 4). Esto se traduce en mejor supervivencia libre de progresión¹⁹.

Tabla 4. Resultados del tratamiento con dasatinib en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib.

	Fase crónica	
	Resistentes (N=288)	Intolerantes (N=99)
RCC	40%	75%
RCP	13%	5%

RCC: respuesta citogenética completa; RCP: respuesta citogenética parcial

Estos excelentes resultados no se libran de efectos adversos. Los efectos secundarios con dasatinib son sobre todo la mielosupresión, la retención de líquidos y los derrames. En pacientes en fase crónica que previamente fueron resistentes o intolerantes a imatinib, un 48% tuvieron neutropenia o plaquetopenia grado 3-4. Un cuarto de los pacientes tuvieron derrame pleural y un quinto tuvieron edema periférico. El uso de G-CSF y eritropoyetina corrigen las citopenias. Los derrames pueden ser manejables con diuréticos y/o esteroides^{20 21}. El dasatinib (Sprycel[®]) ha conseguido recientemente la indicación para leucemias mieloides crónicas resistentes a imatinib y leucemias agudas linfoblásticas resistentes.

Nilotinib. Este inhibidor se administra vía oral y la dosis de 400 mg cada 12 horas garantiza unos niveles valle que superan la IC50 (concentración inhibitoria 50) de BCR-ABL. Con un desarrollo clínico más incipiente que el dasatinib,

parece ofrecer unos resultados similares a éste en pacientes con fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib. En un ensayo clínico de fase II en 132 pacientes, de los cuales el 69% eran resistentes a imatinib y usando 400 mg cada 12 h por vía oral, se obtuvieron RCC en un tercio de los pacientes (Tabla 5). Se puede decir que el nilotinib parece un fármaco más tolerable que el dasatinib. Sus principales efectos secundarios son la mielosupresión, con un 28% de neutropenias grado 3 ó 4 en pacientes en fase crónica (frente a un 48% del dasatinib), y la hiperlipasemia, con un 15% de grado 3 ó 4. La pancreatitis se da en menos de un 4%²². Espectaculares han sido los resultados preliminares de su uso en 14 pacientes de nuevo diagnóstico, con un 93% de RGCC a los 3 meses y un 100% a los seis²³.

Tabla 5. Resultados del tratamiento con nilotinib en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib en fase crónica.

	Fase crónica n=132 *
RGC	25%
RGP	17%
RHC	71%
* Incluye un 31% de pacientes intolerantes, ninguno obtuvo RC mayor con imatinib	

SKI-606 (bosutinib). Aun más tempranos son los ensayos con SKI-606, un inhibidor de ABL y SRC que no inhibe PDGFR α ni c-KIT. Con dosis orales de 500 mg cada día ha logrado la misma tasa de RCC que el dasatinib en una población similar de pacientes con LMC en fase crónica²⁴.

Aunque estos inhibidores de tirosincinasas han mejorado de forma sobresaliente la esperanza de vida de nuestros pacientes, no se libran de limitaciones. Una muy importante es que la interrupción del imatinib conlleva la reaparición de la clona leucémica, en un plazo de meses²⁵. Esto parece implicar que los progenitores leucémicos más primitivos son resistentes a este fármaco²⁶. Por lo tanto, se precisa una actitud libre de autocomplacencias y seguir investigando en vías complementarias que puedan hacer posible la curación definitiva de esta enfermedad^{27,28}.

En conclusión, el imatinib se ha convertido en el pilar central del tratamiento de la LMC. Además, los nuevos inhibidores abren nuevas esperanzas en el tratamiento de los pacientes con leucemias bcr-abl positivas, y probablemente competirán con imatinib como fármacos de primera línea. Destronar al imatinib va a ser difícil. Por ahora solo el dasatinib ha conseguido la indicación para las leucemias bcr-abl positivas resistentes o intolerantes al imatinib, pero es muy probable que el nilotinib y el bosutinib sigan su camino.

Bibliografía

1. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497-1502.
2. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-293.
3. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation breakpoint in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983;306:239-242.
4. Groffen J, Voncken JW, van Schaick H, Heisterkamp N. Animal models for chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992;6 Suppl 1:44-46.
5. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl. Cancer Inst.* 1997;89:1616-1620.
6. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996;56:100-104.
7. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med.* 1996;2:561-566.
8. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, O'Brien SG, Druker BJ. Declining Rates of Adverse Events (AEs), Rare Occurrence of Serious AEs (SAEs), and No Unexpected Long-Term Side Effects at 5 Years in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP) Initially Treated with imatinib (IM) in the International Randomized Study of interferon vs STI571 (IRIS). [abstract]. *Blood* 2006;108:
9. Hasford J, Pffirmann M, Hochhaus A. How long will chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate live? *Leukemia* 2005;19:497-499.
10. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-1820.
11. Villuendas R, Steegmann JL, Pollan M et al. Identification of genes involved in imatinib resistance in CML: a gene-expression profiling approach. *Leukemia* 2006;20:1047-1054.
12. Barthe C, Gharbi MJ, Lagarde V et al. Mutation in the ATP-binding site of BCR-ABL in a patient with chronic myeloid leukaemia with increasing resistance to STI571. *Br.J Haematol.* 2002;119:109-111.
13. Steegmann JL. El tratamiento de la leucemia mieloide crónica en la era del STI571: Razones para un tratamiento combinado. *Haematologica* 2002;87:361-367.
14. Rousselot P, Huguet F, Cayuela JM et al. imatinib Mesylate Discontinuation in Patients with Chronic Myelogenous Leukaemia in Complete Molecular Remission for More Than Two Years. [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract #1101.
15. Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S et al. In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents. *Blood* 2001;97:1999-2007.
16. Baccarani M, Martinelli G, Rosti G et al. imatinib and pegylated human recombinant interferon-alpha2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;104:4245-4251.
17. Tsimberidou AM, Colburn DE, Welch MA et al. Anagrelide and imatinib mesylate combination therapy in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:229-234.
18. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003;101:473-475.
19. Shah N, Pasquini R, Rousselot P et al. Dasatinib (SPRYC167) Dasatinib (SPRYCEL®) vs Escalated Dose of imatinib (im) in Patients (pts) with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Resistant to imatinib: Results of the CA180-017 START-R Randomized Study. [abstract]. *Blood* 2006;108:
20. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Munden R et al. Pleural Effusion in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Treated with Dasatinib after imatinib Failure. [abstract]. *Blood* 2006;108:Abst 2164.
21. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Nicaise C et al. Cytopenias in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP) Treated with Dasatinib (SPRYCEL®): Clinical Features and Management, Including Outcome after Hematopoietic Growth Factor Therapy. [abstract]. *Blood* 2006;108:Abst 2163.
22. le Coutre P, Bhalla K, Giles F et al. A Phase II Study of Nilotinib, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Administered to imatinib-Resistant and -Intolerant Patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP). [abstract]. *Blood* 2006;108:Abst 165.
23. Jabbour E, Cortes J, Giles F et al. Preliminary Activity of Nilotinib (AMN107), a Novel Selective Potent Oral Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitor, in Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML-CP) [abstract]. *Blood* 2006;108:2172.
24. Cortes J, Kantarjian HM, Baccarani M et al. A Phase 1/2 Study of SKI-606, a Dual Inhibitor of Src and Abl Kinases, in Adult Patients with Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Relapsed, Refractory or Intolerant of imatinib. [abstract]. *Blood* 2006;108:Abst 168.
25. Rousselot P, Huguet F, Rea D et al. imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109:58-60.
26. Michor F, Hughes TP, Iwasa Y et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature* 2005;435:1267-1270.
27. Goss VL, Lee KA, Moritz A et al. A common phosphotyrosine signature for the Bcr-Abl kinase. *Blood* 2006;107:4888-4897.
28. Bocchia M, Abruzzese E, Ippoliti M et al. Control of Residual Disease in imatinib Treated Chronic Myeloid Leukemia Patients with Peptide Vaccinations: 2 Years Follow up of CMLVAX100 Trial [abstract]. *Blood* 2005;106:
29. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J Med* 2006;355:2408-2417.

Avances en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Cecilio Santander, José Mate, Javier Pérez Gisbert y Ricardo Moreno-Otero.

Los recientes descubrimientos y avances en el conocimiento de la biología de la inflamación crónica han permitido desarrollar tratamientos biológicos específicos que actúan de forma individual sobre los mecanismos que participan en las vías que desencadenan y/o perpetúan la inflamación.

Hace escasamente seis años que se descubrió el primer gen implicado en la susceptibilidad para padecer la enfermedad de Crohn (CARD15).

El Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa ha organizado recientemente el "II Internacional Symposium on Gastrointestinal Pathophysiology and therapy". Este simposio nos ha brindado la oportunidad de reunir en nuestro Hospital a un grupo de expertos en temas actuales en diversas enfermedades del tubo digestivo, con unas exposiciones brillantes y rigurosas, obteniendo un resultado enriquecedor para todos sus participantes y fundamentalmente positivo para tantos pacientes que diagnosticamos y tratamos diariamente. Aportamos datos destacables sobre el estado actual y futuro del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

Genética de las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales

Hallazgos recientes en la genética y biología molecular de las enfermedades inflamatorias crónicas continúan afianzando la nueva visión que existe en el entendimiento de estas enfermedades multifactoriales y poligénicas. Los cambios introducidos en la dieta y en el ambiente, primero en los países de la civilización occidental después de la segunda guerra mundial, y en las últimas décadas en el sur de Europa y Asia, no han permitido la adaptación de los genes que regulan la barrera del aparato digestivo y que son tan importantes para la absorción selectiva de nutrientes, eliminación de tóxicos, y regulación de la respuesta inmune innata. Mutaciones en grupos de genes que regulan la interacción con la flora intestinal conllevan a una alteración de la respuesta inmune adquirida para dar lugar a una inflamación crónica. Si se confirma esta hipótesis es posible que haya un cambio radical en el enfoque terapéutico de estas enfermedades y de la inmunosupresión pasemos a intervenir en la regulación

de la interacción entre la flora intestinal y la pared intestinal.

Hace escasamente seis años que se descubrió el primer gen implicado en la susceptibilidad para padecer la enfermedad de Crohn (CARD15). Aunque su función hoy en día no está del todo aclarada no cabe duda que la relación con la flora intestinal y mecanismos de defensa junto con los receptores Toll suponen un trastorno de la respuesta inmune¹⁻⁷.

NOD2, la molécula intra-citoplasmática codificada por el gen CARD15 se expresa preferentemente en las células de Paneth en la región ileocecal explicando hasta cierto punto la fuerte asociación de mutaciones de este gen con la localización en la región ileocecal. NOD2 y los receptores Tol 2 y 4 son importantes en el reconocimiento de las bacterias del lumen gastrointestinal. Además el ileon es una región rica en la presencia de alfa-defensinas, antibióticos naturales que contribuyen a regular la respuesta inmune innata y a constituir una barrera intestinal impermeable a bacterias patógenas^{8,9}. De hecho, ahora se sabe que pacientes con mutaciones del CARD15 expresan también menos alfa defensinas^{8,10}. Además ratones transgénicos que expresan menos defensinas alfa tiene un número anormal de bacterias en el lumen intestinal^{8,11}.

Las beta-defensinas beta por el contrario se expresan preferentemente en el colon y hay claras diferencias entre la enfermedad de Crohn del colon y la colitis ulcerosa¹². También en este área avances en la genética demostrando la gran variabilidad de expresión del número de copias de ciertos genes en el genoma humano, se han encontrado que variaciones en el número de copias de un gen polimórfico del cromosoma 8, región p23.1 que codifican la beta de-

Cecilio Santander, José Mate, Javier Pérez Gisbert y Ricardo Moreno-Otero.
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa. Madrid
c/ Diego de León, 62
28006 Madrid
e-mail:
ceciliosantander@hotmail.com

Una constelación de genes que regulan la respuesta innata, la permeabilidad y detoxificación contra tóxicos y bacterias son los nuevos elementos que habrá que estudiar para entender la susceptibilidad a padecer la enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

fensinas es menor en pacientes con enfermedad de Crohn del colon¹³. En algunas poblaciones se ha encontrado una interacción epistática entre las mutaciones del CARD15 y una región de 250KB del cromosoma 5 brazo largo q31^{14,15}. En esta región se localizan varios genes implicados en la regulación de la inflamación como la IL13 que juega un papel en el predominio Th2 en la colitis ulcerosa¹⁶. También la IL4, IL5, IL3 y CSF2 se encuentran en esta región. En el cromosoma 5, el gen SCL el haplotipo SLC22A4/SLC22A5¹⁷ codifica por moléculas envueltas el transporte de cationes y moléculas como carnitina (OCT-1 y OCT2)^{18,19}. Otro gen importante en la estructura de la células epiteliales es el DLG5 en el cromosoma 10²⁰. MDRI²¹⁻²³ y más recientemente el gen pregnane X receptor (PXR) envueltos en la detoxificación y expulsión de tóxicos están implicado en la patogenia de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn^{24,25}.

En resumen, una constelación de genes que regulan la respuesta innata, la permeabilidad y detoxificación contra tóxicos y bacterias son los nuevos elementos que habrá que estudiar para entender la susceptibilidad a padecer la enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

Flora bacteriana y enfermedad inflamatoria intestinal

Microflora o Microbiota Intestinal

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, que se han adaptado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino. Este ecosistema incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo. La población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas.

La gran biodiversidad de especies dentro del ecosistema intestinal facilita la vida y el desarrollo del conjunto, que incluye no sólo a las comunidades bacterianas sino también al anfitrión humano. Se habla de simbiosis cuando la relación entre dos o más especies vivas conlleva beneficios para al menos una de ellas sin que exista perjuicio para ninguna de las otras. La relación del anfitrión con su flora es de simbiosis: el anfitrión proporciona hábitat y nutrición, y la microbiota contribuye de modo importante a la fisiología del anfitrión. Se identifican tres funciones

primarias de la microflora intestinal: (a) funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la flora, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon; (b) funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno, y (c) funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.

La interacción entre la mucosa intestinal y el ecosistema microbiano del intestino es el escenario principal que establece y desarrolla los mecanismos inmunitarios adquiridos, entre ellos el estado de inmunotolerancia activa mediado por células T reguladoras. La inmunidad normal de la mucosa intestinal se basa principalmente en la secreción de IgA producida por los linfocitos B (plasmocitos) alojados en la lámina propia. Esta inmunoglobulina neutraliza los antígenos en la luz, un procedimiento que se conoce como inmunoeclusión o inmunoeeliminación. Al repeler el material extraño en la superficie epitelial se evita la reacción inflamatoria en el tejido. En condiciones normales, la mucosa intestinal contiene muy pocos plasmocitos productores de IgG, y hay pocas células T activadas. Este contexto de inmunotolerancia permite la exposición continua a una carga antigénica abrumadora (bacterias de la flora, comida), sin que por ello se desencadenen reacciones inflamatorias que lesionarían al tejido intestinal propio.

Bacterias y Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La presencia de bacterias en la luz y las mucosas del intestino es una condición sine qua non en la patogenia de las lesiones crónicas del intestino asociadas a colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. La derivación del contenido fecal o la esterilización de la luz intestinal consiguen una importante remisión inflamatoria, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. En estos pacientes existe una respuesta inmune exagerada frente a las bacterias de la microbiota habitual. Se ha demostrado que existe una sensibilización del sistema inmune frente a elementos de la propia flora, con hiper-reactividad linfocitaria y producción de IgG, en contraste con lo que ocurre en la población control que tolera las bacterias residentes y produce IgA. Diversos factores pueden explicar esta reactividad anormal del sistema inmune frente a la flora autóctona, y entre ellos destacan la susceptibilidad genética del individuo y los desequilibrios en la

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, que se han adaptado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino

comunidad bacteriana del ecosistema del tracto digestivo (predominio de géneros o especies bacterianas agresivas).

Probióticos y Prebióticos

El conocimiento científico de los efectos derivados de la interacción entre microbiota y anfitrión está proporcionando información muy útil para mejorar la relación de simbiosis. Hay ya muchos estudios de investigación básica y aplicada sobre los efectos beneficiosos de la intervención nutricional sobre la microbiota, bien mediante bacterias vivas con capacidad de producir beneficios concretos en la salud del individuo (probióticos), o bien mediante productos que favorecen el desarrollo y crecimiento de bacterias beneficiosas en la luz intestinal (prebióticos). El empleo adecuado de probióticos o prebióticos podría equilibrar el ecosistema intestinal en la enfermedad inflamatoria. Con ello se podrían corregir defectos en los mecanismos de inmunotolerancia y quizá influir favorablemente en la evolución clínica de estos pacientes. El producto combinado VSL#3 ha demostrado alta eficacia en mantenimiento de remisión en pacientes con pouchitis crónica recidivante, tras inducir remisión con antibióticos. El tratamiento con VSL#3 también es muy efectivo para la prevención primaria de pouchitis en pacientes sometidos a cirugía en los que se reconstruye un reservorio con asa ileal. Por otro lado, el prebiótico inulina también induce efectos anti-inflamatorios en pacientes con pouchitis de actividad leve-moderada. Sin embargo, los estudios en enfermedad de Crohn han demostrado poca eficacia.

El intestino humano alberga una comunidad diversa de bacterias comensales, en una relación de simbiosis con el anfitrión, de modo que influye permanentemente en su fisiología. Hay evidencia clara de que las interacciones bacteria-anfitrión en la mucosa del intestino desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y regulación del sistema inmune. Si esta interacción no es adecuada, la homeostasis entre la carga antigénica ambiental y la respuesta del individuo puede fallar. Ello puede repercutir en el desarrollo de patologías de disregulación inmunitaria frente a estructuras antigénicas propias (autoinmunidad), incluyendo la propia microflora (enfermedad inflamatoria intestinal), o estructuras antigénicas del ambiente (atopia). Algunos datos sugieren que la población bacteriana del intestino de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tiene rasgos anómalos en cuanto a su composición (grupos bacterianos poco habituales, baja diversidad y alta inestabilidad). El empleo de probióticos y prebióticos de modo ade-

cuado podría equilibrar el ecosistema intestinal e influir favorablemente en la evolución clínica de estas enfermedades.

Terapias biológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal

Los recientes descubrimientos y avances en el conocimiento de la biología de la inflamación crónica han permitido desarrollar tratamientos biológicos específicos que actúan de forma individual sobre los mecanismos que participan en las vías que desencadenan y/o perpetúan la inflamación.

Bajo el epígrafe de tratamientos biológicos se incluyen:

- Las preparaciones naturales biológicas extraídas de la sangre (inmunoglobulinas, etc.) y las vacunas formadas por microorganismos vivos, atenuados, muertos o fraccionados
- Péptidos y proteínas recombinantes como son la eritropoyetina y las hormonas del crecimiento
- Tratamientos basados en anticuerpos
- Tratamientos basados en ácidos nucleicos
- Terapias génicas y celulares

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la inmunidad celular tiene un importante papel en la inflamación intestinal que depende fundamentalmente de la activación de las células T y de los diferentes subtipos de linfocitos T-helper (Th1). Estos avances han permitido desarrollar moléculas, fundamentalmente proteínas, que se aplican intravenosamente o subcutáneamente, y que actúan de forma específica sobre las vías que perpetúan la inflamación en la EII. Múltiples agentes biológicos se están probando en modelos animales y en humanos con diferentes resultados. Entre todos los fármacos biotecnológicos destacan los que bloquean a diferentes niveles el factor de necrosis tumoral (TNF), la adhesión de los linfocitos, la polarización de los Th1, la activación y depleción de las células T y los factores de crecimiento²⁶⁻²⁹.

Inhibidores del TNF

- El **infliximab** (anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF α) es el primero de estos tratamientos que se está utilizando tanto en la inducción a la remisión como en el mantenimiento de la respuesta clínica en la enfermedad de Crohn. La eficacia del infliximab se ha comprobado en ensayos clínicos y os-

El empleo adecuado de probióticos o prebióticos podría equilibrar el ecosistema intestinal en la enfermedad inflamatoria.

La eficacia del infliximab oscila entre el 35% y el 60% de los pacientes tanto en las formas inflamatorias como en el cierre de las fistulas.

cila entre el 35% y el 60% de los pacientes tanto en las formas inflamatorias como en el cierre de las fistulas. También se ha observado en estudios pilotos, no controlados, su eficacia en otras indicaciones, para el control de las manifestaciones extraintestinales, ahorrador de esteroides, y las pouchitis ileoanales. Recientemente también ha demostrado su eficacia en la inducción y mantenimiento en la colitis ulcerosa refractaria a otros tratamientos y en las colitis ulcerosas corticodependientes. Un inconveniente de este fármaco son los efectos secundarios fundamentalmente las reactivaciones de tuberculosis latentes lo que obliga a realizar un preescreening de tuberculosis y a realizar profilaxis o tratamiento en caso de que sea necesario previo al tratamiento. También es posible la aparición de infecciones oportunistas, enfermedades desmielinizantes y la aparición de tumores. Actualmente se están conociendo los datos de los registros de seguridad del infliximab, el americano (TREAT) y el europeo (ENCORE) donde se observa que el tratamiento con infliximab es más seguro de lo que inicialmente se pensaba. La formación de anticuerpos humanos antiquméricos HACA (recordar que el 25% está formado por proteínas murinas), oscila entre el 36% y el 68% y parece que está relacionado con la pérdida progresiva de respuesta al infliximab y la aparición de reacciones durante la infusión que son habitualmente bien controladas con tratamiento médico.

- El **adalimumab**, es otro anticuerpo humanizado monoclonal anti-TNF α pero en esta ocasión humanizado. Se administra de forma subcutánea y ha demostrado eficacia en el tratamiento de inducción y mantenimiento en la enfermedad de Crohn con brote moderado-severo en pacientes naive para anti-TNFalfa (Classic I y II) y en pacientes con tratamiento previo con anti-TNFalfa (Estudio GAIN y ensayo CHARM)²⁷.
- El **certolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se encuentra unida a una molécula de etilenglicol para aumentar su vida biológica, también se administra por vía subcutánea. El CDP870 se liga al TNF soluble y al de membrana, pero se piensa que no se fija al complemento, no induce citotoxicidad mediada por anticuerpos y tampoco produce la apoptosis de los linfocitos T. Actualmente se ha demostrado su eficacia en inducir la respuesta en pacientes con enfermedad de Crohn en brote moderado-severo pero exclusivamente en pacientes

El adalimumab ha demostrado eficacia en el tratamiento de inducción y mantenimiento en la enfermedad de Crohn con brote moderado-severo en pacientes naive para anti-TNFalfa y en pacientes con tratamiento previo con anti-TNFalfa

con PCR alta (PRECISE I) y eficaz en mantener la respuesta conseguida con el tratamiento de inducción en el PRECISE II)

- El **etanercept** es una proteína completamente humana y actúa bloqueando los receptores del TNF localizados en la superficie de membrana, denominados p55 y p75, y de esta forma neutraliza el TNF soluble. Si bien ha demostrado su eficacia en la artritis reumatoide no ha sido así en la enfermedad de Crohn.
- El **CNI-1493** es una pequeña molécula que actúa al inhibir la MAP-kinasa. Parece que el CNI-1493 bloquea la expresión del gen del TNF impidiendo su producción. Ha presentado resultados prometedores en un estudio piloto donde 8 de 9 pacientes con EC presentaron respuesta clínica a las 12 semanas tras la infusión del CNI-1493

Inhibidores del reclutamiento de los linfocitos

- El **natalizumab** es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado frente a la 4-integrina humana. El primer ensayo clínico demostró ya la eficacia del natalizumab a dosis de 3 mg/kg de peso en 30 pacientes con EC cuando se comparaba con el placebo tanto para inducir la remisión como en el mantenimiento de la respuesta (39% en el grupo del natalizumab frente al 8% en el grupo placebo). Recientemente se ha publicado un estudio mayor con 248 pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa demostrándose que el natalizumab produce mayores tasas de respuesta en la inducción a la remisión y en el mantenimiento de la respuesta que el placebo, así como una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes, un descenso en los niveles de proteína C reactiva y fue muy bien tolerado por los pacientes con enfermedad de Crohn. Pero la aparición de leucoencefalopatía ha retrasado sus estudios si bien actualmente se encuentra pendiente de la aprobación de la FDA para la indicación del tratamiento de la enfermedad de Crohn en brote moderado y severo.
- El **LDP-02** es otro anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado frente a la 4-7-integrina humana. En un estudio fase IIa en 29 pacientes con colitis ulcerosa ha demostrado mejoría endoscópica en el 20% de los pacientes que recibieron el LDP-02 frente al 0% en el grupo placebo. Actualmente estamos pendientes de confirmar estos resultados tanto en pacientes con enfermedad de Crohn, como con colitis ulcerosa.

Factores de crecimiento

- La **hormona de crecimiento humana** incrementa los niveles de aminoácidos y regula los electrolitos disminuyendo de esta forma la permeabilidad intestinal. Un ensayo clínico controlado doble ciego ha demostrado que disminuye de forma significativa los índices de actividad en la enfermedad de Crohn en comparación con el placebo. También se han realizado estudios con factores estimulantes de colonias de los granulocitos (**filgrastim**) y de los granulocitos-macrófagos (**sargramostim**) que han demostrado mejorar clínicamente a los pacientes con EC, tanto en las formas inflamatorias como fistulizantes.
- Actualmente no existe evidencia científica

que demuestre la eficacia de la mayoría de los tratamientos biológicos que se están utilizando en la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre estos agentes se incluyen el oncept, el interferón, los anticuerpos anti-interferón, anti-interleucina 12, antirreceptores de la interleucina 2, anti-CD4, el factor estimulador de colonias de granulocitos, el factor de crecimiento epidérmico y el factor 2 de crecimiento de los queratinocitos (repifermin).

- Pero que existan terapias biológicas que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal como el infliximab, el CDP571 y el natalizumab, nos lleva a pensar que la biotecnología va a jugar en el futuro un papel crucial en el tratamiento de la EII, fundamentalmente en la EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeier A, MacPherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357(9272):1925-8.
2. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):599-603.a
3. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem* 2001;276(7):4812-8.
4. Penate M, Pena AS. Relevance of the innate immune system. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93(11):721-39.
5. Pena AS, Penate M. Genetic susceptibility and regulation of inflammation in Crohn's disease. Relationship with the innate immune system. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94(6):351-60.
6. Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003;3(5):371-82.
7. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, Fukase K, Inamura S, Kusumoto S, Hashimoto M, Foster SJ, Moran AP, Fernandez-Luna JL, Nunez G. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;278(8):5509-12.
8. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schafeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schroder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004;53(11):1658-64.
9. Schmid M, Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger K, Stange EF. [The role of defensins in the pathogenesis of chronic-inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol* 2004;42(4):333-8.
10. Grimm MC, Pavli P. NOD2 mutations and Crohn's disease: are Paneth cells and their antimicrobial peptides the link? *Gut* 2004;53(11):1558-60.
11. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O, Herrlinger KR, Fellermann K, Schroeder JM, Stange EF. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(4):215-23.
12. Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR, Baxmann S, Schmidt K, Schwind B, Duchrow M, Wohlschlaeger C, Feller AC, Stange EF. Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(7):745-52.
13. Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, Schmalz H, Wehkamp J, Bevins CL, Reinisch W, Teml A, Schwab M, Lichter P, Radlwimmer B, Stange EF. A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):439-48.
14. Giallourakis C, Stoll M, Miller K, Hampe J, Lander ES, Daly MJ, Schreiber S, Rioux JD. IBD5 is a general risk factor for inflammatory bowel disease: replication of association with Crohn disease and identification of a novel association with ulcerative colitis. *Am J Hum Genet* 2003;73(1):205-11.
15. Negoro K, McGovern DP, Kinouchi Y, Takahashi S, Lench NJ, Shimosegawa T, Carey A, Cardon LR, Jewell DP, van Heel DA. Analysis of the IBD5 locus and potential gene-gene interactions in Crohn's disease. *Gut* 2003;52(4):541-6.
16. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Burgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005;129(2):550-64.
17. Newman B, Gu X, Wintle R, Cescon D, Yazdanpanah M, Liu X, Peltekova V, Van Oene M, Amos CI, Siminovitsh KA. A risk haplotype in the Solute Carrier Family 22A4/22A5 gene cluster influences phenotypic expression of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128(2):260-9.
18. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, Newman B, Van Oene M, Cescon D, Greenberg G, Griffiths AM, St George-Hyslop PH, Siminovitsh KA. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004;36(5):471-5.
19. Urban TJ, Giacomini KM, Risch N. Haplotype structure and ethnic-specific allele frequencies at the OCTN locus: implications for the genetics of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(1):78-9.
20. Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Lohse P, Muller-Myhsok B, Limbersky O, Neugebauer C, Schnitzler F, Seiderer J, Tillack C, Brand S, Brunner G, Jagiello P, Epplen JT, Griga T, Klein W, Schieman U, Folwaczny M, et al. Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut* 2005;54(10):1421-7.
21. Ho GT, Moodie FM, Satsangi J. Multidrug resistance 1 gene (P-glycoprotein 170): an important determinant in gastrointestinal disease? *Gut* 2003;52(5):759-66.
22. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, Fennell J, Drummond H, Mowat C, Arnott ID, Satsangi J. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005;128(2):288-96.
23. Wilk JN, Bilsborough J, Viney JL. The mdr1a-/- mouse model of spontaneous colitis: a relevant and appropriate animal model to study inflammatory bowel disease. *Immunol Res* 2005;31(2):151-9.
24. Ho GT, Soranzo N, Tate SK, Drummond H, Nimmo ER, Tenesa A, Arnott ID, Satsangi J. Lack of association of the pregnane X receptor (PXR/NR112) gene with inflammatory bowel disease: parallel allelic association study and gene wide haplotype analysis. *Gut* 2006;55(11):1676-7.
25. Langmann T, Moehle C, Mauerer R, Scharl M, Liebisch G, Zahn A, Stremmel W, Schmitz G. Loss of detoxification in inflammatory bowel disease: dysregulation of pregnane X receptor target genes. *Gastroenterology* 2004;127(1):26-40.
26. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Jul;22(4):370-6
27. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33
28. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Feb;15(2):451-63.
29. D'Haens G, Daperno M. Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006 Dec;8(6):506-12

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

La ivabradina ha sido autorizada para el tratamiento de la angina de pecho estable crónica en pacientes con un ritmo sinusal normal, que no puedan utilizar

Reduce la frecuencia cardiaca inhibiendo específicamente la corriente I_f del nodo sen-auricular

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

ANGINA DE PECHO

La **ivabradina** (*Procoralan*[®], Servier) ha sido autorizada para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con un ritmo sinusal normal, que no puedan utilizar betabloqueantes. Reduce la frecuencia del ritmo cardiaco inhibiendo específicamente la corriente I_f del nódulo seno-auricular, que controla la despolarización diastólica espontánea en el nódulo sinusal y regula la frecuencia cardiaca.

El fármaco reduce el ritmo cardiaco de forma dependiente de la dosis, con la consiguiente disminución del consumo miocárdico de oxígeno, con lo que previene la aparición de los síntomas anginosos. El descenso medio del ritmo cardiaco obtenido con la posología autorizada está en torno a 10 latidos por minuto, tanto en reposo como durante ejercicio físico moderado.

No afecta sustancialmente a la velocidad de conducción intraauricular, aurículo-ventricular o intraventricular, ni a la repolarización ventricular y tampoco ejerce ningún efecto negativo sobre la contractilidad miocárdica.

Debido a la similitud bioquímica de la corriente I_h de los fotorreceptores de la retina a la corriente a la I_f cardiaca, la inhibición producida por la ivabradina sobre la corriente I_h puede provocar la aparición de percepciones luminosas peculiares – fosfenos – por parte del paciente, caracterizadas por un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

La ivabradina ha demostrado un efecto antianginoso relevante, tanto en comparación con placebo como con atenolol. Aunque la comparación con amlodipino también parece establecer la no inferioridad de la ivabradina respecto de aquél, los datos clínicos disponibles no son demasiado fiables metodológicamente, pero al menos son suficientes como para considerar, en términos globales, que ivabradina y amlodipino tienen una eficacia antianginosa comparable. Desgraciadamente, no se dispone de estudios comparativos con otros antagonistas del calcio de amplio uso en angina estable, como verapamilo o diltiazem.

Los estudios clínicos realizados a largo plazo – un año – han demostrado suficientemente que el tratamiento con ivabradina es capaz de mantener su eficacia durante periodos prolongados, en términos de reducción del número de ataques y de consumo de nitratos, sin que se haya apreciado el desarrollo de tolerancia farmacológica.

Se ha investigado la utilización adicional de ivabradina en pacientes tratados con amlodipino, sin que se haya comprobado una mejora significativa sobre el control antianginoso de los pacientes. Por el momento, y mientras no se disponga de nuevos datos clínicos específicos, esto impide plantear el tratamiento con ivabradina como de potencial interés en terapias combinadas con otros antianginosos.

La incidencia de efectos adversos de la ivabradina es levemente superior a la de los comparadores activos, atenolol y amlodipino. Los más comúnmente descritos son los *fosfenos*, que pueden afectar hasta un 15% de los pacientes. No obstante, no parece probable que este efecto, de carácter temporal, se corresponda con ningún efecto tóxico sobre la retina. Otros efectos relativamente comunes observados han sido bradicardia, extrasístoles ventriculares, cefalea, mareos y visión borrosa.

En definitiva, puede considerarse que ivabradina presenta unos efectos cardiacos similares los obtenidos con betabloqueantes, si bien estos tienen la ventaja adicional de ejercer efectos antiarrítmicos, ausentes en ivabradina. En relación a los antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina, como amlodipino, el cociente beneficio/riesgo de la ivabradina puede considerarse similar, aunque la capacidad de producir bradicardia es mayor, lo que supone un cierto potencial arritmogénico.

La actual terapia farmacológica antianginosa adolece de limitaciones importantes, sin que en las

últimas décadas se hayan producido incorporaciones sustanciales. La lista de contraindicaciones de los betabloqueantes es importante y el efecto inotrópico negativo de los antagonistas del calcio puede exacerbar la insuficiencia cardiaca en pacientes con disfunción ventricular. En esta situación, fármacos molecularmente innovadores, como es el caso de la ivabradina, que carece de efectos inotrópicos negativos, pueden aportar algunas soluciones terapéuticas en condiciones actualmente de difícil manejo.

Rotarix® y RotaTeq® son dos vacunas orales activas que previene la aparición de diarrea provocada por rotavirus en niños mayores de seis semanas

GASTROENTERITIS POR ROTAVIRUS

Rotarix® (Glaxo Smith Kline) y **RotaTeq®** (Sanofi Pasteur MSD) son dos vacunas orales activas frente a rotavirus en niños mayores de seis semanas, mediante la inducción de la respuesta inmune natural. Previenen la aparición de diarrea provocada por rotavirus.

Las dos vacunas que atienden a dos concepciones radicalmente diferentes. Rotarix® es una vacuna viva atenuada y monovalente, formulada bajo la premisa de que la infección con una cepa salvaje de rotavirus humana permite de proteger a los niños de subsecuentes episodios de diarrea grave por dicha cepa o por cepas de un serotipo distinto. Por el contrario, RotaTeq® es una vacuna viva pentavalente que contiene cinco cepas reasortantes humanas-bovinas, sobre la premisas de cubrir la mayor parte de las cepas encontradas de forma natural.

Las dos vacunas han demostrado eficacia sobre los serotipos G1 de rotavirus, el genotipo predominante en la mayoría de los países, incluida España. Durante el segundo año, tanto con Rotarix® como con RotaTeq® se detecta una disminución de la eficacia. En el caso de Rotarix®, la eficacia protectora de la vacuna durante el primer año de vida está por encima del 85% frente a cualquier nivel de gravedad de la gastroenteritis por rotavirus, tasa que se aproxima al 100% en el caso de los cuadros graves y de las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por rotavirus.

Para RotaTeq®, las tasas descritas de reducción de gastroenteritis por rotavirus durante una temporada completa después de la vacunación, están en torno al 75% para cualquier gravedad, aproximándose también al 100% para las formas graves y para las hospitalizaciones. Durante la segunda temporada después de la vacunación, las tasas de protección son algo menores, tanto para la enfermedad grave (85-90%), como para cualquier forma de la enfermedad (60-65%).

Desde el punto de vista de la toxicología clínica, ambas vacunas pueden considerarse como bastante seguras, consistiendo sus efectos adversos más comunes en reacciones leves y transitorias de irritabilidad y pérdida de apetito (Rotarix®) o fiebre (RotaTeq®). No obstante, con ambas vacunas pero con carácter excepcional – 1,5-2 casos por cada 10.000 niños vacunados por año – se ha descrito la aparición de cuadros de “*intersuscepción*”, un proceso de invaginación intestinal por el que una porción del intestino se pliega dentro de otra, en forma telescópica, provocando cuadros graves de obstrucción intestinal, eventualmente mortales. Este cuadro ha sido observado tanto en niños tratados con las vacunas indicadas – y aún más en otra vacuna de rotavirus previamente retirada del mercado estadounidense por la FDA – pero también en niños no vacunados. De hecho, ha sido relacionada eventualmente con otras patologías, tales como fibrosis quística, tumores abdominales, infecciones respiratorias por adenovirus, quimioterapia antineoplásica o, incluso, con el propio cuadro de gastroenteritis.

Ambas vacunas parece tener una eficacia similar – aunque no hay datos comparativos directos – en la prevención de las formas graves de gastroenteritis por rotavirus, reduciendo prácticamente en su totalidad la necesidad de hospitalización o visita médica de urgencia por este motivo. A pesar de la similar respuesta clínica, no hay plena certeza de que su comportamiento inmunogénico sea superponible.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la tasa de mortalidad asociada a la infección de rotavirus como causa primaria es inexistente en España. Por consiguiente, la justificación de la vacunación estaría en el objetivo de reducir el número de hospitalizaciones por gastroenteritis grave, mientras que es más cuestionable su utilidad global para reducir la incidencia de gastroenteritis moderada o ligera, que son las que se producen con mayor frecuencia. Por otro lado, conviene tener en cuenta la gran variabilidad de los serotipos que pueden infectar al ser humano y, por ello, cabe la posibilidad de que los serotipos vacunales desaparezcan de la circulación si la vacunación fuese generalizada, facilitando la circulación de otros distintos.

Tampoco hay datos clínicos suficientes que justifiquen el uso generalizado de estas vacunas a nivel hospitalario, en el caso de que se produzcan brotes de infección. Conviene recordar que los ensayos

de las vacunas han sido realizados en niños de 6 y 14 semanas (Rotarix®) y en niños de 6 y 12 semanas (RotaTeq®) y, además, la vacuna no está indicada en niños inmunodeficientes, lo que limite notablemente su perfil de uso hospitalario.

Por estos motivos, en el ámbito de la salud pública, la vacunación frente a rotavirus no se ha incorporado en el calendario de vacunación establecido por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Habida cuenta de este dato y no existiendo, en principio, grupos de riesgo en los que recomendar específicamente la vacunación, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha decidido no financiar públicamente estas vacunas.

El entecavir es un antiviral capaz de reducir la progresión de la infección crónica por VHB

Ha demostrado ser significativamente más eficaz que la monoterapia con lamivudina

HEPATITIS B

El **entecavir** (*Baraclude*®, Bristol Myers Squibb) es un agente antiviral capaz de reducir la progresión de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB), mediante la interferencia con la replicación viral, provocando la interrupción de la síntesis de la cadena de ADN, tras incorporarse el fármaco al ADN viral. Es un análogo de nucleósido estructuralmente relacionado con la guanosina.

Ha sido autorizado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.

Entecavir ha demostrado ser significativamente más eficaz que el tratamiento en monoterapia con lamivudina, con tasas porcentuales de pacientes con mejoría histológica en torno al 70%, frente a un 60% con lamivudina. Esta diferencia es aún más apreciable en pacientes con cuadros de resistencia a lamivudina (55% frente a 28%).

Desde el punto de vista toxicológico, entecavir es superponible a lamivudina. La mayor parte de los efectos adversos son leves o moderados y de carácter transitorio. Las reacciones adversas más comúnmente descritas con entecavir son cefalea (9%), fatiga (6%), mareo (4%) y náusea (3%).

Desde esta perspectiva, parece claro que entecavir supone una mejora sobre la eficacia obtenida con lamivudina en monoterapia, para pacientes *naïve* con hepatitis B. Sin embargo, se echa de menos la comparación con adefovir, el otro análogo nucleosídico indicado en esta misma condición. También adefovir ha demostrado una significativa superioridad sobre lamivudina, incluyendo cuadros resistentes a ésta.

La comparación en paralelo, que es siempre cuestionable, entre entecavir, adefovir, lamivudina e interferón alfa, parece sugerir una cierta superioridad del entecavir, lo que podría hacer a éste preferible como primera opción en pacientes no tratados previamente con análogos de nucleósidos y que tengan un cuadro hepático compensado. En cualquier caso, parece claro que los resultados indican que tanto adefovir como entecavir son agentes de primera línea para el tratamiento de los cuadros de resistencia a lamivudina, lo cual está justificado no solo por los parámetros de eficacia clínica y bioquímica, sino también por el hecho contrastado de que adefovir y entecavir inducen resistencia del VHB de forma mucho más lenta que lamivudina.

Con todo y con ello, conviene no olvidar que actualmente solo los interferones alfa (2a y 2b), así como sus formas pegiladas (peginterferones alfa) constituyen la única opción que tiene establecida una duración definida de tratamiento, frente al uso indefinido de los análogos nucleosídicos. Adicionalmente, presentan la ventaja de no facilitar la inducción de resistencia viral, incuestionablemente el punto más débil de todos los análogos nucleosídicos, y la posibilidad de facilitar terapias combinadas, como de hecho se produce con lamivudina.

GRIPE

Oseltamivir (*Tamiflu*®, Roche) es un antiviral indicado en la prevención y el tratamiento de la gripe de tipo A y B, en adultos y niños mayores de un año, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad. Inhibe selectivamente la *neuraminidasa* presente en los virus de la gripe tipo A y B.

Se trata de un análogo estructural del zanamivir, pero con mejor biodisponibilidad oral que éste, por

El Oseltamivir es un antiviral indicado en la prevención y el tratamiento de la gripe

Es capaz de reducir la duración de la enfermedad en un día en adultos, y de 1,5 días en niños

Utilizado como preventivo de la gripe, reduce en un 60-90% su incidencia en períodos epidémicos

lo cual puede administrarse por esta vía. Oseltamivir es, en realidad, un profármaco del metabolito activo, el oseltamivir-carboxilato, generado mayoritariamente por la acción hidrolítica de las *esterasas* hepáticas.

Los inhibidores de la *neuraminidasa* presentan evidente analogía estructural con el ácido siálico y a ello se atribuye su capacidad de sustituir al sustrato natural en el sitio activo de la *neuraminidasa*. El bloqueo de la *neuraminidasa* y la subsiguiente inhibición de la liberación de los residuos de ácido siálico de la superficie de las células huésped y de la cápsula de los virus provoca que la hemaglutinina viral se una a los residuos de ácido siálico no liberados, produciendo agregación viral en la superficie de la célula huésped y reduciendo así la propagación vírica que conlleva la infección de nuevas células

Oseltamivir es capaz de reducir la duración de la enfermedad en un día (de 5,2 a 4,2 días, de media) en adultos, y de 1,5 días en niños. En el caso de la gripe B, la eficacia de oseltamivir es inferior con respecto a la gripe A, reduciendo el tiempo hasta el alivio de los todos los síntomas en 0,7 días. Utilizado como preventivo de la gripe, reduce en un 60-90% su incidencia entre las personas en periodos epidémicos. Por otro lado, la administración de oseltamivir es capaz de producir una significativa reducción de las complicaciones secundarias, tales como otitis media, sinusitis, infecciones de tracto respiratorio inferior, etc.

Desde el punto de vista toxicológico, oseltamivir presenta un perfil benigno, con efectos adversos de carácter leve y transitorio, consistentes mayoritariamente en complicaciones de tipo gastrointestinal: náuseas, vómitos y dolor abdominal, fundamentalmente. Muy raramente es preciso suspender el tratamiento por este motivo.

El análisis en paralelo con zanamivir muestra un comportamiento muy similar, tanto por el número de sujetos que potencialmente se benefician del tratamiento como por la magnitud de la reducción de duración del cuadro sintomático gripal. Ciertamente, el efecto de ambos, oseltamivir y zanamivir, es más bien modesto, ya que apenas supone restar un día del proceso sintomático gripal. Este hecho, junto con la necesidad de mantener la administración del medicamento durante cinco días (tratamiento) o diez días (profilaxis), hace que ambos fármacos estén lejos de constituir un tratamiento ideal de la gripe.

Oseltamivir presenta la pequeña ventaja de su administración oral frente al zanamivir, que requiere de la administración inhalatoria, siempre más incómoda. En cualquier caso, la duración del tratamiento es la misma y el perfil e incidencia de efectos adversos similar.

Sin duda, la vacunación antigripal sigue siendo de primera elección en la profilaxis de la gripe, tanto por eficacia, como por facilidad (una única administración antes de la temporada epidémica), experiencia clínica y seguridad de uso. Sin embargo, los inhibidores de la neuraminidasa pueden cubrir las lagunas dejadas por la vacuna antigripal: alergia a proteínas del huevo (posibles impurezas de la vacuna) u otras contraindicaciones posibles, aunque infrecuentes.

TABAQUISMO

La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos de tipo $\alpha_4\beta_2$, que ha sido autorizado por el tratamiento de la deshabituación tabáquica

La **vareniclina** (*Champix*[®], Pfizer) ha sido autorizada para el tratamiento de deshabituación tabáquica. Es un agonista parcial de los receptores neuronales colinérgicos nicotínicos de tipo $\alpha_4\beta_2$, a los que se une de forma selectiva, provocando su estímulo, aunque con menor intensidad que la nicotina; por otro lado, su elevada afinidad, superior a la de la nicotina, impide el acceso de ésta al receptor. Se trata, por tanto, de un agonista parcial de dichos receptores.

La vareniclina bloquea la capacidad de la nicotina para activar el sistema mesolímbico dopaminérgico cerebral, inhibiéndose la liberación de diversos neurotransmisores, como noradrenalina y, especialmente, dopamina en el sistema de "recompensa" del *nucleus accumbens*, implicado en los circuitos neuronales de recompensa y satisfacción. De esta manera, la vareniclina bloquea la reacción placentera que el sujeto experimenta al fumar (efecto antagonista) y, al mismo tiempo, alivia los síntomas de abstinencia nicotínica (efecto agonista); con ello, facilita el tratamiento de deshabituación del tabaquismo. Pero, atendiendo a su efecto agonista parcial, la vareniclina produce una menor liberación de dopamina en el área mesolímbica que la nicotina y, por tanto, tiene un menor potencial para inducir un comportamiento de auto-satisfacción.

No obstante, el efecto agonista, aunque débil, sugiere un cierto potencial de dependencia, debido a sus propiedades "reforzantes" del comportamiento de auto-satisfacción, aunque este potencial es menor que el de la nicotina. De hecho, se ha observado en algunos pacientes un aumento de la

Las tasas de abstinencia completa al cabo de un año se sitúan en torno al 15-20%

irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio, tras finalizar el tratamiento de deshabituación tabáquica con vareniclina, aunque los datos disponibles no parecen sugerir ningún potencial de abuso de este fármaco.

La vareniclina ha sido bien estudiada en términos clínicos, con ensayos clínicos controlados con placebo y comparadores estándar de referencia, como el bupropión. En tratamientos de 12 semanas, con dosis de 1 mg/12 h (oral), se obtienen tasas de abstinencia completa de tabaquismo en personas fumadoras crónicas (con una media de 25 años de hábito continuado) del 44% al final del tratamiento y del 22-23% al completar un año de seguimiento. Los correspondientes valores obtenidos con el comparador activo (bupropión) son del 30% y 15-16%, respectivamente, mientras que los del placebo se sitúan en torno al 18% (12 semanas) y 9% (52 semanas).

Es interesante tener en cuenta que un estudio clínico controlado ha comprobado que en las personas que responden satisfactoriamente a un primer ciclo de 12 semanas de tratamiento con vareniclina son susceptibles de mejorar las tasas de abstinencia plena, si se continúa con un segundo ciclo de igual duración y dosis, alcanzándose tasas de abstinencia anual de hasta un 44% en ellos.

Aunque no se dispone de estudios clínicos directamente comparativos con terapias de sustitución con nicotina (parches, chicles, caramelos, etc), las tasas de abstinencia completa para el tratamiento de sustitución nicotínica al cabo de un año se sitúan en la mayor parte de los estudios en torno al 15-20%.

Desde el punto de vista toxicológico, la vareniclina no parece presentar problemas especiales, aunque la frecuencia de efectos adversos es relativamente elevada. Los más comúnmente asociados a vareniclina son náusea (notablemente más frecuentes que con bupropión), insomnio (similar a bupropión), cefalea (similar), sueños anormales (superior a bupropión), flatulencia (superior), fatiga (superior) y dispepsia (superior). Como otras terapias empleadas en deshabituación tabáquica, se asocia con un incremento de peso de los sujetos. Así, al final del tratamiento (12 semanas) se registra un incremento medio en los sujetos que han conseguido una abstinencia tabáquica completa de 2,4 kg, ligeramente superior a la registrada con bupropión (2,1 kg), pero inferior a la anotada en los sujetos tratados con placebo (2,9 kg), lo que parece indicar que se trata de un efecto no asociado específicamente a la vareniclina. Con todo, la frecuencia de efectos adversos graves es muy baja y, en general, no constituye un elemento que requiera una especial consideración.

En definitiva, una nueva vía farmacológica para facilitar la deshabituación tabáquica que parece mejorar moderadamente las tasas de abstinencia tabáquica anuales obtenidas con las terapias estándar y con un perfil toxicológico aceptable, aunque con algunos efectos potencialmente molestos, como la náusea – relativamente común – o los trastornos del sueño.

El sorafenib® y el sunitinib® son dos agentes antitumorales, inhibidores de la tirosina cinasa, que inhiben la proliferación, la angiogénesis y la progresión a metástasis tumoral en diferentes líneas celulares cancerosas

CÁNCER DE CÉLULAS RENALES Y GIST

Sorafenib (Nexavar®, Bayer) y **Sunitinib** (Sutent®, Pfizer) dos agentes antitumorales que forman parte del grupo de los *inhibidores de la tirosina cinasa*, cuya cabeza de serie es el imatinib. Ambos actúan sobre dicho enzima, que está acoplado a multitud de receptores celulares, provocando la inhibición de la proliferación, la angiogénesis y la progresión a metástasis tumoral en diferentes líneas celulares cancerosas.

Los dos fármacos han sido autorizados para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón alfa o interleucina 2 o que se consideren inapropiados para dicha terapia. Adicionalmente, el sunitinib ha sido autorizado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) tras del fracaso con imatinib.

Entre los receptores de tipo *tirosina cinasa* inhibidos por **sunitinib**, se encuentran los receptores de los Factores de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), Factores de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR), Factor Estimulante de Colonias de tipo 1 (CSF-1R), Factor Neurotrófico derivado de Células Gliales (RET), Factor de Células Precursoras (SCF/KIT) y Tirosina cinasa del Fms tipo 3 (FLT3).

Más del 90% de los casos de **GIST** están relacionados con una mutación del protooncogen *c-KIT*, que codifica la expresión del receptor KIT, una glucoproteína de membrana implicada en el control de la proliferación de las células intersticiales de Cajal (ICC) y otras (pigmentarias, hematopoyéticas, gonadales). El KIT es una *tirosina cinasa* receptora específica del llamado Factor de Células Precursoras (SCF, *stem cell factor*). La mutación supone que el receptor KIT permanece activado permanentemente, incluso en ausencia de cualquier estímulo, siendo insensibles a los mecanismos

La eficacia clínica de sunitinib está bien establecida tanto en GIST como en el cáncer de células renales

de control fisiológicos celulares. Esto determina una anormal proliferación celular y la inhibición de los mecanismos apoptóticos.

Igualmente, los receptores con actividad de *tirosina cinasa* parecen tener un papel prominente en la malignificación, crecimiento y metástasis de muchos **cánceres de células renales**, frecuentemente a través de la inactivación del gen *VHL* (Von Hippel-Lindau), un gen supresor tumoral que codifica una proteína reguladora de la transcripción del VEGFR y del PDGFR. La inactivación parcial o completa del gen *VHL* conduce a la sobreexpresión de los mencionados ligandos, que inducen la angiogénesis tumoral y la actividad autocrina de las células implicadas.

La eficacia clínica de sunitinib está bien establecida tanto en GIST como en el cáncer de células renales. En el caso de los tumores de estroma gastrointestinal, se ha demostrado una neta superioridad del sunitinib, con valores del tiempo transcurrido hasta progresión del tumor en torno a 27 semanas, muy por encima de las 6 semanas con placebo. Teniendo en cuenta que los datos se han obtenido en pacientes refractarios o intolerantes al imatinib y que los resultados proceden de un estudio doblemente ciego y controlado, no cabe duda de que pueden ser considerados como relevantes.

Con respecto a los datos clínicos disponibles sobre pacientes con cáncer de células renales, éstas se encuentran en línea con los anteriores. En pacientes refractarios o intolerantes a citocinas (interferón alfa y/o interleucina 2), se han obtenido tiempos transcurridos hasta progresión tumoral del orden 37 semanas, con tasas objetivas de respuesta en torno a un 36%, si bien es cierto que prácticamente todas las respuestas fueron parciales.

Datos procedentes de otros estudios ponen de manifiesto que sunitinib amplía el campo de actuación dentro del GIST, con resultados sustancialmente superiores a los obtenidos con interferón alfa y, previsiblemente, con interleucina 2, las dos citocinas actualmente autorizadas como primer tratamiento del GIST.

La toxicidad del sunitinib es significativa, algo perfectamente predecible, con predominio de efectos gastrointestinales y hematológicos. Datos comparativos con interferón alfa parecen indicar índices de calidad de vida en los pacientes favorables para el sunitinib.

Por su parte, el **sorafenib** es el primer agente inhibidor oral de multikinásas, aunque se incluye formalmente en el grupo de los *inhibidores de la tirosina cinasa*. Además de ésta, sorafenib es capaz de inhibir otras *proteína cinasas*, de tipo *serina/treonina*, específicamente sobre las RAF (A, B, C), que están implicadas en numerosos procesos celulares y que han sido identificadas como elementos clave en la señalización y en la angiogénesis tumorales.

Entre los receptores de tipo tirosina cinasa (RTK) inhibidos por sorafenib se encuentran los de Factores de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), Factores de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR), el Factor Neurotrófico derivado de Células Gliales (RET), Factor de Células Precursoras (SCF/KIT) y Tirosina cinasa del Fms tipo 3 (FLT3). Los receptores con actividad de *tirosina cinasa* parecen tener un papel prominente en la malignificación, crecimiento y metástasis de muchos **cánceres de células renales**, frecuentemente a través de la inactivación del gen *VHL* (Von Hippel-Lindau). El *VHL* es un gen supresor tumoral que codifica una proteína reguladora de la transcripción del VEGFR y del PDGFR. La inactivación parcial o completa del gen *VHL* conduce a la sobreexpresión de los mencionados ligandos, que inducen la angiogénesis tumoral y la actividad autocrina de las células implicadas.

La eficacia relativa del sorafenib en pacientes con carcinoma de células claras renales ha quedado demostrada frente a placebo en un amplio ensayo clínico, tanto en términos supervivencia global (19,3 meses, frente a 15,9 meses), mientras que la diferencia del tiempo transcurrido hasta progresión tumoral o muerte entre los pacientes tratados con sorafenib y placebo fue inferior a tres meses (24 semanas frente a 12), sin que diferencia alcanzase significación estadística.

Sin embargo, conviene tener en cuenta que otros fármacos similares con idéntica indicación terapéutica, como el sunitinib, los resultados no son sustancialmente diferentes (37 frente a 6 semanas), aunque sí la diferencia entre el tratamiento activo y el placebo. Con todo, ha de considerarse el hecho de que esta visión en paralelo de dos estudios diferentes solo tiene un mero sentido orientador y, en ningún caso, puede considerarse como elemento comparador directo de ambos fármacos.

Las tasas de respuesta objetiva con sorafenib rondan el 10% de los pacientes (respuestas parciales de forma casi exclusiva), por debajo de los datos obtenidos con sunitinib – siempre con los importantes matices antes reseñados – aunque en la misma línea de los resultados obtenidos con un inhibidor de la angiogénesis tumoral, como el bevacizumab.

Como otros fármacos del grupo, sorafenib presenta una significativa toxicidad, especialmente a nivel digestivo y dermatológico, así como hematológico y cardiovascular. Aunque la frecuencia de efectos adversos es elevada, sin embargo los efectos adversos graves no son demasiado frecuentes.

El sorafenib es el primer agente inhibidor oral de multikinásas

El comparador inmediato del sorafenib es el sunitinib. Ambos han sido autorizados para el carcinoma de células renales avanzado o metastático y ambos desarrollan su función anticancerosa a través de mecanismos muy similares, por no decir iguales. Ciertamente, sorafenib tiene un espectro de actuación sobre las cinasas celulares implicadas en la señalización y vascularización tumoral más amplio que el sunitinib, al actuar sobre cinasas de tipo serina/treonina, además de las de tipo tirosina. Esto no significa, sin embargo, que tal condición produzca efectos clínicos sustancialmente diferentes, habida cuenta de que algunas de esas cinasas "extra" no se expresan en las células renales, al menos de forma significativa. Con todo, es un elemento a tener en cuenta de cara a la ampliación a nuevas indicaciones antitumorales del sorafenib, algo perfectamente previsible para este grupo de agentes antineoplásicos.

En definitiva, una nueva aportación dentro de un grupo – los inhibidores de *tirosina cinasas* – que está provocando un notable avance dentro de la quimioterapia anticancerosa, con indicaciones cada vez más amplias y con niveles de respuesta nada desdeñables, incluso en cánceres resistentes a terapias de primera línea, como el propio imatinib, cabeza de serie del grupo.

BIBLIOGRAFÍA

Ivabradina

1. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107(6): 817-23.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Procoralan. EMEA/H/C/597. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 23 de febrero de 2007).
3. Diaz A, Tardif JC. Heart rate slowing versus other pharmacological antianginal strategies. *Adv Cardiol*. 2006; 43: 65-78.
4. Dilaveris P, Giannopoulos G, Syntetos A, Gatzoulis K, Stefanadis C. Heart rate lowering by inhibition of the pacemaker current: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006; 4(4): 313-8.
5. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, et al. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80(1): 5-15.
6. Savelieva I, Camm AJ. Novel I(f) current inhibitor ivabradine: safety considerations. *Adv Cardiol*. 2006; 43: 79-96.
7. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine -- the first selective sinus node I(f) channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(2): 222-8.
8. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26(23): 2529-36.
9. Vilaine JP. The discovery of the selective I(f) current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res*. 2006; 53(5): 424-34.

Vacuna rotavirus

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2007; 119(1): 171-82.

2. Bernstein DI, Ward RL. Rotarix: development of a live attenuated monovalent human rotavirus vaccine. *Pediatr Ann*. 2006; 35(1): 38-43.
3. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Rotarix. EMEA/H/C/639. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 12 de febrero de 2007).
4. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Rotateq. EMEA/H/C/669. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 12 de febrero de 2007).
5. Matson DO. The pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006; 17(4): 195-9.
6. Keating GM. Rotavirus vaccine (RotaTeq). *Paediatr Drugs*. 2006; 8(3): 197-202.
7. Pachón del Amo I, Martínez MV, Suárez B, Salmerón F, Soler M, de José MI. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus. <http://www.avpap.org/gtdocencia/rotaviruscav.pdf> (visitado el 19 de febrero de 2007).
8. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; 354(1): 11-22.
9. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(1 Suppl): S42-7.
10. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al; Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006; 354(1): 23-33.
11. Ward RL. Rotavirus vaccines: is the second time the charm? *Curr Opin Investig Drugs*. 2005; 6(8): 798-803.

Entecavir

1. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al; BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354(10): 1001-10.

2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Baraclude. EMEA/H/C/623. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 2 de abril de 2007).
3. Han SH. Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B. *Drugs*. 2006; 66(14): 1831-51.
4. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al; BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354(10): 1011-20.
5. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al; AI463026 BEHoLD Study Group. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006; 130(7): 2039-49.
6. Sims KA, Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(12): 1745-57.
7. Tillmann HL. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(1): 125-40.
8. Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, et al. One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA levels. *Antivir Ther*. 2006; 11(7): 909-16.

Osetamivir

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Tamiflu. EMEA/H/C/402. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 12 de febrero de 2007).
2. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowsky R, Ward P, Carr J. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of osetamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004; 189(3): 440-9.
3. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD001265.
4. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influen-

za in healthy adults: systematic review. *Lancet*. 2006; 367(9507): 303-13.

5. **Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F.** Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14): 1667-72.
6. **Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Sato I, Hirotsu N, Kashiwagi S.** A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(4):439-44.
7. **Li L, Cai B, Wang M, Zhu Y.** A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China. *Chin Med J (Engl)*. 2003; 116(1): 44-8.
8. **Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trotter S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P.** Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000; 355(9218): 1845-50.
9. **Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG.** Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*. 2000; 283(8): 1016-24.
10. **Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P, Oxford JS; Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group.** Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(6): 748-54.
11. **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(2): 127-33.

Varenicline

1. **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Champix. EMEA/H/C/699. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 8 de enero de 2007).
2. **Foulds J.** The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(5): 571-6.

3. **Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al; Varenicline Phase 3 Study Group.** Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1): 47-55.
4. **Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al; Varenicline Phase 3 Study Group.** Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1): 56-63.
5. **Keating GM, Siddiqui MA.** Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs*. 2006; 20(11): 945-60.
6. **Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al.** Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006; 166(15): 1561-8.
7. **Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al.** Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006; 166(15): 1571-7.
8. **Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al; Varenicline Phase 3 Study Group.** Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1): 64-71.

Sorafenib

1. **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Nexavar. EMEA/H/C/690. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 8 de enero de 2007).
2. **Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group.** Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 125-34.
3. **Larkin JM, Eisen T.** Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 60(3): 216-26.
4. **Morabito A, De Maio E, et al.** Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist*. 2006; 11(7): 753-64.
5. **Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al.** Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of

sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24(16): 2505-12.

6. **Reddy GK, Bukowski RM.** Sorafenib: recent update on activity as a single agent and in combination with interferon-alpha2 in patients with advanced-stage renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2006; 4(4): 246-8.
- Schreck R, Rapp UR.** Raf kinases: oncogenesis and drug discovery. *Int J Cancer*. 2006; 119(10): 2261-71.
7. **Wilhelm S, Carter C, Lynch M, et al.** Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5(10): 835-44.

Sunitinib

1. **Cabebe E, Wakelee H.** Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. *Drugs Today (Barc)*. 2006; 42(6): 387-98.
2. **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Sutent. EMEA/H/C/687. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 8 de enero de 2007).
3. **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al.** Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9544): 1329-38.
4. **Morabito A, De Maio E, Di Maio M, Normanno N, Perrone F.** Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist*. 2006; 11(7): 753-64.
5. **Motzer RJ, Hoosen S, Bello CL, Christensen JG.** Sunitinib malate for the treatment of solid tumours: a review of current clinical data. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15(5): 553-61.
6. **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.** Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115-24.
7. **Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, et al.** Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006; 295(21): 2516-24.
8. **Schnadig ID, Blanke CD.** Gastrointestinal stromal tumors: imatinib and beyond. *Curr Treat Options Oncol*. 2006; 7(6): 427-37.

Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres

(Nota informativa de la AEMPS 2007/05, de 10 de abril de 2007)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad en relación con rosiglitazona y pioglitazona respecto al riesgo de fracturas óseas en mujeres.

La rosiglitazona (Avandia®) y la pioglitazona (Actos®) son dos antidiabéticos orales del grupo de las tiazolidindionas, autorizados para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, tanto en monoterapia, como asociada a metformina o a una sulfonilurea, así como en triple terapia asociada a ambas (metformina y sulfonilurea). La rosiglitazona también se comercializa en combinación a dosis fijas con metformina (Avandamet®) y glimepirida (Avaglim®).

La revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados indica un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con estos antidiabéticos en comparación con aquellas que recibieron otros tratamientos o placebo. A continuación se resumen los datos disponibles:

Rosiglitazona

La revisión de los datos de seguridad del estudio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial)^{1,2} indican un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona en comparación con aquellas que recibieron metformina o glibenclamida (también denominada gliburida; ver tabla 1)

El estudio ADOPT es un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de 4 a 6 años de seguimiento en el que 4.630 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fueron asignados al tratamiento con rosiglitazona, metformina o glibenclamida en monoterapia. Su objetivo principal fue evaluar el control glucémico con cada uno de estos tres antidiabéticos orales. El laboratorio titular de la autorización de comercialización ha

Tabla 1. Principales resultados del estudio ADOPT sobre las fracturas óseas

Pacientes con fracturas en el estudio ADOPT						
	Rosiglitazona		Metformina		Glibenclamida	
Hombres	811 Hombres (2766,7 PA)		864 Hombres (2957,6 PA)		836 Hombres (2612,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA
	32 (3,95)	1,16	29 (3,36)	0,98	28 (3,35)	1,07
Mujeres	645 Mujeres (2187,2 PA)		590 Mujeres (1948,0 PA)		605 Mujeres (1630,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA
	60 (9,30)	2,74	30 (5,09)	1,54	21 (3,47)	1,29
n = número de pacientes. PA: pacientes-año. Tasa/100 PA = Pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año de tratamiento						

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

informado que datos preliminares de otro estudio actualmente en marcha con rosiglitazona, son consistentes con los observados respecto al riesgo de fracturas en el estudio ADOPT.

Pioglitazona

El análisis de los datos globales procedentes de los ensayos clínicos desarrollados con pioglitazona indica un aumento del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con pioglitazona en relación con aquellas tratadas con un comparador (placebo o tratamiento activo). Los datos de seguridad proceden fundamentalmente del estudio PROactive.

El estudio PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events)^{3,4} es un ensayo clínico controlado frente a placebo de más de 3 años de seguimiento, en el que 5.238 pacientes con diabetes tipo 2 y evidencia de enfermedad vascular se asignaron a pioglitazona o a placebo. El objetivo principal del estudio fue conocer el efecto de pioglitazona sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

Los datos de la incidencia de fracturas procedentes del conjunto de todos los ensayos clínicos y específicamente del estudio PROactive se describen en la tabla 2.

El incremento en el número de fracturas asociado al tratamiento con pioglitazona o rosiglitazona solo afectó a las mujeres, sin que se observasen estas diferencias entre los hombres

respecto a placebo o a otros tratamientos. La mayoría de las fracturas observadas se produjeron extremidades superior e inferior.

Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas. Tampoco se conoce el mecanismo que pudiera explicar este hecho en mujeres tratadas con estos antidiabéticos. Actualmente se está realizando una evaluación adicional de los todos los datos disponibles. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante, procedente de la evaluación de nuevos datos o de estudios actualmente en marcha. Mientras tanto, considera necesario remarcar y recomendar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Los datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona.
- La mayoría de estas fracturas se presentaron en extremidades, desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto.
- El incremento de riesgo de fracturas debe tenerse en cuenta en la atención sanitaria prestada a las mujeres en tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona, y en aquellas en las que el inicio del mismo se esté considerando.

Tabla 2. Datos globales del conjunto de ensayos clínicos y del estudio PROactive sobre fracturas óseas

Conjunto de todos los ensayos clínicos				
	PIOGLITAZONA		COMPARADOR*	
	% de pacientes con fracturas (n)	Fracturas/100 pacientes-año	% de pacientes con fracturas (n)	Fracturas/100 pacientes-año
Mujeres	2,6	1,9	1,7	1,1
Hombres	1,3	--	1,5	--
Estudio PROactive				
	PIOGLITAZONA (870)		PLACEBO (905)	
Mujeres	5,1 (44)	--	2,5 (23)	--
* placebo o tratamiento activo, excepto tiazolidindionas				

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con pioglitazona y rosiglitazona están siendo actualizados con esta nueva información de seguridad y podrán consultarse en la página web de la AEMPS: www.agemed.es.

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

Referencias:

1. Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443
2. Nathan DM. Thiazolidindiones for initial treatment of type 2 diabetes?. *N Engl J Med* 2006; 355: 2477-2480
3. Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366: 1279-1289
4. Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005; 366: 1241-1242

Linezolid (zyvoxid®): restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

(Nota informativa de la AEMPS 2007/07, de 26 de abril de 2007)

La AEMPS desea informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad en relación con linezolid (Zyvoxid®) que han dado lugar a la restricción en su indicación para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

El linezolid (Zyvoxid®) es un antibiótico de tipo oxazolidinona activo exclusivamente frente a microorganismos gram-positivos, indicado en el tratamiento de neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, cuando se conoce o se sospecha que están causadas por bacterias gram-positivas. Se encuentra comercializado como solución para perfusión, comprimidos y granulado para suspensión oral, para uso exclusivamente hospitalario.

Los datos de seguridad proceden de un ensayo clínico (no publicado hasta la fecha) abierto, aleatorizado, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina / dicloxacilina / oxacilina en 726 pacientes graves con infección relacionada con catéter intravascular. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 600 mg de linezolid administrado por vía intravenosa u oral cada 12 h, o a 1 g de vancomicina administrada por vía intravenosa cada 12 h. En aquellos pacientes tratados con vancomicina en los que se identificó posteriormente un microorganismo gram-positivo susceptible a meticilina se cambió el tratamiento a oxacilina

(2 g por vía intravenosa cada 6 h), o dicloxacilina (500 mg por vía oral cada 6 h). La duración del tratamiento fue de 7-28 días. Aproximadamente, el 50% de los pacientes estaban siendo tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos y el 25% estaban asistidos mediante ventilación mecánica.

Los resultados de este estudio mostraron un incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid (78/363; 21,5%) respecto a con los que recibieron el antibiótico comparador (58/363; 16%). El incremento de mortalidad se observó fundamentalmente durante el tratamiento y hasta 7 días después de la suspensión del mismo. A partir del 8º día desde la suspensión del tratamiento la mortalidad fue similar en ambos grupos.

Este incremento de mortalidad se relacionó con el tipo de microorganismo causante de la infección: los pacientes con infección exclusivamente por gram-positivos no mostraron diferencias en la mortalidad respecto al tipo de antibiótico utilizado, sin embargo la mortalidad se incrementó en aquellos pacientes tratados con linezolid con infección por gram negativos, con

infecciones mixtas (gram-negativos y gram-positivos) o en aquellos en los que no tenían infección basal. Las tasas de mortalidad fueron mayores en el brazo de linezolid incluso si los pacientes recibieron tratamiento antibiótico frente a patógenos gram-negativos.

En consecuencia, tomando como base estos resultados, la AEMPS, de forma coordinada con otras autoridades sanitarias europeas, ha restringido las condiciones de uso de linezolid a las siguientes situaciones (sección 4.1 de la ficha técnica):

– 1. *Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos:*

Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias gram-positivas sensibles a linezolid. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gram-negativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos gram-positivos y gram-negativos si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. En es-

tas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gram-negativos.

– 2 - *Neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad:*

Linezolid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias gram-positivas sensibles a linezolid. Si se sospecha o se documenta un patógeno gram-negativo se debe iniciar concomitantemente un tratamiento específico frente a dichos microorganismos gram-negativos.

Se puede obtener información más detallada a este respecto en la ficha técnica actualizada de Zyvoxid (solución para perfusión IV, granulado para suspensión oral y comprimidos), la cual puede consultarse junto a esta nota informativa en la página web de la AEMPS.

Se están desarrollando nuevos estudios con objeto de conocer el posible mecanismo que pueda explicar estos resultados. En el caso de que nuevos datos así lo aconsejaran, la AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante.

Cabergolina y riesgo de valvulopatía cardiaca

(Nota informativa de la AEMPS 2007/06, de 20 de abril de 2007)

La AEMPS estima oportuno informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad de cabergolina respecto al riesgo de valvulopatía cardiaca.

La cabergolina es un derivado ergótico que actúa como agonista dopaminérgico, autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (Sogilen®) y para tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia (Dostinex®).

La AEMPS emitió en Noviembre de 2004 una nota informativa sobre pergolida (Ref 2004/12), otro derivado ergótico también utilizado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, en relación con riesgos similares a los encontrados para cabergolina.

Tanto para pergolida como para cabergolina, las valvulopatías observadas se producen como consecuencia de una reacción fibrótica que produce una restricción en el movimiento normal de las válvulas, generando regurgitación que en algunos casos requiere el recambio valvular. Esta reacción fibrótica se podría producir como respuesta a la afinidad que presentan estos fármacos por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2b}.

En dos estudios publicados recientemente se ha estimado la prevalencia¹ e incidencia² de valvulopatía cardiaca asociada al tratamiento con

pergolida y cabergolina, así como de otros agonistas dopaminérgicos, comparándose con la obtenida en un grupo control.

Zanetini et al.¹, en un estudio observacional en pacientes con enfermedad de Parkinson, concluyeron que la prevalencia de regurgitación valvular clínicamente relevante, en comparación con un grupo control, aumentaba de manera significativa en aquellos pacientes en tratamiento con pergolida o cabergolina, pero no en aquellos en tratamiento con otros agonistas dopaminérgicos no ergóticos. La prevalencia obtenida en este estudio para pergolida y cabergolina fue de 23,4% y 28,6% respectivamente. Estos resultados son coherentes con los obtenidos en estudios anteriores para pergolida.

En el estudio de Schade et al.², utilizando la información procedente de una base de datos de atención primaria, se estimó un exceso de riesgo de regurgitación valvular cardíaca de nuevo diagnóstico para pergolida y cabergolina de 33 y 21 casos por cada 10.000 personas expuestas al año, respectivamente. Para los agonistas dopaminérgicos no ergóticos incluidos en el estudio no se observó incremento de riesgo en comparación con el grupo control. Así mismo se observó que cabergolina no se asociaba con un aumento del riesgo estadísticamente significativo si se administraba a dosis de 3 mg al día o inferiores, o durante menos de 6 meses independientemente de la dosis.

La información disponible es limitada sobre la reversibilidad de las valvulopatías tras la interrupción del tratamiento con cabergolina, así como sobre la asociación de este riesgo con el uso de cabergolina para el tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia.

En consecuencia, mientras se aportan nuevos resultados, la AEMPS ha adoptado las medidas descritas a continuación y considera necesario indicar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente estas recomendaciones respecto al

uso de cabergolina en pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson:

- Se restringe la indicación de cabergolina en el manejo de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, a terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.
- Su uso está contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.
- Se debe realizar un ecocardiograma al inicio del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca.
- Respecto a los requisitos para el seguimiento del paciente, se debe realizar un ecocardiograma entre el 3º y 6º mes tras el inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses en función de una valoración clínica individual. Se debe interrumpir dicho tratamiento si se detecta comienzo o empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.
- En los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la conveniencia de la continuación de dicho tratamiento.

La AEMPS está procediendo a incorporar esta información en la Ficha Técnica y Prospecto de Sogilen®. Una vez terminado dicho proceso, podrán consultar la Ficha Técnica actualizadas en la página web de la AEMPS.

En relación con este asunto, la Sociedad Española de Neurología (SEN) ha hecho público un comunicado oficial en su página web³.

Referencias:

1. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 39-46.
2. Schade R, Anderson F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 29-38.
3. http://www.sen.es/pdf/2007/comunicado_valvulopatia.pdf

Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona:

(Nota informativa de la AEMPS 2007/08, de 24 de mayo de 2007)

La rosiglitazona es un medicamento autorizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (no insulino dependiente), que pertenece al grupo de las tiazolidindionas ('glitazonas'). Rosiglitazona está autorizado mediante un procedimiento centralizado europeo como monofármaco (Avandia®) y asociado a metformina (Avandamet®) o a glimepirida (Avaglim®).

Un artículo publicado el pasado 21 de mayo en el New England Journal of Medicine (NEJM)¹ ha analizado 42 ensayos clínicos que incluyeron 15.500 pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados muestran un incremento de casos de infarto de miocardio y de muerte cardiovascular en los pacientes en tratamiento con rosiglitazona. Sin embargo, no se observó un incremento significativo de la tasa de mortalidad por todas las causas.

Los pacientes diabéticos presentan ya un riesgo de problemas cardiovasculares, como insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica, debido a la enfermedad de base, la diabetes. Por otra parte, las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, lo que puede ocasionar un empeoramiento de problemas cardiacos u ocasionar insuficiencia cardiaca.

Respecto al riesgo cardiaco asociado al uso de rosiglitazona, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre los siguientes aspectos:

Cuando se autorizó en la unión Europea en el año 2000, la ficha técnica de los medicamentos con rosiglitazona incluía la contraindicación en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca.

Desde entonces, el Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo un seguimiento de la seguridad cardiovascular (insuficiencia cardiaca y otras alteraciones cardiacas, incluyendo infarto agudo de miocardio). La mayoría de los estudios incluidos en la revisión del NEJM ya se habían evaluado previamente por parte del CHMP.

La ficha técnica de este medicamento en la Unión Europea se actualizó en el pasado mes de septiembre de 2006, con nueva información relativa al riesgo de acontecimientos isquémicos cardiacos.

Algunos de los ensayos clínicos de la revisión del NEJM incluían pacientes que se trataron sin seguir las condiciones de uso de rosiglitazona aprobadas en la Unión Europea. Se recomienda a los médicos prescriptores que sigan las restricciones de uso en pacientes con enfermedades cardíacas descritas en la ficha técnica de los medicamentos con rosiglitazona.

Se puede consultar la nota pública de la EMA² con estas consideraciones en su página web (www.emea.europa.eu), así como los informes públicos de evaluación (EPAR)³ de estos medicamentos.

La AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente las condiciones de uso autorizadas en las fichas técnicas de los medicamentos con rosiglitazona. De forma resumida, respecto a la seguridad cardiaca, la ficha técnica de Avandia® indica las siguientes contraindicaciones y precauciones de uso:

Contraindicaciones: insuficiencia cardiaca o historia de insuficiencia cardiaca (clases I a IV NYHA).

Advertencia y precauciones de uso: Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Deben controlarse los signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso y la insuficiencia cardiaca en todos los pacientes, particularmente en aquellos que reciben terapia en combinación con sulfonilurea, aquellos con riesgo de insuficiencia cardiaca y aquellos con reserva cardiaca reducida. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardiaca.

Reacciones adversas: En un análisis retrospectivo de datos agrupados de ensayos clínicos, la in-

cidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardiaca fue superior en los tratamientos que incluían rosiglitazona, (1,99%) respecto de los comparadores, (1,51%) [Hazard ratio 1.31 (95% intervalo de confianza 1,01-1,70)].

Para una información más detallada, pueden consultar las fichas técnicas y los prospectos de Avandia®, Avandamet® y Avaglim® en la página web de la AEMPS (www.agedmed.es).

Retirada de Viracept (Nelfinavir): nuevas medidas adoptadas y suspensión de la autorización de comercialización

(Nota informativa de la AEMPS 2007/09, de 22 de junio de 2007)

Las Agencias Europeas de Medicamentos han sido informadas por Roche Registration Limited, en la noche del 5 de Junio de 2007, de la contaminación con una sustancia perjudicial del principio activo del medicamento Viracept (Nelfinavir). Viracept es un medicamento antirretroviral utilizado en el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes y niños de edad superior a 3 años con infección por VIH-1. Como consecuencia, el medicamento está siendo retirado del mercado en toda la Unión Europea, con efecto inmediato.

Roche ha identificado recientemente dicho contaminante inesperado como mesilato de etilo (también conocido como ácido metansulfónico etiléster). El mesilato de etilo es una sustancia con actividad genotóxica conocida (dañina para el ADN). Con los datos disponibles actualmente es difícil valorar el riesgo derivado de este contaminante para los pacientes, y se están llevando a cabo investigaciones adicionales a tal efecto.

Puesto que la contaminación puede haber afectado a todas las dosis y presentaciones de Viracept, la compañía está procediendo a una retirada completa del medicamento. Todos los envases de Viracept actualmente disponibles en el mercado deben ser devueltos a Roche Farma, incluyendo aquellos que los pacientes puedan tener en su casa que se devolverán a través de los servicios de Farmacia Hospitalaria. Los pacientes en tratamiento con Viracept deben acudir de manera inmediata a su médico dado que es imprescindible un cambio del tratamiento. Éste ha de basarse en los patrones individuales de resistencia y puede diferir paciente a paciente.

Después de la retirada de Viracept (nelfinavir) del mercado, la Agencia Europea de Medicamentos ha informado sobre nuevas medidas en Europa, consistentes fundamentalmente en suspender la autorización de comercialización

de Viracept e iniciar un plan de acción con objeto de llevar a cabo el adecuado seguimiento de los pacientes que potencialmente hayan estado expuestos al medicamento contaminado con mesilato de etilo.

Un grupo de expertos en toxicología ha revisado recientemente la información disponible sobre la toxicidad de mesilato de etilo, sustancia identificada como contaminante de Viracept durante el proceso de fabricación. Sus conclusiones han sido que en el momento actual los datos son insuficientes para establecer la dosis de mesilato de etilo que puede ser tóxica en humanos.

En consecuencia el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA) ha requerido a la Compañía titular de la autorización de Viracept para realizar los estudios en animales necesarios, con objeto de conocer el nivel tóxico de mesilato de etilo con mayor precisión. Los resultados preliminares de estos estudios podrían estar disponibles a final del presente año.

Mientras tanto, el CHMP también ha requerido a la Compañía titular de la autorización, la identificación de aquellos pacientes expuestos a los lotes contaminados de Viracept con objeto de poder realizar el adecuado seguimiento de los mismos. Con esta información, el CHMP

podrá decidir a qué pacientes se debe someter a una vigilancia más estrecha sobre los posibles efectos derivados del uso del medicamento contaminado.

A la espera de nuevos datos, la opinión actual del CHMP es que se debe hacer un seguimiento de los pacientes que han utilizado lotes del medicamento con un nivel elevado de contaminante (fabricados a partir de marzo de 2007), las mujeres embarazadas y los niños (incluidos los que hayan tenido una posible exposición en útero materno). Actualmente se está elaborando un plan de gestión de riesgos que incluirá las medidas necesarias para asegurar el manejo

adecuado del posible riesgo asociado al uso de Viracept contaminado.

Por otra parte, el CHMP ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de Viracept, por lo que seguirá sin estar disponible mientras no se garantice la calidad de fabricación del medicamento.

Tanto la EMEA como la AEMPS comunicarán puntualmente la nueva información de la que se disponga y de nuevas medidas que se adopten. Puede consultarse la nota informativa de la EMEA y un documento de preguntas y respuestas en su página web: www.emea.europa.eu.

Piroxicam: finalización del arbitraje europeo con nuevas restricciones de uso y paso a diagnóstico hospitalario

(Nota informativa de la AEMPS 2007/10, de 26 de junio de 2007)

En la nota 2006/07, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del inicio, en septiembre de 2006, de una revisión formal del balance beneficio-riesgo de piroxicam por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a instancias de la Comisión Europea. Dicha evaluación ha finalizado en el mes de junio de 2007 y la EMA acaba de hacer públicas las conclusiones fundamentales del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

El CHMP considera que, debido al mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves que presenta piroxicam respecto a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la relación beneficio-riesgo sólo es favorable en condiciones de uso muy restringidas, que se resumen a continuación:

Piroxicam no debe ser utilizado para el tratamiento de procesos inflamatorios o dolorosos agudos. Estas indicaciones serán revocadas y desaparecerán de la ficha técnica de los medicamentos que contienen piroxicam.

Piroxicam puede ser prescrito para el tratamiento sintomático de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante, pero nunca como primera línea de tratamien-

to y siempre la prescripción debe ser iniciada por un médico con experiencia en la evaluación diagnóstica y tratamiento de estas enfermedades.

Debe utilizarse la dosis más baja posible y nunca superar la dosis de 20 mg al día.

Debe utilizarse en los periodos de tratamiento más cortos posibles. En cualquier caso, si se decide prescribir piroxicam, debe revisarse la necesidad de continuar con el tratamiento a los 14 días del inicio y después de forma periódica.

Se han añadido nuevas contraindicaciones y advertencias además de las generales para el resto de los AINE tradicionales. Entre ellas se destacan las siguientes:

En todos los pacientes, pero especialmente en los pacientes de mayor edad se deberá considerar el uso concomitante de gastroprotectores (vgr. inhibidores de la bomba de protones o misoprostol).

No se deberá utilizar piroxicam en pacientes mayores de 80 años.

No se utilizará piroxicam de forma concomitante con anticoagulantes ni con otros medicamentos AINE, incluyendo el ácido acetil-salicílico a dosis de 500 mg o superiores.

No se deberá utilizar en pacientes con antecedentes de úlcera o sangrado gastrointestinal.

No se deberá utilizar en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas a piroxicam o a cualquier otro medicamento.

Puede consultarse la nota de la EMEA y un documento de preguntas y respuestas en su página web: www.emea.europa.eu

Medidas que se adoptarán en España

Estas conclusiones son plenamente coherentes con las del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, cuyo informe de evaluación de marzo de 2006 se puede consultar junto con esta nota informativa en la web de la AEMPS (www.agedmed.es).

En línea con ambas, la AEMPS ha informado a los respectivos titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos con piroxicam (ver relación de nombres comerciales al final de esta nota) que, con fecha efectiva de 1 de septiembre de 2007, los medicamentos que contienen piroxicam tendrán en España la categoría de DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO, lo cual implicará que solo podrá ser prescrito por especialistas en reumatología, medicina interna o geriatría y que estará sometido al correspondiente visado de inspección.

Las citadas restricciones no serán aplicables a los preparados tópicos que contienen piroxicam.

En próximas notas informativas la AEMPS irá actualizando la información disponible. Entre tanto, las orientaciones que cabe dar a los profesionales sanitarios y pacientes para afrontar esta nueva situación administrativa de los medicamentos que contienen piroxicam a partir del 1 de septiembre, serían las siguientes:

- Orientaciones a los profesionales sanitarios
- Nuevos tratamientos:

Solo se podrá iniciar tratamiento con medicamentos que contengan piroxicam si un informe clínico emitido por un especialista en reumatología, medicina interna o geriatría así lo considera, y nunca como primera línea.

En ninguna circunstancia se utilizarán para procesos dolorosos o inflamatorios agudos.

Pacientes en tratamiento con piroxicam para el tratamiento sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante:

Si se tiene un informe clínico de un reumatólogo, internista o geriatra indicando el tratamiento con un medicamento que contenga piroxicam, se podrá continuar con el mismo, asegurándose que se cumplen el resto de las condiciones de uso del medicamento.

Si no se tiene un informe clínico de un reumatólogo, internista o geriatra se deberá sustituir piroxicam por otro AINE. En el caso de que se considere necesaria la continuación del tratamiento con piroxicam deberán seguirse las condiciones de uso previamente mencionadas, incluyendo el informe clínico del reumatólogo, internista o geriatra.

Relación de nombres comerciales de medicamentos autorizados que contienen piroxicam:

Brexinil[®], Cycladol[®], Doblextan[®], Feldene[®], Improntal[®], Piroxicam Cinfa[®], Piroxicam Edigen[®], Piroxicam Ratiopharm[®], Vitaxicam[®]



Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente

Fiebre "Real": ¿Erisipela o Celulitis?

Aurora Madrid Rodríguez, Javier Pérez Frías.

Nadie advirtió al enfermo lo inoportuno de permanecer, en su estado, tan cerca de un fuerte foco de calor (brasero), ya que ese cometido recaía en el sumiller real, el duque de Uceda, a la sazón ausente de palacio.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 43 años de edad, normo-constituido excepto marcado prognatismo mandibular.

Refiere inicio del cuadro clínico de inicio hace un mes caracterizado por aparición de lesión facial, eritematosa, sobre elevada, de coloración rojiza, de bordes bien definidos, pruriginosa y dolorosa al tacto que aparece abscesificada en las últimas horas. Se acompaña de fiebre persistente y agudización del cuadro clínico en las últimas 24h con afectación del estado general, postración, fiebre en picos y emesis ocasional.

A la **exploración**, aparte de lo referido, impresiona de enfermedad grave, con cuadro febril elevado, no termometrado, sudoración profusa, escalofríos y temblor de extremidades. Taquicardia y taquipnea. Edema con fovea en extremidades inferiores.

Entre los antecedentes personales y familiares:

Felipe III de Castilla y II de Aragón y Portugal "El Piadoso". Rey de España y Portugal (Madrid, 14 de abril de 1578 - id. 31 de marzo de 1621) fue hijo de Felipe II, a quien sucedió en septiembre de 1598, y de Ana de Austria (Cigales 1549 - Badajoz 1580). Contrajo matrimonio con la archiduquesa Margarita, hija del archiduque Carlos y de María de Baviera, nieta del emperador Fernando I y, por tanto, sobrina nieta del emperador Carlos¹. Un lazo más de cosanguineidad que tan malos frutos acabaría dando.

Nació en el Alcázar de Madrid siendo el último hijo varón de Felipe II, ya que fue el cuarto de los cinco hijos de su matrimonio con Ana de Austria. De sus hermanos – Fernando (1571-1578), Carlos Lorenzo (1573-1578), Diego Félix,

fallecido de viruela (1575-1582) y María (1580-1583) - Felipe III fue el único superviviente.

En abril de 1599 contrajo matrimonio en Valencia con su prima Margarita de Austria, de tan sólo catorce años, con la que tuvo ocho hijos. Desde el comienzo de su reinado puso los asuntos de estado en manos de su valido Francisco de Sandoval y Rojas, marqués de Denia y, más tarde, duque de Lerma², quien a su vez lo hizo en su valido personal Rodrigo Calderón, de tal mal fin corriendo el tiempo. Por influencia del duque, la corte española se trasladó temporalmente a Valladolid (1601), volviendo luego a su sede de Madrid (1606). Carente de un auténtico programa de gobierno, la política del de Lerma se dirigió al mantenimiento de la paz internacional, a expulsar a los moriscos y a su deseo de enriquecimiento personal. Así la paz con Francia, que Felipe II de España había concertado en sus últimos momentos (Vervins, 1598) quedó consolidada en 1615 mediante sendos matrimonios del rey francés – Luis XIII - con la infanta española Ana de Austria, y el del príncipe de Asturias (futuro Felipe IV) con Isabel de Borbón.

Entre los antecedentes patológicos destaca intestineria bacteriana por Shigella hace dos años.

Evolución:

El 29 de marzo de 1621 un hombre de 43 años empapado de sudor, encendido por elevada fiebre, manos temblorosas y mirada despavorida, se revuelve con desazón en el lecho. Entre gemidos, articula unas palabras en voz quebrada por el llanto, las repite una y otra vez: ¡Oh!, ¡quién no hubiera reinado!... quién no hubiera reinado!³ Tras una pausa flexiona el cuello, cierra las manos, las aproxima al rostro calenturiento, interrumpe la respiración entrecortada, la voz se aflauta por el espasmo de laringe provocado

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.
c.e.: correa@uma.es

por la angustia y repite el mismo lamento en un tono más elevado: ¡Oh, quién no hubiera reinado!... quién no hubiera reinado!

Es el hombre más poderoso del mundo: Felipe III, dueño de los destinos de un gigantesco imperio, “en el que no se pone el sol”.

Hacia apenas un mes, a finales de febrero, se había iniciado la dolencia: “Erisipela con calentura continua y crecimientos y tan profunda tristeza que ésta sirvió de anuncio a la más temida desdicha, y Su Majestad juzgó luego que había de morir, que parece quiso Dios darle este conocimiento tan firme que dispusiese con más prevención su alma para el último trance. Continuóse el mal agravándose cada día hasta que el lunes 29 de marzo se tuvo del todo por desahuciado...”⁴

A las dos de la tarde, todos saben que va a morir, y él fue el primero en percatarse. Unas horas antes hizo llamar a su primogénito —rememorando lo que su padre hizo con él⁵— para que el penoso espectáculo le sirviese de lección inolvidable. Advirtió a los servidores que le alumbrasen con los candeleros e indicó al futuro Felipe IV que se aproximase al lecho: *Heos llamado para que veáis en lo que fenece todo*. Situación y palabras muy similares a las que pronuncio su predecesor en las mismas circunstancias.⁶

“Diole allí consejos de padre y de rey, y llegando los infantes los echó a todos la bendición y se retiraron. Quedó el rey luchando entre las congojas de la muerte, que en aquella hora aprietan más a los más poderosos...”.

La evolución del paciente es desfavorable con confusión y obnubilación mental, pérdida intermitente de la conciencia, pulso débil e irregular, oliguria y disnea progresiva con signos de edema pulmonar y estertores hasta producirse su fallecimiento.

Así pues en la madrugada del día 31 muere el rey Felipe III en el Alcázar Real de Madrid a consecuencia de la violenta fiebre y erisipela, empeorada —según se cuenta en los mentideros— cuando el rey se sentó demasiado tiempo junto a un brasero del que emanaba un fuerte calor y que nadie se atrevió a quitar de su lado para no usurpar las funciones del sumiller real, el duque de Uceda, a la sazón ausente de palacio.

Esa misma mañana, a las nueve, el dominico Sotomayor, confesor del príncipe de Asturias, entra en la estancia del joven de dieciséis años y, tras arrodillarse a su lado, le saluda por primera vez como Felipe IV.

Discusión

La erisipela consiste en una inflamación cutánea aguda, en placas, que afecta a las capas más superficiales de la piel y cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico. Aunque algunos médicos anglosajones utilizan los términos erisipela y celulitis indistintamente, en sentido estricto la distinción entre ambos se relaciona con la profundidad de la inflamación⁷. A diferencia de los cuadros de erisipela, la celulitis denota una inflamación más profunda con afectación subcutánea y no necesariamente de causa infecciosa.

La erisipela aparece súbitamente con fiebre alta y escalofríos que pueden preceder a la aparición de la placa cutánea. Por lo general asocia signos locales como dolor, linfangitis y en ocasiones adenopatías regionales, con signos generales como fiebre y aumento de los reactantes de fase aguda. Comienza por una pequeña pápula pruriginosa y dolorosa, la cual se extiende periféricamente en forma oval y en ocasiones con proyecciones, la piel se encuentra con rubor y calor, de consistencia gomosa, dura y sobreelevada en los bordes. A medida que progresa la lesión la parte central regresa y, a veces, se pueden encontrar vesículas costrosas, bullas superficiales e incluso, aunque más raramente, fenómenos hemorrágicos, como petequias o equimosis. Las dos características más importantes que permiten distinguir la erisipela de otras infecciones cutáneas son la elevación de la placa por encima del nivel de la piel circundante y la línea de demarcación en relación con la piel no afecta⁸.

Por el contrario, la celulitis comporta una inflamación aguda más extensa y siempre más profundas de las estructuras cutáneas, careciendo de correlación anatomoclínica, y no siempre de etiología infecciosa. A diferencia de la erisipela no existe elevación de la epidermis suprayacente y los bordes del área afecta son más imprecisos.

Antes de la era antibiótica la erisipela era una enfermedad grave y frecuentemente mortal.

Ahora sabemos que la erisipela es una infección causada principalmente por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) y que puede afectar tanto a niños como a adultos. Los estreptococos no pueden colonizar el epitelio intacto, por lo que precisan de una puerta de entrada que determinará la localización de la erisipela⁷. En el pasado, el principal sitio comprometido era el rostro, aunque actualmente a éste corresponden sólo el 20% de los casos, mientras que las extremidades inferiores resultan afectadas en el 80% de los enfermos⁸. En los niños la puerta de entrada suele ser una mínima abrasión cutánea y,

a diferencia del adulto, es inhabitual la existencia de factores de riesgo predisponentes como diabetes, insuficiencia venosa o linfedema. Aunque la mayoría de los casos de celulitis también son causadas por *Streptococcus pyogenes*, a diferencia de la erisipela, el *Staphylococcus aureus* es un agente etiológico relativamente frecuente.

Tanto en la erisipela como en la celulitis, el diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que el diagnóstico microbiológico solamente se confirma en un pequeño porcentaje de los casos⁸. La leucocitosis con neutrofilia y la elevación de la proteína C reactiva apoyan el diagnóstico.

El tratamiento de elección de la erisipela es penicilina o amoxicilina y su duración y vía de administración dependen de la severidad del cuadro clínico. La celulitis tiene una etiología más amplia, incluyendo *Staphylococcus aureus*, cuya resistencia a penicilina exige un esquema terapéutico basado en cloxacilina, cefalosporinas anti-es-

tafilocócicas, clindamicina o combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas. Los objetivos del tratamiento de la erisipela y la celulitis son el alivio de los síntomas y la detección precoz y manejo de los casos susceptibles de desarrollar enfermedades invasoras. La posibilidad de complicación con cuadros de fascitis necrotizante es mayor en la celulitis que en la erisipela, y se caracteriza por progresión de la infección a la grasa subcutánea y fascia muscular con necrosis extensa de los tejidos subyacentes y agravamiento del estado general, siendo posible la diseminación hematogena bacteriana y la evolución hacia el shock tóxico estreptocócico, mas que probable causa última de la muerte de Felipe III.

Personajes históricos conocidos que debieron su fallecimiento probablemente al mismo proceso fueron San Juan de la Cruz (lesión inicial en un pie), Mariana de Neoburgo y Lord Carnavon, (herido en la cara al afeitarse en Egipto), entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Álvarez, M. Carlos V, el César y el Hombre. Madrid. Espasa F. 1999.
2. Del Coso R. Los validos en la Europa de la época moderna. Madrid.
3. Vallejo-Nájera JA. Perfiles humanos. Ed. Planeta. Madrid.
4. Seco C. El testamento de Felipe III (Introducción) Madrid: Colección Documental, 1982.
5. Fernandez Álvarez M. Felipe II y su tiempo. Espasa Calpe. Madrid 2003.
6. Pérez-Frías J. Felipe II, el rey Prudente e incomprendido. En: III Curso Nacional de Neumología Pediátrica. El Escorial (Madrid). 2006.
7. Bisno A L, Stevens D L. Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 1996; 334: 240-5.
8. Chartier C, Grosshans E. Erysipelas: An update. Int J Dermatol 1996; 35: 779-81.



La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.

Gregorio Marañón (1887-1960)

¿Es eficaz la eritropoyetina en pacientes críticos?

Silver M, Corwin MJ, Bazan A, Gettinger A, Enny C, Corwin HL

Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Crit Care Med* 2006; 34: 2310-6.

Los pacientes críticos con mucha frecuencia presentan anemia que requiere un gran número de transfusiones de concentrados de hemáties. Algunos estudios parecen indicar que el tratamiento con eritropoyetina puede disminuir la cantidad de transfusiones en las unidades de cuidados críticos. En este nuevo estudio se pretende evaluar la eficacia de la eritropoyetina humana recombinante para disminuir la necesidad de transfusiones de sangre en aquellos pacientes que requieren ingresos prolongados en una unidad de cuidados intensivos porque siguen presentando problemas complejos después de haber sido hospitalizados por una enfermedad crítica, y en muchos casos precisan ventilación mecánica a largo plazo.

En dos centros se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron pacientes que llevaban menos de 7 días ingresados y tenían un hematocrito inferior al 38%. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal, síndrome coronario agudo, quemaduras, hipertensión no controlada, convulsiones o hemorragia digestiva aguda o que habían sido tratados previamente con eritropoyetina. De los 614 sujetos ingresados durante la realización del estudio, 223 cumplían los criterios de inclusión pero solamente 86 fueron aleatorizados a recibir tratamiento con eritropoyetina 40.000 unidades semanales o placebo por vía subcutánea hasta el alta o un máximo de 12 se-

Tabla 1. Resultados de un ensayo clínico que compara la eficacia de eritropoyetina 40.000 unidades semanales en pacientes agudos con anemia.

Variable	Eritropoyetina (n=42)	Placebo (n=44)	p
Hemoglobina basal	9.9 g/dl	9.3 g/dl	0.02
Incremento de la hemoglobina al final del estudio	1.0 g/dl	0.4 g/dl	0.001
Unidades de sangre transfundidas por paciente a los 42 días (media)	1.0	1.9	0.006
Unidades de sangre transfundidas por paciente a los 84 días (media)	1.7	2.6	0.05
Unidades de sangre totales transfundidas	73	113	0.05
Pacientes que necesitaron ser transfundidos	41%	64%	0.05*
Mortalidad total	19%	29.5%	0.17
Acontecimientos clínicos graves	38%	32%	0.65
Tiempo hasta el alta (mediana)	68.5 días	62.0 días	0.86

* no significativo si se ajusta para la hemoglobina basal.

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

manas. Si el hematocrito subía por encima del 38% se interrumpía el tratamiento. Además, se administró hierro por vía oral, o parenteral si era necesario. La necesidad de transfusión de sangre fue establecida por el médico responsable cuando el hematocrito estaba por debajo del 24%. La mitad de los pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica.

Debido al reducido tamaño de la muestra, antes de empezar el ensayo los pacientes del grupo placebo estaban más anémicos que el grupo de tratamiento (ver tabla 1), lo que puede limitar las conclusiones del estudio. Al final del seguimiento, los pacientes tratados con eritropoyetina recibieron menos transfusiones de sangre que el grupo placebo: una media de 1 frente a 1,9 unidades por paciente. Las diferencias eran más significativas en las primeras 6 semanas de tratamiento (ver tabla 1), posiblemente porque el número de pacientes que continúan ingresados hasta los 84 días es más bajo. El 41% de grupo de tratamiento fueron transfundidos frente al 64% del grupo placebo, lo que se podría explicar por la peor situación basal del grupo placebo, ya que las diferencias no son estadísticamente significativas si se ajusta para este factor.

No se encontraron diferencias significativas en los resultados clínicos, como la mortalidad, las complicaciones o la duración del ingreso (ver tabla 1). Es posible que esto se pueda explicar por el pequeño tamaño de la muestra, pero otros estudios en pacientes críticos con un tamaño muestral muy superior tampoco han conseguido demostrar beneficios clínicos.

En definitiva, este estudio demuestra que los pacientes ingresados durante largo tiempo en unidades de críticos necesitan con frecuencia transfusiones de sangre. El tratamiento con eritropoyetina puede disminuir esa necesidad, pero sería necesario demostrar que produce beneficios clínicos más relevantes. No debemos olvidar que en los estudios realizados en pacientes con anemia por cáncer, no relacionada con quimioterapia, la eritropoyetina aumenta la mortalidad. Por lo tanto, antes de recomendar la utilización de eritropoyetina en los pacientes con anemia de las unidades de cuidados intensivos, o de otras unidades de mayor duración de la estancia, es necesario realizar estudios con un gran número de pacientes para demostrar que va a mejorar la supervivencia o al menos se van a reducir las complicaciones; no basta con demostrar que disminuye la necesidad de transfusión.

Utilidad de la farmacogenética para la erradicación de *H. pylori*

Furuta T, Shirai N, Kodaira M et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 521-8.

El objetivo de la farmacogenética es la individualización del tratamiento para administrar a cada paciente el fármaco más eficaz desde el primer momento y con el menor riesgo de efectos adversos. Partiendo de esta premisa, los autores de este estudio se plantearon evaluar si realmente las herramientas farmacogenéticas ayudaban a mejorar los resultados del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori*.

Para la erradicación del *H. pylori* se suele administrar el tratamiento simultáneo con 3 fármacos: amoxicilina, claritromicina y un inhibidor de la bomba de protones, habitualmente omeprazol.

Pero la eficacia de esta triple terapia depende de la capacidad metabolizadora del paciente (el inhibidor de la bomba de protones es metabolizado por el citocromo hepático CYP2C19 que presenta polimorfismo genético) y de la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos porque cada vez es más frecuente la resistencia a la claritromicina.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado en el que se asignó a los pacientes a recibir el tratamiento estándar en Japón (amoxicilina 750 mg/12 h, claritromicina 400 mg/12 h y lansoprazol 30 mg/12 h durante una semana) o un tratamiento ajustado de acuerdo a las características

de cada caso (polimorfismo para CYP2C19 y resistencia a claritromicina). A los pacientes del grupo experimental se les genotipó para CYP2C19 y la dosis de lansoprazol se ajustó a la capacidad metabólica: si eran metabolizadores lentos (mutación de los dos alelos) se administraba 15 mg/12 h, si eran metabolizadores intermedios (mutación de solo un alelo) 15 mg/8 h cuando eran sensibles a claritromicina y 15 mg/6 h si eran resistentes a claritromicina, y a los metabolizadores rápidos (los dos alelos activos) 30 mg/8 h si eran sensibles y 30 mg/6 h si eran resistentes. Estas dosis se decidieron en base a estudios realizados en voluntarios sanos midiendo la inhibición de la secreción ácida en el estómago, para conseguir una media de pH intragástrico durante 24 h superior a 5. Además, los sensibles a claritromicina recibían amoxicilina 500 mg/8 h y claritromicina 200 mg/8 h durante 1 semana. En los resistentes a claritromicina, al lansoprazol se asociaba solo amoxicilina 500 mg/6 h pero el tratamiento se continuaba durante 2 semanas.

Se incluyeron 300 pacientes, 150 en cada grupo, de los cuales el 48% presentaban un diagnóstico de gastritis y el 29% úlcera gástrica, el 20% úlcera duodenal y el 3% úlcera gástrica y duodenal. El 30% tenían infecciones por microorganismo resistentes a claritromicina. En cuanto al polimorfismo genético el 16% eran metabolizadores pobres, el 49% intermedios y el 35% rápidos.

Después del tratamiento de primera línea, la tasa de erradicación fue del 96% (intervalo de confianza del 95% de 91.5-98.2%) con el tratamiento individualizado, significativamente muy superior al tratamiento habitual (70% con intervalo de confianza del 95% de 62.2-77.2%). Estas diferencias eran especialmente marcadas en los sujetos metabolizadores rápidos e intermedios (ver tabla). Por ejemplo, si el *H pylori* era resistente a claritromicina con el tra-

tamiento habitual no se conseguía erradicar ningún sujeto que fuese metabolizador rápido frente al 100% con el tratamiento individualizado. En la tabla se puede apreciar que tanto la determinación de resistencia a claritromicina como la genotipación mejoran la eficacia erradicadora. En la población europea, la incidencia de metabolizadores lentos es mucho más baja (alrededor de 1-7%) por lo que el beneficio de la individualización debería ser aún mayor.

En 36 de los 44 pacientes en los que fracasó el tratamiento erradicador se administró un tratamiento de segunda línea cambiando el lansoprazol por rabeprazol cuatro veces al día durante 2 semanas o sustituyendo la claritromicina por el metronidazol. Aún así, todavía quedaban sin erradicar 5 sujetos del grupo de tratamiento estándar (3.3%) y 1 del tratamiento ajustado (0.7%).

Como las técnicas farmacogenéticas todavía son un poco caras, se realizó un análisis farmacoeconómico de todos los costes que ocurrieron con cada pauta y se obtuvo que el coste por cada sujeto erradicado era de 669 dólares con el tratamiento habitual frente a 657 dólares con el tratamiento individualizado. Estos datos nos demuestran que la utilización del tratamiento individualizado es eficiente. A medida que avanzan las técnicas farmacogenéticas, sus costes disminuyen con lo que su rentabilidad será aún mayor.

Finalmente, podemos concluir que este es uno de los primeros estudios prospectivos que demuestra la utilidad de la farmacogenética en la terapéutica actual. Es de esperar que en los próximos años se realicen estudios similares en otras patologías y pronto la medicina individualizada sea una práctica común, para el beneficio de los pacientes y de los sistemas sanitarios.

Tabla: Porcentaje de erradicación de acuerdo al polimorfismo de CYP2C9, la resistencia a claritromicina y el tipo de tratamiento recibido

Pauta	H pylori sensible a claritromicina			H pylori resistente a claritromicina		
	Metabolizador rápido	Metabolizador intermedio	Metabolizador lento	Metabolizador rápido	Metabolizador intermedio	Metabolizador lento
Tratamiento estándar	73.2%	82.4%	100%	0%	47.8%	80.0%
Tratamiento ajustado por farmacogenética	100%*	94.3%*	93.3%	100%*	95.0%*	87.5%

* diferencias estadísticamente significativas entre las dos pautas de tratamiento.



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.

Escribir de ciencia

«En un demostrativo ensayo clínico, observamos que, al contrario que en el grupo placebo, los hipertensos graves a los que se administró un nuevo y potente inhibidor de la enzima convertora, el lisinopril, respondieron con una caída drástica de la presión arterial diastólica sin que se afectara significativamente la sistólica, la frecuencia ni el gasto cardíacos. Estos alentadores resultados nos condujeron directamente a la importante conclusión de que la acción de este novedoso fármaco se ubicaba selectivamente en lechos arteriales periféricos. Nos vimos sorprendidos, así mismo, por un hallazgo extremadamente relevante: el lisinopril no afectaba los niveles plasmáticos de ácido úrico ni de glucosa y, sorprendentemente, disminuyó los niveles de colesterol y de ácidos grasos libres. Nos encontramos, pues, ante una molécula con un sensacional perfil terapéutico de la que se beneficiarán, sin duda, pacientes hipertensos y con insuficiencia cardíaca congestiva. Es seguro que debido a su elevado coeficiente beneficio/riesgo, pronto desplazará a otras medicaciones corrientemente utilizadas en el tratamiento de estos procesos cardiovasculares».

La lectura de este hipotético texto farmacoterápico nos permite atribuirle, cuando menos, dos adjetivos: grandilocuente, pomposo. Uno se queda con la impresión de que los supuestos autores disfrazan su ignorancia en afirmaciones abstractas y subjetivas; no tienen mucho que decir, y utilizan palabras vacías de contenido científico. A pesar del optimismo que refleja el texto, su lectura nos deja sin mensaje. Y es que, en la comunica-

ción de datos científicos biomédicos, la elocuencia no tiene cabida.

Cualquiera que desee comunicar sus ideas por escrito intenta (así debe ser) desarrollar su propio estilo. El estilo se define como el uso de palabras correctas en lugares adecuados, pero desde una óptica personal. En este sentido, el párrafo imaginario de arriba posee su propio estilo. Sin embargo, en ciencias biomédicas, el estilo implica, sobre todo, transparencia. La brevedad, la claridad y la precisión terminológicas deben primar. Por ejemplo, al texto aludido pueden quitársele numerosos adjetivos e impresiones subjetivas sin que pierda su sentido; y le faltan datos cuantitativos sobre los parámetros cardiovasculares y sanguíneos medidos. Sobran las frases «demostrativo ensayo clínico», «caída drástica de la presión arterial diastólica» (¿cuántos mm de Hg descendió?, ¿desde qué nivel hasta qué otro?), «nuevo y potente inhibidor de la enzima convertora» (¿qué dosis, qué intervalos, durante cuánto tiempo?), «estos alentadores resultados nos condujeron directamente a la importante conclusión», «nos vimos sorprendidos, asimismo, por un hallazgo extremadamente relevante», y un largo etcétera.

Si leemos cuidadosamente nuestros propios textos científicos, al cabo de cierto tiempo, o los de otros autores, encontramos habitualmente palabras y frases que podían haberse eliminado sin que el mensaje perdiera sentido o claridad. Esto es especialmente cierto cuando se escribe en inglés científico, que es un lenguaje limitado, con términos, palabras y expresiones muy concre-

Correspondencia:

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

tas. Dada la lógica dificultad que encontramos los que no somos anglosajones para expresarnos en inglés, debemos siempre procurar que nuestros textos se lean por un colega versado en esta lengua. También constituye una buena pauta estudiar los textos ingleses de científicos que se expresen con claridad y precisión. Por ejemplo, yo utilizo mucho como modelo manuscritos ya clásicos de fisiólogos eminentes como Henry Dale, Bernard Katz, José del Castillo o Ricardo Miledi. Los trabajos de las parejas del Castillo y Katz o Katz y Miledi, publicados con frecuencia en el "Journal of Physiology", son un modelo casi perfecto de razonamiento, precisión terminológica y claridad de ideas. Desde el inicio de la lectura del Resumen, la Introducción, el Material y Métodos, Resultados y Discusión se percibe un hilo conductual que encadena la idea del planteamiento de un problema biológico, con la formulación de una o varias preguntas concretas y de los pasos experimentales seguidos para comprobar la veracidad de la hipótesis esgrimida. Y ello a pesar de que el Premio Nobel Bernard Katz era un alemán emigrado al Reino Unido, José del Castillo, un salmantino español, y Ricardo Miledi, un mejicano de Chihuahua. ¡Ninguno de origen anglosajón!

Quizás sería acertado asumir las seis normas que George Orwell sugirió en su ensayo «Política y lengua inglesa» (Garden City: Doubleday, pp. 162-176) (1954) que podíamos adaptar a la lengua castellana:

1. No utilizar metáforas o figuras literarias que se vean escritas habitualmente.
2. Si existe una palabra corta, rechazar siempre la más larga.
3. Si es posible eliminar una palabra de una frase, sin que pierda su sentido, hacerlo siempre.
4. Utilizar la voz activa, en vez de la pasiva.
5. No utilizar palabras extranjeras, si existe (y, si se busca, casi siempre se encuentra) una palabra castellana equivalente.
6. Romper alguna de estas normas antes de decir una barbaridad.

El estilo de un artículo le confiere un significado y refleja la personalidad de su autor: Francis Bacon decía que «la verdad de lo que somos se sabe por lo que escribimos». Al escribir exponemos nuestras ideas a la crítica de los demás, por lo que es preciso dedicar tiempo y esfuerzo a esta tarea, y corregir una y otra vez lo redactado. Debemos buscar siempre el rigor y la nitidez del lenguaje como medio preciso de expresión de nuestros pensamientos, y también por respeto a los lectores potenciales.

Una anécdota puede dar una idea de lo que queremos decir (tomada de R.A. Day: «How to write and publish a scientific paper» ISI Press, Philadelphia, USA, 1979):

Un fontanero escribió a una Comisión Administrativa Gubernamental para el Control del uso de Reactivos Químicos, diciendo que había encontrado que ácido clorhídrico era eficaz para desatascar tuberías y que deseaba autorización para utilizarle. La Comisión le contestó que «la eficacia del ácido clorhídrico era indiscutible, pero el residuo corrosivo que dejaba era incompatible con la estabilidad metálica». El fontanero replicó que le alegraba saber que la Comisión estaba de acuerdo, a lo que ésta replicó: «no podemos asumir responsabilidad alguna por la producción de residuos nocivos y tóxicos con ácido clorhídrico y le sugerimos que utilice un procedimiento alternativo». El fontanero replicó de nuevo ratificando su alegría porque la Comisión estuviera de acuerdo con él. Finalmente, la Comisión contestó con una frase breve, clara, sencilla y terminante: «No utilice ácido clorhídrico; se come vorazmente las tuberías».

La Ciencia Biomédica está construida de hechos, como una casa lo está de piedras. Sin embargo, no basta con poseer un montón de hechos y otro de piedras; para hacer atractiva la Ciencia y la Casa, el científico y el arquitecto utilizan, respectivamente, su estilo personal. Con honestidad y sinceridad, podemos expresar correctamente nuestras ideas; pero unos conocimientos lingüísticos adecuados, y una metodología mínima sobre el arte de escribir manuscritos biomédicos, constituyen un complemento ideal.

¿ISRSs o ISRS?

Estimado Dr. Antonio G. García:

Recientemente he participado en la traducción de un libro de psicofarmacología veterinaria y en todas las siglas he suprimido la "s" del final y, así, por ejemplo, he traducido los "SSRIs" por ISRS o los "MAOIs" por IMAO. He hecho extensivo lo que usted señala en el volumen 4 número 1 de marzo de 2006 respecto de "AINE" donde indica que esa sigla es válida para el singular y el plural y que AINES es incorrecto.

Ayer mismo recibí de la imprenta las galeadas para su corrección y ya venían con una corrección previa en la que se le añadían las "s" al final de las siglas, de ahí mi duda. ¿Cuál sería la forma correcta?. Por ejemplo, ¿qué debe ponerse "ISRSs" o "ISRS"?

Muchas gracias

Prof. Dr. Juan Manuel Serrano Caballero
Farmacología, Toxicología y Medicina legal y forense
Facultad de Veterinaria. Edificio Darwin
Campus de Rabanales. Carreta N-IV km 396-A
14071 - Córdoba

NOTA DEL DIRECTOR

Estimado Prof. Serrano:

Sigo opinando que los acrónimos en español se escriben igual en singular y en plural, al contrario que en inglés. El singular o el plural lo pone el artículo que les precede. El plural de un "ISRS" es, pues "los ISRS".

Una dramática remodelación de la vasculatura pulmonar

Leo con sorpresa que en la hipertensión pulmonar se produce una **dramática remodelación** de la **vasculatura** pulmonar, a causa de las acciones de un factor **regulatorio**, de una **tirosina quinasa** y de **receptores de quemoquinas**.

En la lengua del autor de Romeo y Julieta, William Shakespeare, se escribe que el nitroprusiato sódico produce "a dramatic fall in blood pressure", algo así como una dramática disminución de la presión arterial, si se traduce literalmente al español. El DRAE (Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española) nos dice que "dramático" significa "perteneciente o relativo al género literario del drama, una obra teatral o cinematográfica en la que prevalecen situaciones tensas y pasiones conflictivas". Un hecho dramático es aquél que es «capaz de interesar y conmover vivamente», siempre según el DRAE. Es decir, el amor entre Romeo y Julieta y sus dramáticas muertes.

El nitroprusiato sódico produce una caída de la presión arterial que puede ser acusada, notable, drástica, pronunciada...Pero nunca dramática; no nos conmueve vivamente, aunque sí podría interesar a un intensivista.

La **remodelación** de la **vasculatura** pulmonar ni es dramática (sería, en todo caso, acusada o pronunciada o notable o drástica), ni es remodelación (sería más correcto decir remodelado) y ni es vasculatura (un anglicismo de "vasculature"). Nos quedamos con un "drástico remodelado de los vasos pulmonares", para el título de este comentario.

Un factor **regulatorio** (mala traducción de "regulatory") suena mejor si es regulador. Como también parecen mejores las traducciones de "chemokines" por quimiocinas y de tirosina quinasa (de tyrosine Kinase) por tirosina cinasa.

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



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

Santiago Ramón y Cajal

EL RINCÓN DEL LECTOR

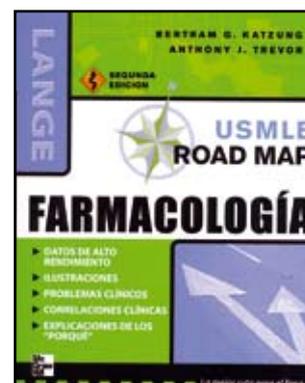
Recogemos en esta sección una selección de novedades editoriales

Katzung *USMLE Road map para farmacología*

2.ª edición, MARZO 2007

Katzung, Bertram, MD, PhD. Profesor emérito. Departamento de Farmacología celular y molecular. University of California, San Francisco. Forma más fácil, eficiente o dirigida para alcanzar la excelencia en las preguntas sobre fisiología o relacionadas con ella que aparecen en el USMLE y en los exámenes de los cursos.

Este libro está diseñado para proporcionar un aprendizaje óptimo en la menor cantidad de tiempo posible, ofreciendo un nuevo enfoque conciso, creativo y bien ilustrado para dominar el área de fisiología.



Correlaciones clínicas enlazan un tema con su aplicación clínica e iluminan las relaciones entre la ciencia básica y la práctica clínica.

Explicaciones y respuestas Proporcionan los "Porqué" para determinar sus debilidades y fortalezas

1. Principios generales de farmacología. 2. Farmacología del sistema nervioso autónomo. 3. Farmacoterapia para las enfermedades cardiovasculares. 4. Fármacos para alergias, inflamación y trastornos sanguíneos e inmunitarios. 5. Fármacos para el sistema nervioso central. 6. Hormonas y otros agentes endocrinos. 7. Agentes antimicrobianos: antibióticos. 8. Fármacos antimicóticos, antivíricos y antiparasitarios. 9. Agentes anticancerosos e inmunofarmacología. 10. Toxicología. 11. Temas especiales. Apéndice.

Campo de interés: Dirigido a residentes y estudiantes de farmacología.
© 2007 McGraw-Hill/Interamericana. 188 páginas. 19 x 23,5 cm. Rústica.
I.S.B.N.: 970106141-1 P.V.P. (I.V.A. incluido): 23 €

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



La Fundación Teófilo Hernando ofrece cuatro becas para la realización del Máster de Monitorización de Ensayos Clínicos.

Interesados envíen *curriculum vitae* a la siguiente dirección:

Arturo García de Diego
Fundación Teófilo Hernando
Avda. Arzobispo Morcillo, 4. 28029 Madrid
Correo-e: arturo.garcia@uam.es

Más información en:

<http://www.ifth.es>
<http://www.esame.org/contenidos.asp?clase=edmad>

NUEVOS COMPUESTOS QUE PREVIENEN LA PÉRDIDA AUDITIVA PROVOCADA POR EL RUIDO

El ruido es la causa más importante de pérdida auditiva. Hasta ahora la prevención se ha basado en dotar a los posibles afectados con protecciones auditivas, y reducir las emisiones de ruido. Sin embargo existen muchas profesiones donde la emisión de ruido es inevitable como el ejército, la construcción, la minería o la aviación. Para estos profesionales se han desarrollado programas de prevención y, aunque cada vez existe más aceptación en cuanto al uso de dispositivos protectores y reducción del tiempo de exposición al ruido, la eficacia de esta prevención podría verse aumentada con tratamientos farmacológicos. Pensemos que, en una profesión como la militar, el uso de protecciones reduce la capacidad de movimiento, de comunicación y de detección del enemigo, de ahí el incumplimiento de las medidas preventivas y la alta tasa de militares con pérdida auditiva.

Patogenia de la pérdida auditiva

Las células pilosas del órgano de Corti, situado en el caracol del oído interno, son las responsables de transformar la energía mecánica de las ondas sonoras en impulsos nerviosos. En respuesta a las ondas, los estereocilios de su superficie apical sufren una deflexión provocando la apertura de los canales de mecanotransducción y, en consecuencia, la despolarización y transmisión del impulso nervioso. Las células pilosas y en particular sus mitocondrias sufren un gran daño con la exposición al ruido, cuya gravedad depende de la frecuencia, intensidad y duración de la exposición. Por encima de una intensidad definida las células pilosas empiezan a mostrar signos de agotamiento metabólico, como es la acumulación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que puede llegar a alterar los mecanismos antioxidantes celulares, degradar los lípidos de la membrana plasmática y otras organelas y conducir al daño permanente o incluso a la pérdida de las células pilosas.

Compuestos otoprotectores en desarrollo preclínico

Una de las estrategias más utilizadas ha sido el uso de antioxidantes que neutralicen los radicales libres. Aunque ninguno de estos com-

puestos ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, USA) como otoprotector, en estudios animales sí que está demostrado que la reducción de radicales libres reduce la pérdida auditiva producida por ruido.

El ALOPURINOL es un análogo de la hipoxantina que inhibe la xantina oxidasa y es un secuestrador de radicales libres. Seidman y col. demostraron que inyectando altas dosis de alopurinol (50 mg/Kg) en animales antes, durante y después de la exposición al ruido se reducía la pérdida auditiva. Sin embargo, Franzé y col. demostraron que esta reducción no se mantenía 15 o 30 días después de la exposición.

Los precursores de glutatión (GSH), N-Acetilcisteína (NAC) y metionina (MET) también han demostrado eficacia.

La NAC al perder el grupo acetilo se transforma en L-cisteína y aumenta la producción de GSH. Se usa como mucolítico oral o intravenoso en enfermedades respiratorias (70 mg/Kg) y ha demostrado eficacia como otoprotector a la dosis de 325 mg/Kg en inyección intraperitoneal.

La MET es un aminoácido esencial que se puede convertir en cisteína, que es el sustrato limitante en la producción de GSH. Se usa para acidificar la orina hasta dosis de 1000 mg/día. Es otoprotector a 200 mg/Kg i.v.

Otra estrategia ha sido la inhibición de la ruta de muerte celular de MAPK mediante la inhibición de JNK. Los péptidos D-JNKI-1 han demostrado ser otoprotectores en animales aplicados de forma subcutánea o intracoclear antes y después de la exposición al ruido.

El problema de todos estos compuestos es la vía de administración (inyección) y las altas dosis requeridas debido a su baja biodisponibilidad, ya que se utilizarían para tratamientos preventivos crónicos.

Este problema parece que se ha resuelto con la aparición de fármacos miméticos de la glutatión peroxidasa (GPx) que presenta una excelente otoprotección en animales siendo su vía de administración oral y hallándose su rango de dosis a pocos mg/Kg. El EBSELEN (2-fenil-1,2-benzilisoselenazol-3(2H)-ona) ha

demostrado su excelente biodisponibilidad oral así como su baja toxicidad. El ebselen actúa sobre los peroxinitros, reduce la salida del citocromo C de la mitocondria y el daño nuclear producido por la peroxidación de lípidos. Dado que es un catalizador no se consume, haciendo que dosis muy bajas sean altamente efectivas (4-10 mg/Kg). Además el ebselen tiene actividad tiorredoxina reductasa, dehidroascorbato reductasa, tioltransferasa, etc. Aunque no se conoce cual es el mecanismo concreto de protección que ofrece el ebselen en las células pilosas, sí se sabe que es capaz de reducir el estrés oxidativo por diversos mecanismos.

Compuestos otoprotectores en desarrollo clínico

Mg: Un estudio doble ciego (Attias y col.) en militares cuya dieta fue suplementada con 4 g de Mg mostró cómo en éstos se veía reducido el cambio en el umbral auditivo con respecto al grupo placebo

NAC: Un estudio reciente en adultos sanos a los que se les administraba NAC 900 mg o placebo media hora antes de que entraran en una discoteca no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, quizá debido a escasez de dosis o de potencia de la NAC frente al desplazamiento transitorio del umbral.

Ebselen: Está siendo llevado a cabo un estudio doble ciego en fase II realizado en militares durante entrenamientos con armas. A los sujetos se les administra ebselen dos veces al día. La medida del desplazamiento transitorio del umbral se realizará a las 6 horas y la del desplazamiento permanente a las 2 y 4 semanas.

Aunque muy escasos, estos estudios abren una nueva perspectiva, ya que permiten hacer medidas de la eficacia de los fármacos en ensayos sencillos y rápidos.

A la hora de buscar nuevos fármacos otoprotectores hay que tener muy en cuenta el sector de población que los va a utilizar: serán individuos sanos en riesgo debido a su profesión. Por ello no debe aceptarse cualquier efecto adverso, ni una vía de administración incómoda (iv, cirugía) ya que ello llevaría probablemente al incumplimiento por parte del individuo. El descubrimiento de un compuesto de estas características a un coste bajo reduciría considerablemente los costes médicos y por discapacidad provocados por la pérdida auditiva provocada por ruido.

Teresa Valero

ITA

SOBRE EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA DEPENDIENTE DE ESTRÓGENO: EL CASO DE LOS INHIBIDORES DE AROMATASA.

El desarrollo de inhibidores de aromatasa es un buen ejemplo de la innovación terapéutica actual en el tratamiento del cáncer, ya que refleja la preocupación creciente por ejercer un efecto farmacológico lo más selectivo posible a través de la regulación de rutas fisiológicas ciertamente complejas.

La diana terapéutica es el cáncer de mama dependiente de estrógeno, un cáncer que aparece en un tercio de los cánceres de mama totales diagnosticados.

Esta "dependencia de estrógeno" se debe al estradiol (formalmente 17β -estradiol), una hormona esteroidea perteneciente a la familia de los estrógenos, que penetra en las células para unirse al receptor de estrógenos. Cuando se une el estradiol, se provoca una dimerización del receptor y la unión de un coactivador. Como consecuencia de ello, el receptor se une a una región específica del ADN, formándose lo que se denomina un factor de transcripción nuclear, que es el que controla si se lleva a cabo la transcripción o no. Así, por tanto, para la proliferación de este tipo de cáncer se necesita una sobreexpresión de proteínas, dependientes de esta activación transcripcional, importantes en el crecimiento y desarrollo del tejido tumoral.

En la actualidad, el cáncer de mama dependiente de estrógeno se trata principalmente con tamoxifeno (Nolvadex®), un fármaco perteneciente a la familia de los antiestrógenos que actúa uniéndose a los receptores intracelulares de estrógenos, impidiendo la unión de estradiol. Sin embargo, se ha comprobado que existe tolerancia al fármaco y aumenta la probabilidad de aparición de otros cánceres. Aunque se han desarrollado antiestrogenos de nueva generación como toremifeno (Fareston®) o Fulvestrant (Faslodex®), lo cierto es que estos efectos adversos han derivado en la búsqueda de otras diana farmacológicas, como es la enzima aromatasa.

La enzima aromatasa cataliza la biosíntesis de estradiol, de ahí su interés para el tratamiento de este cáncer. El nombre de aromatasa se debe al anillo aromático que se promueve dentro de la molécula de estradiol en esta reacción. Estos anillos aromáticos son compuestos cíclicos de seis átomos de carbono unidos entre sí por enlaces dobles y simples alternativamente dispuestos, y se denomina así porque son compuestos que están presentes en la naturaleza generando

aromas, pero también colores y sabores, de tal manera que en la identificación clásica de estos compuestos fue primero la percepción sensorial y, cuando las técnicas de análisis lo permitieron, se identificó esta estructura tan peculiar como factor esencial para este tipo de propiedades.

Pero ya en la actualidad el término aromatización ha sufrido una actualización, ya que pasa a denominar a la reacción química que sufrirían compuestos cíclicos de seis átomos carbono con dos o menos dobles enlaces para convertirse en el ciclo de seis átomos de carbono con tres dobles enlaces. La enzima aromatasa lleva a cabo una reacción de este tipo.

La inhibición de la enzima aromatasa frenará, por tanto, la síntesis de estradiol y como consecuencia de ello se reducirá la proliferación de este tipo de cáncer de mama. En la actualidad se está trabajando en una tercera generación de inhibidores reversibles de aromatasa no esteroídicos, como el letrozol (Femera®) o el anastrozol (arimidex®), que se ha mostrado mucho más efectivo que el tamoxifeno en ensayos clínicos.

El desarrollo de estos fármacos no deja de tener en cuenta sus posibles efectos secundarios, debidos a la reducción de la señal hormonal en aquellos casos donde los estrógenos son requeridos para ejercer una función normal. Así, a nivel preclínico se ha desarrollado una familia de derivados del letrozol con mayor potencia inhibitoria que el compuesto de referencia o anastrozol, con buena selectividad y baja citotoxicidad hepática.

Por otro lado, para intentar regular la actividad aromatasa selectivamente en el tejido diana y evitar esos efectos secundarios, se ha focalizado la investigación en ciertos promotores como la prostaglandina E_2 , ya que se ha visto en ensayos *in vitro* que inhibidores de ciclooxigenasas pueden afectar a la proliferación de este tipo de cáncer. Así, uno de los abordajes más prometedores lo presenta el desarrollo de fármacos duales que inhiben independientemente la enzima aromatasa y la ciclooxigenasa-2.

Todas estas investigaciones demuestran el hecho de que en la actualidad los enfoques terapéuticos van encaminados más a una fina regulación fisiológica que a un choque farmacológico directo para frenar la proliferación celular, que siempre presentará más probabilidad de aparición de efectos adversos, generalmente dramáticos.

Cristóbal de los Ríos
ITA

UNA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano, papilomavirus o VPH constituye uno de los grupos virales más frecuentes en el mundo. Suman más de 100 los diferentes tipos de VPH identificados hasta ahora que infectan distintas regiones corporales, como la piel y las mucosas (Ho y col., 1998; Watts y Brunham, 1999). Además de estas regiones corporales, algunos tipos de estos virus infectan el área genital de hombres y mujeres, produciendo verrugas genitales (papilomas). De entre los 30 tipos que infectan el área genital, los tipos 6 y 11 son los más comunes, causan una infección de transmisión sexual muy importante y de alta prevalencia (Watts y Brunham, 1999; Bosch y col., 2002). Estos tipos de virus son llamados de "bajo riesgo" y pueden producir anomalías leves en las pruebas de Papanicolaou o causar verrugas genitales. Los de tipos 6 y 11 son responsables de un 90% de las verrugas genitales pero no suelen producir cáncer (Koutsky y Kuviat, 1999). Sin embargo, algunos de estos tipos son llamados de "alto riesgo", como los tipos 16 y 18, por su asociación etiológica con el carcinoma cervical y otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino (Bosch y col., 2002). En los estudios más potentes que han utilizado técnicas de amplificación de secuencias de ADN, la prevalencia de ADN de VPH en muestras de carcinoma invasor es sistemáticamente superior al 70%, con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de casos (CDC, 2002).

Las infecciones por VPH representan una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la mayor parte de los países (Bosch y col., 2002). Al menos el 50% de las mujeres y hombres sexualmente activos contraerán la infección genital del VPH en algún momento de sus vidas (Weinstock y col., 2004). Por lo menos el 80% de las mujeres habrán contraído una infección genital del VPH al llegar a los 50 años de edad. Cerca de 6,2 millones de estadounidenses contraen una nueva infección genital del VPH cada año (Watts y Brunham, 1999) y estas cifras son aún más grandes en países en desarrollo (Muñoz y Bosch, 1996; Myers y col., 2000). En un estudio realizado en Costa Rica, se encontró que un 27% de las 7234 mujeres participantes en el estudio presentaban infecciones por VPH; un 18% de las mujeres estudiadas se encontraban infectadas sólo por un tipo de virus y un 8% se encontraban infectadas por al menos dos tipos de VPH. Un 25% de las mujeres menores de 25 años de edad en este estudio se encontraban infectadas con virus VPH de alto riesgo (alto riesgo de producir cáncer) (Muñoz y col., 2003; Herrero y col., 2005). El tipo 16 fue el virus de alto riesgo que se encontró con mayor frecuen-

cia (3,6% de la población estudiada) y los tipos 16, 58, 18 y 31 fueron los que se encontraron con más frecuencia en las mujeres diagnosticadas con NIC 3 y cáncer (Herrero y col., 2005). En el mundo, la mayor frecuencia de virus de papiloma humano de alto riesgo se encuentra en África y América Latina (Muñoz y col., 2003).

Una buena alternativa para reducir la infección por VPH y en consecuencia el cáncer cervical, sería la vacunación contra los tipos virales más comunes y de alto riesgo (16, 18, 31, 35 y 58). Esta vacuna tiene el potencial teórico de prevenir la mayoría de cánceres cervicales en cualquier parte del mundo y quizás una fracción indeterminada de otros tumores (Bosch y col., 2002). A largo plazo, la profilaxis asociada a la inmunoterapia debería ofrecer posibilidades de prevención real para las mujeres de los países en desarrollo (Muñoz y col., 2003).

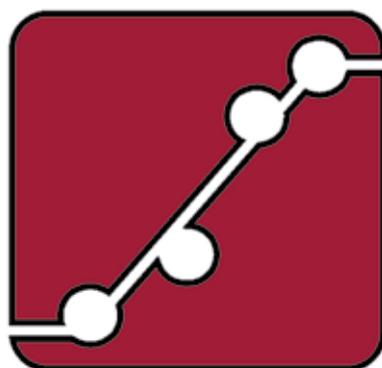
Los científicos del Instituto Ludwig de Sao Paulo, Brasil, han llevado a cabo una investigación para probar la eficacia de una vacuna que se dirige a los tipos de VPH asociados al 70% de los tumores cervicales (tipos 16 y 18) y al 90% de las verrugas genitales (tipos 6 al 11). En el estudio participaron 1.158 mujeres sanas de entre 16 y 23 años de edad procedentes de Brasil, Europa y los Estados Unidos. Las participantes no estaban embarazadas, no mostraban frotis cervical anormal e informaron de un historial de cuatro o menos parejas. Se asignaron de forma aleatoria a 227 mujeres a la vacunación y a 275 a recibir placebo. Se les administraron inyecciones intramusculares en el pri-

mer día y en el segundo y sexto mes, observando su evolución durante 36 meses y se les hicieron exploraciones ginecológicas de forma regular para tomarles muestras de ADN del virus y de frotis cervical. La incidencia de infección persistente o de enfermedad con VPH 6, 11, 16 o 18 descendió un 90% en aquellas mujeres a las que se les asignó la vacunación, en comparación con las que se les proporcionó el placebo. La vacuna fue un cien por cien efectiva contra las lesiones precancerosas cervicales y las verrugas genitales asociadas con estos cuatro tipos de VPH. No se produjeron efectos secundarios serios derivados de la vacunación (Villa y col., 2005).

Tras estos estudios, en 2006 la "Food and Drug Administration" (FDA) de los Estados Unidos aprobó la primera vacuna para el VPH. La vacuna se llama Gardasil, protege contra los tipos 6, 11, 16 y 18 y ha sido aprobada para su uso en mujeres de 9 a 26 años. Es una vacuna llamada recombinante, es decir, no contiene el virus vivo, sólo partes del ADN viral que fueron manipuladas genéticamente. Los resultados demostraron que en las mujeres que no habían sido infectadas, Gardasil fue casi 100% eficaz en la prevención de lesiones cervicales precancerosas, de lesiones vaginales y vulvares precancerosas, y de las verrugas genitales causadas por la infección con los tipos de HPV contra los cuales se dirige la vacuna.

Regiane Miranda

ITA



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

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

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

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF	
<ul style="list-style-type: none"> - Entregar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos socios Numerarios y/o de Honor. - Ser aceptado provisionalmente por la Junta Directiva. - Que su admisión sea ratificada por mayoría simple en la Asamblea Ordinaria. 	
Cuotas anuales:	
Socio 30 Euros	Socio Joven (hasta 30 años).....15 Euros
Remitir a: Sociedad Española de Farmacología. C. Aragó 312 4º 5ª. 08009 Barcelona (socesfar@socesfar.com)	

Socios Corporativos

ABBOTT LABORATORIES
 ALMIRALL PRODESFARMA
 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

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/>

11-15 Octubre 2007

14 th International Symposium on Chromafin Cell Biology. Sestry Levante. Italia

<http://www.14thisccb.unito.it>

16-21 Octubre 2007

XIV International Symposium on Calcium Binding Proteins (CaBP-07) , La Palma

<http://www.cnb.uam.es/~calcium07>

11-14 Diciembre 2007

Pharmacology Havana 2007. Sociedad Cubana de Farmacología , Cuba

<http://www.socesfar.com/Pharmacology.doc>

2008

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

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

11-15 Octubre 2008

Congreso Latinoamericano de Farmacología. Viña del Mar. Chile

<http://www.iuphar2010.dk>

17-23 Julio 2010

6th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk>

7-19 Septiembre 2007

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

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

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

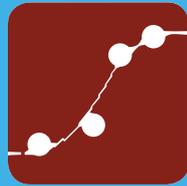
c.e.: luis.gandia@uam.es

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