

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**

AFT Vol.5 N°4

DICIEMBRE 2007

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Nuevos medicamentos

EECC comentados

Farmacovigilancia

Fronteras en terapéutica

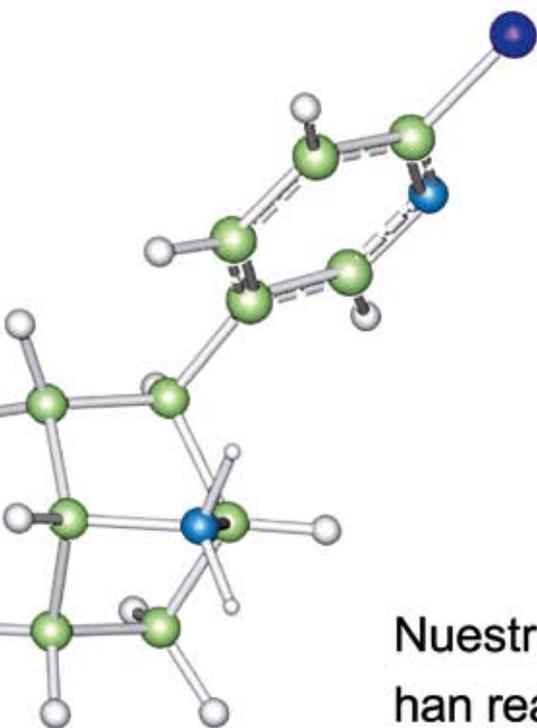
Casos farmacoterápicos

La SEF informa

*Tratamiento antiangiogénico en la degeneración macular
exudativa asociada a la edad*



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

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos
Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Jesús Hernández Guijo
Rafael León Martínez
Cristóbal de los Ríos
Mercedes Villarroya Sánchez

CONSEJO ASESOR

José Aznar López
Rosario Calvo Dúo
Alfonso Carvajal García-Pando
Julio Cortijo Gimeno
Santiago Cuéllar Rodríguez
José Pedro de la Cruz Cortés
Jesús Frías Iniesta
Amadeu Gavaldà Monedero
Jesús Honorato Pérez
Francesc Jané Carrencá
Francisco Orallo Cambeiro

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:

Trada: 5.000 ejemplares



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragó 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesar@socesar.com

http://www.socesar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21/20

correo-e: ith@uam.es

http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesar.com

www.iqb.es/farmacologia/revista/

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Francisco Zaragoza García

Vicepresidente:

Jesús Frías Iniesta

Secretario:

Marcel.II Carbó Banús

Tesorero:

José Alfón Coriat

Vocales:

José Antonio González Correa

Clara Faura Giner

Teresa Millán Rusillo

Santiago Cuéllar Rodríguez

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:

José Alfón Coriat

Vocales:

Esteban Morcillo Sánchez

José Aznar López

Juan López Belmonte

Pedro Sánchez García

Luis Gómez Casajus
Francesc Taxonera Roca
Marcel.II Carbó Banús

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 Salas 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 Ruíz Torres (Madrid). **Hematología:** José María Fernández (Madrid); Manuel Fernández (Madrid). **Hepatología:** Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). **Medicina Interna:** José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona); Vicente Campillo Rodríguez (Murcia); José María Segovia de Arana (Madrid). **Microbiología, enfermedades infecciosas y 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 Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona); Justo García de Yébenes (Madrid); Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante); Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid); Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).



VOL 5 N°4

ÍNDICE



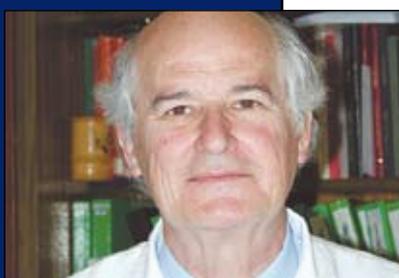
237

237 **Editorial del Presidente**
El Congreso de Alcalá

239 **Editorial del Director**
Congresos de estudiantes

243 **Farmacoterapia**
Tratamiento antiangiogénico en la degeneración macular exudativa asociada a la edad

254 **Farmacoterapia**
Riesgo cardiovascular asociado a anti-inflamatorios no esteroideos

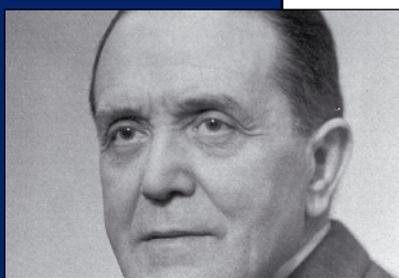


239

264 **El rincón del Lector**

265 **Nuevos Medicamentos**
Nuevos medicamentos en España

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



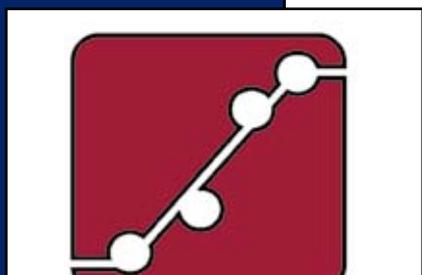
289

283 **Casos Farmacoterápicos**
Insuficiencia cardiaca congestiva en una enferma de Parkinson

DICIEMBRE 2007



243



305



314

287 **Ensayos clínicos comentados**
Estrategias para prevenir la nefrotoxicidad por contrastes radiológicos

289 **Historia de la Farmacología Española**
Don Teófilo Hernando Ortega, el adelantado de la farmacología española

298 **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

301 **El fármaco y la palabra**
Abreviaciones: el Imperio de la Confusion

303 **Noticias**
Aparecen aquí las noticias de interés sobre la industria farmacéutica y otros temas relacionados.

205 **La SEF informa**
High glucose increases IL-1 β induced cellular adhesion in human endothelial cell: role of NF- κ B
310 *Papel de PKC ζ en la estimulación de ERK5 por GPCRs acoplados a proteínas G α_q y su repercusión en hipertrofia cardiaca*

313 **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

* Dento del territorio Nacional



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 Congreso de Alcalá

La perspectiva del tiempo transcurrido desde la celebración del Congreso de Alcalá otorga la ventaja de una visión sosegada sobre su realización y resultados. En un principio, al menos a mi juicio, Alcalá partía con una cierta desventaja frente a otros lugares que presentan, indudablemente, más atractivos.

La verdad es que no podemos sustraernos a esta realidad, dado que siempre se rinde más cuanto más sugerente es la oferta. Sin embargo, he de manifestar con gran satisfacción que los temores iniciales no se han cumplido, pudiendo afirmar claramente que el congreso ha sido un éxito.

El Profesor Cecilio Álamo ha sabido proponer, con gran acierto, un programa que reunía calidad, interés y elevado nivel científico. En efecto, los ponentes seleccionados, independientemente de sus cualidades, han sabido entender los objetivos de nuestros congresos, calando con gancho en el auditorio. De este modo, todos pudimos comprobar el alto índice de asistencia a las conferencias, ponencias y mesas redondas.

A este éxito han contribuido en buena medida los miembros de los respectivos comités quienes actuando con decisión han vertebrado su trabajo eficazmente, aunque de modo silencioso y sin que apenas se notase.

No deseo recoger en este editorial un resumen del congreso; el Profesor Antonio García, como es su costumbre, seguramente lo desgranará con más acierto. Únicamente deseo desde esta tribuna transmitir mi agradecimiento a todos los que han colaborado en la realización de este vigésimo noveno congreso y, en especial, al Profesor Cecilio Álamo, excelente compañero y mejor amigo, que nunca pierde la visión positiva de los hechos, ni el buen humor, ni las ganas de trabajar con eficacia. Y nuevamente, vuelta a empezar, sobre la base que nos expuso magníficamente el profesor Antonio Quintana durante la Asamblea de

la SEF el 19 de septiembre, como prefacio al trigésimo Congreso (número muy significativo) que él mismo se encargará de organizar en Bilbao.

En otro orden de cosas, y como avance de mi próximo escrito en la revista, intentaré transmitir algo que, aunque está en vigor desde hace más de 20 años, no es bien conocido por los farmacólogos, a pesar de ser un asunto que, desde el punto de vista de la investigación en medicamentos, reviste el máximo interés.

Me refiero al "Plan Profarma" que viene llevando a cabo el Ministerio de Industria desde 1986. Coincidiendo con nuestro ingreso en la Unión Europea, nuestros gobernantes ofrecieron un plan de estímulo a las empresas farmacéuticas para que fomentasen la investigación farmacológica. Éstas asumían un compromiso investigador mediante la presentación de los correspondientes proyectos y, a cambio, se les ofrecía subida de precios, registros más ágiles y préstamos blandos, ayudas que guardaban proporcionalidad con la calificación que obtenían tras ser evaluado el plan por un comité científico.

Con el paso del tiempo, los objetivos fueron cambiando y el propio plan perdió fuerza. Pero, recientemente, con la publicación de la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento, se ha establecido un canon (2% de las ventas) que las empresas deben reembolsar al sistema de salud, porcentaje que se verá reducido en función de la calidad de la I+D que realicen.

La repercusión de estas medidas y su interés las analizaremos en el próximo número.

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

1. DATOS PERSONALES

NOMBRE	
DOMICILIO	
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL
TELÉFONO	CORREO-E
FIRMA	FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS:

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

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.

Les saluda atentamente

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

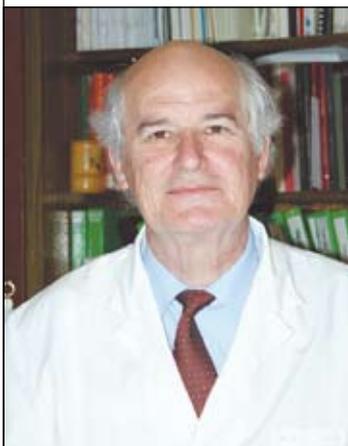
Cuotas anuales:

Socio 30 Euros

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

Remitir a:

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



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.

Congresos de estudiantes

La actividad pedagógica más gratificante de mis 37 años de vida profesional en la universidad española se relaciona con los congresos de estudiantes de medicina. Tuve ocasión de consolidar esta conclusión en el XXV Congreso Nacional de Estudiantes de Medicina (CNEM-25), celebrado el pasado octubre en el Palacio de Congresos del Colegio de Médicos de Alicante. Y es que el elevado número de estudiantes inscritos (800), procedentes de varias universidades españolas, de otros países europeos y de Latinoamérica, dan pie a la meditación y el análisis.

¿Qué significa esta cita para asistir a conferencias impartidas por excelentes científicos y médicos? ¿por qué vienen desde la República Checa o de Méjico unos estudiantes para presentar sus comunicaciones y escuchar las de los demás? ¿por qué acuden cada año tantos y tantos estudiantes, a la llamada de los organizadores de los CNEM, alumnos de sexto curso de medicina de la ilicitan Universidad Miguel Hernández (UMH)?; ¿cuál es el secreto de que las aulas y el salón de actos estuvieran repletos de estudiantes en todas y cada una de las actividades del CNEM-25?

Cuando acudí a la sesión de comunicaciones orales sobre el cáncer, encontré el aula abarrotada, con estudiantes de pie o sentados en el suelo de los pasillos. Las presentaciones de "power-point" eran de gran calidad, con contenidos en la frontera de la más reciente quimioterapia en distintos tipos de cáncer; la revisión de historias clínicas, de la bibliografía e incluso la presentación de casos clínicos reales, fueron la base de dichas presentaciones. Al terminar la sesión se formó una larga cola para abandonar el aula. Entendí el por qué cuando en la puerta encontré a dos estudiantes del comité organizador poniendo un sello, con el anagrama del congreso, en el libro del programa y resúmenes de los asistentes a la sesión. Dichos sellos servirían más tarde para acreditar un mínimo de asistencias a sesiones orales, conferencias y mesas

redondas. Algunas actividades como el acto de apertura y el de clausura, que incluían sendas conferencias, eran obligatorias. Este estricto control de asistencia servía para conceder el diploma de asistencia y participación activa en el congreso y para la concesión de créditos de libre configuración por las universidades de procedencia de los estudiantes.

Al salir de la sesión de cáncer despertaron mi curiosidad los varios grupos de estudiantes que se agolpaban en un ventanal del gran vestíbulo del salón de actos. En el cristal se habían pegado cinco registros electrocardiográficos y cinco radiografías. Los alumnos razonaban entre sí los posibles diagnósticos de fibrilación auricular, un bloqueo aurículo-ventricular o una taquicardia ventricular. Los que tuvieran mayor número de aciertos recibirían su correspondiente premio en la cena de clausura del congreso. ¿No es ésta una idea ingeniosa y que estimula, jugando, el aprendizaje? También había una especie de oca gigante, con términos y problemas médicos, sesiones prácticas de primeros auxilios y un sin fin de ideas ingeniosas para divertirse aprendiendo.

Las sesiones de comunicaciones orales se extendieron durante los tres días de duración del congreso y se hicieron eco de temas tan relevantes como el ganglio centinela en el cáncer de mama, el imatinib y dasatinib en la leucemia mieloide crónica, la terapia regenerativa, la aspiri-

na en el cáncer de colon, o el uso de la heparina de bajo peso molecular en la pancreatitis aguda. Se presentaron también series de casos de enfermedades como la artritis psoriásica, o la terapia génica y celular en el Parkinson. Hubo asimismo una extensa sesión de comunicaciones sobre drogadicción y dopaje. No podían faltar los temas relacionados con el síndrome metabólico, la hipertensión o la diabetes, la insulino-terapia mediante bombas ICSI y el tratamiento farmacológico de la obesidad. Llamaron mi atención algunas comunicaciones sobre la prescripción de benzodiazepinas en atención primaria, el uso de estimulantes como ayuda al estudio o el tratamiento farmacológico del trastorno de déficit de atención en el niño hiperactivo.

Los estudiantes de la UMH organizaron varias conferencias. Por ejemplo, el tema de la medicina molecular en el siglo XXI fue objeto de la conferencia de apertura del congreso; el conferenciante, profesor Carlos Martínez, presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, confesó su sorpresa al encontrarse con un salón de actos lleno a rebosar por los 800 estudiantes inscritos. Pensaba, comentó, que me encontraría con una treintena de asistentes.

Otra curiosa conferencia fue la que impartió el profesor José Elías García Sánchez (Universidad de Salamanca) sobre cine y medicina. Hubo una tercera conferencia sobre trasplante renal (Dr. Luis Antonio Jiménez del Cerro), otra sobre formación continuada en internet (Dr. Jesús Lozano) y la conferencia de clausura que versó sobre cirugía plástica y reconstructiva (Dr. Pedro Carlos Cavadas, Valencia).

Las mesas redondas también constituyeron una actividad importante del CNEM-25. Se debatió sobre el resurgimiento de enfermedades infecciosas como la tuberculosis, medicina tropical y la inmigración, en la que destacó la participación del doctor José Luis Pérez Arellano (Hospital Insular de Gran Canaria). En esta mesa redonda se analizó el tema del diagnóstico preimplantacional; los doctores Rafael Bernabeu (Instituto Bernabeu, Alicante) y Guillermo Antiñolo (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla) se preguntaron si con esta avanzada tecnología estaríamos cerca del fin de las enfermedades hereditarias. En otras tres mesas redondas adicionales se estudiaron los problemas relacionados con la ayuda humanitaria (Médicos Sin Fronteras), aspectos éticos en la I+D de fármacos y la reciente vacuna contra el virus del papiloma humano y el cuello de cáncer de útero.

He asistido en alguna ocasión anterior a los CNEM de la UMH. En el que hacía sus bodas de

plata, con más razón que nunca, pues los organizadores me invitaron expresamente. Estos macrocongresos comenzaron como minicongresos de terapéutica farmacológica en mayo de 1983. Durante el periodo 1982-1987 en que trabajé en la naciente Facultad de Medicina de la entonces Universidad de Alicante (hoy esta Facultad pertenece a la UMH), importé de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) esta interesante actividad pedagógica. Pretendíamos con ello fomentar entre los futuros médicos el hábito de la consulta bibliográfica, el análisis crítico de los datos de la literatura, los ensayos clínicos, o el estudio de series de historias clínicas sobre una determinada enfermedad. Este trabajo, desarrollado a lo largo del curso académico por grupos reducidos de alumnos (2-4) con la orientación de un profesor tutor, serviría de base para la presentación por los alumnos de una comunicación oral en el marco del minicongreso. La idea era que los alumnos adquirieran hábitos de autoeducación continuada que perduraran toda su vida, y que comprendieran que debían practicar una medicina basada en pruebas y en la solución de los problemas médicos de sus futuros pacientes.

En mayo de 1985, los minicongresos sufrieron un cambio de nombre: de "Terapéutica Farmacológica" pasaron a denominarse "Minicongresos de Patología y Terapéutica", con la idea de extender la temática a todos los campos de la medicina y a los distintos departamentos y hospitales de la Facultad. Cuando en 1987 dejé la Universidad de Alicante y me reincorporé a la UAM, el congreso de los estudiantes de medicina de aquella Universidad (hoy Miguel Hernández) se organizaba de forma rotatoria por los distintos departamentos de la Facultad. Con ello pretendíamos que esta interesante actividad pedagógica ampliara su base, asegurando así su consolidación. Grande fue mi sorpresa cuando, pasados unos años, los organizadores de los congresos me invitaron a dar una charla. Los minicongresos habían evolucionado a macrocongresos nacionales, y se celebraban en el palacio de Congresos porque en la Facultad no cabían los numerosos estudiantes venidos de toda España.

En el acto de apertura del CNEM-25, presidido por el Rector de la UMH profesor Jesús Rodríguez Marín, conté el origen y significado de los congresos de estudiantes de medicina. En España comenzaron en la UAM (1978), en donde 31 años después, continúan celebrándose en el ámbito farmacológico. El profesor Pedro Sánchez García y yo mismo, cuando hicimos nuestro postdoctorado en la Universidad de Nueva York, dirigimos a estudiantes de medicina algunos proyectos de investigación que hacían durante una estancia

veraniega de 2-3 meses en el laboratorio. Con esta idea, iniciamos esta actividad en la UAM pero pensamos que los estudiantes se motivarían más si presentaban su trabajo a sus compañeros, en el marco formal de un congreso que celebrábamos a final de cada curso académico. Luego se han organizado congresos similares en Veterinaria de Lugo, Medicina de Lejona, Medicina de La Laguna y quizás en alguna facultad más. Que sepa, ninguno ha alcanzado la notoriedad y la solidez de los CNEM, así como la inscripción tan masiva, que va camino del millar. Es más, el CNEM-25 era también el III Congreso Internacional, pues desde hace 3 años asisten estudiantes de medicina de otros países europeos e iberoamericanos.

El presidente del CNEM-25, profesor Justo Medrano, y sus dos secretarios, doña Andrea Bernabeu García y don José Vicente Serna Berná, alumnos de sexto curso de Medicina, junto con sus tesoreros y vocales, han hecho un excelente trabajo. Me resultaba particularmente atractivo ver su preocupación por atender bien a científicos y profesores invitados, por engalanar con flores el auditorio, por cerciorarse de que los equipos audiovisuales funcionaran correctamente, por el cumplimiento estricto del horario del programa, por la recepción en el Castillo de Santa Bárbara, la cena de clausura, y otros actos sociales, incluida una noche de discoteca.

Una de mis experiencias más bonitas de Alicante pasa por ver salir el sol al amanecer, y observar el cambio de color del tranquilo Mediterráneo. El lugar perfecto es el gran ventanal del comedor del magnífico Hotel Meliá, sede de sus pantagruélicos desayunos. Allí, sentado en una mesita junto a la ventana, pensaba lo penoso que resulta no saber apreciar las pequeñas cosas de la vida. Mi viejo amigo, el doctor Ricardo Ferré, presidente del Colegio de Médicos de Alicante (¡ya lo era en mi etapa alicantina!) y mi antiguo compañero de Facultad y actual decano, profesor Juan Caturla, me hablaban con entusiasmo de la extraordinaria experiencia de los CNEM. Nos preguntábamos las razones del éxito de estos congresos y cómo los estudiantes de la UMH han logrado año tras año, atraer a más y más estudiantes de Medicina de universidades lejanas. A mi se me ocurre que don Miguel Hernández, el gran poeta-pastor oriolano que honra con su nombre a la Universidad ilicitana, tenía la respuesta en uno de sus versos en los que dice que la juventud todo lo abarca y todo lo puede. Andrea y Vicente hacen honor a esta afirmación del poeta: con su juventud y entusiasmo lograron organizar un macrocongreso de estudiantes de Medicina, en su aniversario de plata. Ahora inician la carrera hacia el oro. Felicidades, estudiantes de Medicina del CNEM-25: ustedes saben hacer Universidad.



“Un científico debe tomarse la libertad de plantear cualquier cuestión, de dudar de cualquier afirmación, de corregir errores”.

Julius Robert Oppenheimer.

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. Aragón 312 4º 5º, 08009 Barcelona (socesar@socesar.com)	

Tratamiento antiangiogénico en la degeneración macular exudativa asociada a la edad

José M^a Ruiz Moreno^{1,2}, Concepción de la Vega²,
Javier A. Montero², Magali Medrano López³

Presentación.

La existencia de nuevos fármacos con capacidad antiangiogénica, mediante el bloqueo selectivo o global del factor de crecimiento del endotelio vascular, ha supuesto un importante cambio en el planteamiento del abordaje terapéutico de la degeneración macular asociada a la edad tipo exudativo. Presentamos en este trabajo las diferentes opciones de tratamiento de esta enfermedad, exponiendo los resultados, efectos secundarios y posibles implicaciones terapéuticas basándonos en los resultados de los ensayos clínicos publicados y de la experiencia clínica.

José M^a Ruiz Moreno
Departamento de
Oftalmología, Universidad
Miguel Hernández. Alicante.
Instituto Oftalmológico de
Alicante, Unidad de Vitreo-
Retina. Alicante.

Concepción de la Vega
Instituto Oftalmológico de
Alicante, Unidad de Vitreo-
Retina. Alicante.

Javier A. Montero
Instituto Oftalmológico de
Alicante, Unidad de Vitreo-
Retina. Alicante.

Magali Medrano López
Centro de Salud Cabo
Huertas. Alicante.

Correspondencia:
José M^a Ruiz-Moreno.
División de Oftalmología.
Universidad Miguel
Hernández. Campus de San
Juan.
03550. ALICANTE.
Teléfono: 0034 96 5919421.
Fax: 0034 96 5919420.
Correo-e: jm.ruiz@umh.es

Concepto de Degeneración Macular Asociada a la Edad.

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es un proceso degenerativo que afecta a la coriocalicular, membrana de Bruch, epitelio pigmentario de la retina (EPR) y fotorreceptores en la mácula.

Existe una forma precoz de la enfermedad que son las **drusas** y una forma tardía que puede ser **atrófica** o **seca** (45%) y **exudativa** o **húmeda**.

La prevalencia de la forma evolucionada de la enfermedad (DMAE tardía) se establece en 0,40% a los 55 años, 3,25% a los 75 años y en el 12,0% a los 80 años. Estas cifras de prevalencia nos darían en España los siguientes datos: 1.144.000 pacientes con drusas blandas, 188.000 pacientes con DMAE en su forma exudativa y 157.000 con la forma DMAE atrófica.

Como datos de interés debemos considerar que la DMAE produce ceguera legal (Agudeza visual inferior al 10%) en el 1,7% de todas las personas mayores de 50 años y que es la primera causa de pérdida visual irreversible en el mundo occidental en personas de más de 50 años.

Si estudiamos la epidemiología de esta enfermedad tenemos como factores de riesgo individuales, la edad (mayor de 55 años), el sexo (mujer) y la raza con datos contradictorios. Como factores de riesgo familiares se ha demostrado una predisposición genética. Entre los factores ambientales la radiación ultravioleta y el tabaco se asocian a una mayor prevalencia de la enfermedad. Entre los factores sistémicos, la HTA y la arterioesclerosis y entre los factores oculares la hipermetropía, color de iris claro y la cirugía de catarata, también se acompañan de datos de mayor prevalencia.

Las manifestaciones clínicas dan los siguientes síntomas. En la forma precoz (drusas) pérdida variable de agudeza visual central. En la forma tardía, atrófica o exudativa, la pérdida de visión será lenta en la forma atrófica y rápida en la variante neovascular. Además, aparecerá escotoma central, metamorfopsia, discromatopsia (en el eje azul-amarillo).

El estudio del fondo de ojo demostrará la presencia de depósitos de material anormal entre la membrana basal del EPR y la membrana de Bruch. Se trata de las drusas de la que existen dos tipos: duras y blandas.

Los signos clínicos de las drusas duras son pequeños puntos redondos blanco-amarillentos que suelen ser inocuos. Por el contrario las drusas blandas son lesiones amarillentas de bordes mal definidos, mayores de 63 µm, con tendencia a confluir y a ocasionar desprendimientos drusenoides. La importancia de las drusas blandas es que son el primer estadio de la DMAE. Su evolución es a confluir y a hacerse mas grandes pudiendo provocar cambios atróficos en el EPR o bien una membrana neovascular.

El diagnóstico es clínico (fondo de ojo) y su tratamiento profiláctico son suplementos con an-

“Estas cifras de prevalencia nos darían en España los siguientes datos: 1.144.000 pacientes con drusas blandas, 188.000 pacientes con DMAE en su Forma exudativa y 157.000 con la forma DMAE atrófica.”

“La etiopatogenia de la membrana neovascular es desconocida pero existe una correlación estrecha con el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF)”

tioxidantes (vitamina C y E y betacaroteno) y zinc, que podrían proteger los ojos con drusas de alto riesgo.

El concepto de **DMAE atrófica** es la atrofia de forma geográfica y bordes nítidos del EPR, los fotorreceptores y la coriocapilar en el área macular (>175 µm). Sus características clínicas son: frecuentemente bilateral y asimétrica, lentamente progresiva, con áreas circulares de atrofia del EPR asociadas a pérdida variable de la coriocapilar. La progresión es lenta en tamaño e intensidad.

El diagnóstico es clínico y se complementa con angiografía fluoresceínica (AGF). El tratamiento no es eficaz. Los antioxidantes y zinc podrían proteger el ojo contralateral. Las ayudas para baja visión pueden ser útiles en muchos pacientes.

El concepto de **DMAE exudativa** es el crecimiento de una membrana neovascular (MNV) desde la coroides, a través de una rotura de la membrana de Bruch, hacia la retina. Existen dos tipos de MNV. La tipo 1 sub-EPR y la tipo 2 que afecta al espacio subretiniano (encima del EPR).

La etiopatogenia de la membrana neovascular es desconocida pero existe una correlación estrecha con el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF). Las características clínicas son una lesión gris-verde o gris amarillenta sobre elevada (muchas MNV no se ven), que pueden acompañarse de desprendimiento de la retina seroso y hemorragias. La AGF es la prueba más importante en la detección y localización de la MNV. Existen tres formas angiográficas: clásica, predominantemente clásica y oculta (la más frecuente).

La evolución de la MNV si no se trata es el desprendimiento del EPR hemorrágico, hemorragia subretiniana o hemorragia de vítreo por rotura de los neovasos de la MNV. La exudación masiva (intra y subretiniana) por extravasación crónica desde la MNV y el final es una cicatrización disciforme (forma de disco).

El pronóstico es la progresión y/o crecimiento, en la forma atrófica 1/10 de diámetro de papila/año, y en la forma neovascular 10 µm/día. La forma atrófica tiene tendencia a bilateralidad y simetría. En la forma neovascular el riesgo del segundo ojo es 1º año 4%, 2º año 10% y 3º año 17%.

Los principios básicos del tratamiento son destruir la MNV o disminuir su permeabilidad, tratar lo antes posible: el daño es menor, por ello la detección precoz es fundamental (en pacientes de riesgo usar la rejilla de Amsler para detectar la metamorfopsia que suele ser el síntoma más precoz).

Las modalidades de tratamiento son la fotocoagulación con láser, la terapia fotodinámica (TFD) y la inyección intravítrea de fármacos antiangiogénicos. La fotocoagulación con láser sólo está indicada en la MNV extrafoveal (>200 micras del centro de la fóvea). La técnica consiste en impactos confluentes intensos, pero la tasa de recidivas es de 41% en un año y de 54% a los 5 años, lo cual nos obliga a una monitorización muy estrecha.

Terapia Fotodinámica (TFD) en el tratamiento de la DMAE exudativa.

La TFD se basa en la verteporfina, fármaco fotosensible que tiene afinidad por la pared anómala de los neovasos. Se activa de forma focal externa mediante iluminación con láser de diodo. Sus indicaciones son MNV subfoveal clásica y oculta. Sus resultados son enlentecer la pérdida de visión (no la mejora) y se requieren múltiples tratamientos (cada 3 meses).

La destrucción mediante laser térmico de los neovasos sólo está indicado en un número escaso de pacientes (formas extrafoveolares bien delimitados) y con un número de recurrencias elevado. Desde 1999 podemos contar con una nueva arma terapéutica, la TFD con Visudyne®. La TFD es un buen método de cierre de los neovasos coroideos pero el problema de la necesidad de un número elevado de retratamientos por recidiva o recrecimiento de nuevos neovasos, hace que el resultado visual final en un gran número de pacientes sea muy pobre.

Actualmente el único colorante del cual se dispone para la realización de TFD es el Verteporfin (Visudyne®, Novartis AG, Bülach, Switzerland). Verteporfin es una benzoporfirina de color verde cuyo pico de absorción es 689 nanómetros. Además posee una lipofilia aumentada por su encapsulación en liposomas que le permite unirse a los receptores de las lipoproteínas plasmáticas que se expresan de manera importante en las membranas celulares de las células endoteliales de los neovasos (1). Este colorante puede activarse por una luz monocromática roja emitida por un láser de diodo con una fluencia de 50 J/cm².

En los estudios clínicos de fase I y II se estableció como terapéutica idónea la inyección del producto a una concentración de 6 mg/m² de superficie corporal durante 10 minutos, con irradiación a los 15 minutos del inicio de la inyección durante 83 segundos con una intensidad de 600 mW/cm² (1).

La reacción desencadenada por la luz sobre el verteporfin genera radicales libres que conducen

“Diversas publicaciones han analizado la relación coste-eficacia de la TFD en MNV en DMAE. Esta relación ha sido calificada como alto coste con muy poca eficacia”

a la destrucción fotoquímica de las células endoteliales de los neovasos con trombosis del neovaso. En diferentes modelos animales se ha demostrado esta oclusión sin daño a los fotorreceptores. Controlando la dosis de verteporfina, la dosis de luz y el tiempo de irradiación el efecto puede ser selectivo sobre la MNV, con mínimos efectos para la retina y coroides (1). Existen otros agentes fotosensibilizantes en fase de estudio pero que a día de hoy todavía no se han aprobado para su uso clínico.

En 1999 se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados bajo el nombre de TAP report 1 (1). En dichos estudios los resultados obtenidos en el grupo de pacientes tratados con PDT frente al placebo a los 12 meses son de menor pérdida de agudeza visual. Los autores concluyen que el empleo de la TFD era recomendable en MNV en DMAE en las formas predominantemente clásicas subfoveolares (1).

En el año 2001 se publicaron nuevos resultados (TAP 2) (2). El número de pacientes con pérdida moderada de visión (3 líneas) en el grupo con TFD era de 53% frente a 38% en el grupo placebo a los 24 meses. El número de tratamientos con TFD para obtener estos resultados era de 3.4 en el primer año y de 2.2 en el segundo año.

En el TAP 5 (3) el análisis a los 36 meses ofrece resultados similares en cuanto al mantenimiento de la visión, con un promedio de 1.3 tratamientos con TFD entre los meses 24 y 36. En el TAP 7 (4) se analizan los resultados a los 48 meses. El 58.5% de los pacientes iniciales tuvieron mínimos cambios de visión respecto de los resultados obtenidos a los 36 meses, con un promedio de tratamientos de 0.4 entre los 36 y 48 meses.

A lo largo de estos años han sido múltiples las publicaciones que han confirmado resultados similares obtenidos en el tratamiento de pacientes con MNV en DMAE. Sin embargo, los resultados visuales aunque mejores que la evolución natural de la enfermedad, siguen sin ser satisfactorios ni para el enfermo ni para el oftalmólogo. Diversas publicaciones han analizado la relación coste-eficacia de la TFD en MNV en DMAE. Esta relación ha sido calificada como alto coste con muy poca eficacia (5,6).

Ante esta baja relación coste/beneficio debido al elevado número de re-tratamientos necesarios y a la pérdida progresiva de agudeza visual, a pesar del tratamiento, ha planteado la posibilidad de la realización de tratamientos combinados.

La TFD logra el cierre de los neovasos, pero su reapertura o nuevo crecimiento obligan a la repetición de la TFD, reduciendo el coste/eficacia. Spaide (7,8), Rechtman (9), Augustin (10,11) y Ruiz-Moreno (12,13) han publicado la opción de combinar TFD con la inyección intravítrea de triamcinolona. Los resultados son mejores que con la TFD sola, reduciendo la frecuencia de tratamientos y mejorando los resultados visuales. Múltiples publicaciones han aparecido con este planteamiento de tratamiento combinando TFD con la inyección intravítrea de triamcinolona a diferentes dosis y con planteamientos similares.

La triamcinolona intravítrea tiene una vida media larga y es fácil de inyectar. El objetivo del tratamiento combinado sería unir el cierre de la MNV con la TFD al efecto antiinflamatorio y antiangiogénico de la triamcinolona. Como efectos secundarios dependientes del producto pueden aparecer catarata y glaucoma, además de los derivados de la inyección intravítrea (desprendimiento de retina, endoftalmítis, hemorragia vítrea).

Factores angiogénicos en la patología del Segmento Posterior.

El crecimiento de capilares nuevos a partir de la red preexistente, denominado angiogénesis, forma parte del desarrollo embrionario, del crecimiento y de la reparación de los tejidos. Sin embargo, a través de la neovascularización aberrante, el crecimiento de capilares da sustento al crecimiento tumoral o a la destrucción de la arquitectura retiniana normal en la DMAE exudativa o a la aparición de neovascularización retiniana en la retinopatía diabética.

La formación de los neovasos depende de un complejo sistema de moléculas que actúan en un complicado mecanismo que ha sido ampliamente estudiado en la investigación sobre el cáncer, y actualmente en las modernas investigaciones en la DMAE de tipo neovascular. El principal de ellos el VEGF, es un péptido descubierto inicialmente como una sustancia segregada por células tumorales que aumentaba la permeabilidad vascular (14). Más tarde se descubrieron sus propiedades como un factor importante de crecimiento vascular con alta afinidad por las células endoteliales vasculares (15,16). En el momento actual es considerado el centro de los fenómenos angiogénicos por sus características, como son el alto grado de selectividad por las células endoteliales y regulación recíproca con el oxígeno: la hipoxia induce su síntesis y la hiperoxia la inhibe (14).

El VEGF puede alcanzar su diana por secreción extracelular, actuando sobre múltiples

componentes de la angiogénesis como son la proliferación, migración y supervivencia de células endoteliales y sobre la permeabilidad vascular, induciendo un aumento de permeabilidad vascular 40.000 veces mayor que la histamina.

El VEGF es un potente y selectivo mitógeno de células endoteliales vasculares. Induce la expresión de activadores semejantes a la uroquinasa y al plasminógeno, así como de la metaloproteínasa-colagenasa intersticial. Estas activaciones producen la degradación de la matriz extracelular localmente, facilitando la migración de las células endoteliales (14). El aumento de la permeabilidad vascular que también induce, ocasiona la salida de proteínas plasmáticas que sirven como sustrato para el crecimiento de las células endoteliales. Estos hechos unidos a su alta selectividad hacen que sea un objetivo primordial en la terapia antiangiogénica.

Múltiples estudios han demostrado el papel del VEGF en la patología ocular con neovascularización como en la neovascularización retiniana e iridiana experimental (14), en el crecimiento de la neovascularización iridiana y retiniana en enfermedades isquémicas como la retinopatía diabética (14), oclusión venosa retiniana (14), retinopatía de la prematuridad (14) y en el glaucoma neovascular (14). Hoy en día se ha demostrado su participación en el crecimiento de la MNV coroidea (14) y en el edema macular diabético (14).

Experimentalmente si inyectamos VEGF en la cavidad vítrea en el primate inducimos el crecimiento de células endoteliales coroideas, mientras que la administración intravítrea de una sustancia con capacidad de bloqueo del VEGF inhibe el crecimiento de la MNV coroidea inducida por láser en el mono y en la rata.

El VEGF es producido por las células del EPR (14) y participa en la interacción EPR y coriocapilar induciendo fenestración en el endotelio vascular, actuando en el mantenimiento del trofismo de la coriocapilar el EPR por medio del VEGF, que actuaría como un factor de supervivencia.

En condiciones normales de oxigenación la secreción de VEGF basal (hacia la membrana de Bruch) es de 2 a 7 veces mayor que la apical (hacia los fotorreceptores), exagerándose esta disparidad en condiciones de hipoxia (14). La ausencia de neovascularización retiniana en la DMAE exudativa demostraría la importancia de esta direccionabilidad. Existen diversas isoformas de VEGF, siendo el VEGF₁₆₅ el principal

en el desarrollo de la patología neovascular coroidea.

No sólo el VEGF está implicado en el crecimiento de neovasos coroideos en la DMAE exudativa. El factor básico de crecimiento fibroblástico (Fibroblast Growth Factor-FGF2) se ha encontrado en los tejidos obtenidos en la extracción quirúrgica de membranas subretinianas y su liberación mantenida subretiniana induce el crecimiento de neovasos coroideos en cerdos y conejos.

La familia de las angiopoyetinas constituye un grupo de moléculas, que al igual que el VEGF tienen alta especificidad para las células endoteliales vasculares. Su función es inducir la aparición de las células de soporte periendotheliales, de matriz extracelular y mesenquimal, promoviendo la integridad endotelial. Su presencia se ha detectado en estudios histológicos de membranas coroideas obtenidas de pacientes con DMAE de tipo exudativo.

El factor derivado del epitelio pigmentario (Pigmented Epithelium-Derived Factor-PEDF) es una glicoproteína producida en gran cantidad por EPR (14). Este factor neurotrófico de crecimiento para los fotorreceptores inhibe la angiogénesis y la proliferación de numerosos tipos celulares. También presenta regulación recíproca con el oxígeno al igual que el VEGF, habiéndose atribuido a él, la avascularidad de la córnea y del vítreo por sus altos niveles de PEDF (14).

La administración de PEDF por vía sistémica inhibe la retinopatía isquémica inducida en el ratón (14) y recientes evidencias sugieren que este factor puede ocasionar la regresión de membranas coroideas ya desarrolladas (14). Además, se sabe que la ausencia de EPR en la atrofia geográfica o tras la extracción quirúrgica de membranas coroideas, induce la atrofia de la membrana coriocapilar.

Antiangiogénicos en la degeneración macular asociada a la edad:

La inhibición farmacológica de la angiogénesis constituye una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento de la neovascularización coroidea en el curso de la DMAE y para el tratamiento del edema macular en el curso de enfermedades vasculares como la retinopatía diabética, trombosis venosa y en otros tipos de edema macular. Se han publicado resultados esperanzadores con el empleo intravítreo de un aptámero (Macugen®) anti-VEGF (15,16) para el tratamiento de la DMAE exudativa. De igual

manera, en esta patología, el uso intravítreo de un fragmento de anticuerpo humanizado frente al VEGF denominado rhuFab (Lucentis®) también se ha mostrado eficaz (17, 18) así como el uso, fuera de indicación, de ranibizumab (Avastin®) empleado en el tratamiento de las metástasis del cáncer de colón, pero que inyectado en la cavidad vítrea ha demostrado una gran eficacia como luego veremos (19) (ver tabla I).

Aunque los resultados iniciales son prometedores, serán los resultados a medio y largo plazo de su aplicación clínica los que nos informaran de la eficacia real de estas nuevas modalidades terapéuticas, de su posible uso en la práctica clínica habitual y de sus posibles efectos secundarios.

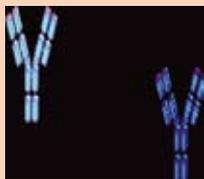
Macugen®

El Macugen® (pegaptanib sódico) es un aptámero polietilén glicolado anti VEGF con un peso molecular de 50 kd que actúa exclusivamente y con gran afinidad sobre la isoforma 165 del VEGF (15), que es la más frecuente en patología retiniana.

Se administra vía intravítrea permaneciendo a dosis terapéuticas, al menos, durante 6 semanas. En los estudios de Fase I y Fase II se demostró la eficacia del producto sin toxicidad, ni local ni sistémica. En el ensayo de fase IA la inyección aislada en la cavidad vítrea de Macugen® en pacientes con MNV coroidea secundaria a DMAE demostró que el 80% de los ojos estabilizaron o mejoraron su visión y 26,7% mejoraron tres líneas ETDRS (sistema de medición de capacidad visual estandarizado) de agudeza visual a los tres meses. En ningún caso se describieron acontecimientos adversos de importancia debidos al producto, ni locales ni sistémicos.

El estudio Fase II se realizó en 21 pacientes en los que se inyectó intravítreo 3 mg/100 µl cada 28 días (en 3 ocasiones) de Macugen® con una aguja de 27-g. En todos los casos existía MNV coroidea activa subfoveal, administrando TFD cinco días antes a la inyección, en los casos en los que la membrana era predominantemente clásica. El 87,5% de los pacientes presentaron estabilización o mejoría de la visión a los tres meses, mejorando 3 o más líneas de vi-

Tabla 1.-Resumen de los fármacos antiangiogénicos disponibles en clínica y empleados en la DMAE exudativa

	Macugen®	Lucentis®	Avastin®
Compuesto	Pegaptanib sódico	Ranibizumab	Bevacizumb
Peso molecular	50 kd	48 kd	149 kd
Indicación	DMAE exudativa	DMAE exudativa	No indicación ocular
Vía administración	Inyección intravítrea	Inyección intravítrea	Inyección intravítrea
Dosis	0,3 mg	0,5 mg	1,25 mg
Tiempo	6 semanas	4 semanas	4 semanas
Estructura	Aptámero	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal
Mecanismo de acción	Aptámero con regiones afines para el VEGF A 165	Fragmento (Fab) de IgG con regiones afines para todas las isoformas del VEGF A	Molécula completa de IgG con regiones afines para todas las isoformas del VEGF A
Laboratorio	Pfizer	Novartis	Roche
Representación gráfica			

sión en 25%. De estos el 60% habían recibido terapia conjunta, TFD mas Macugen®.

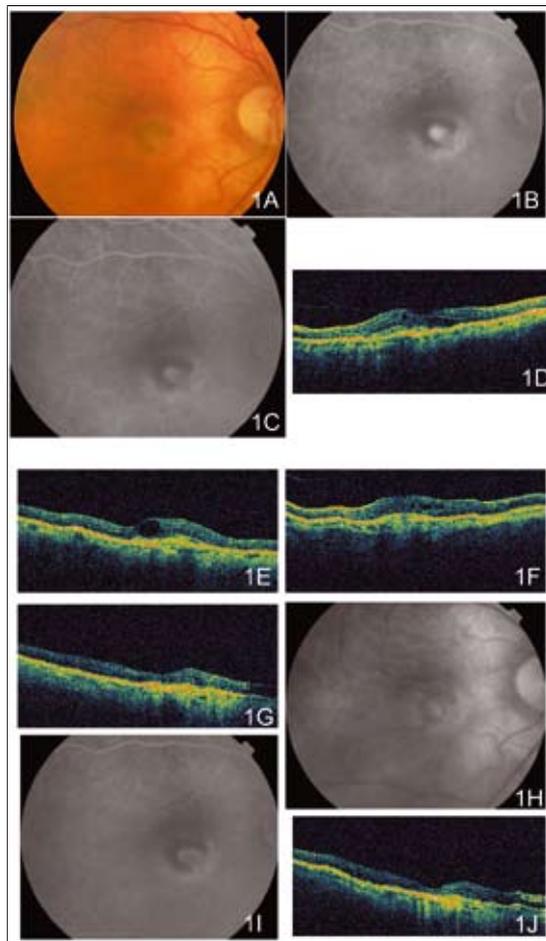


Figura 1. Caso Macugen: Paciente varón de 86 años, acude con pérdida de visión en OD y metamorfopsia. La visión es de OD: 0,2 y OI: 0,7. La imagen de color de fondo de ojo es sospechosa de DMAE exudativa (1A), confirmándose en la angiografía la neovascularización coroidea (1B, 1C). La OCT demuestra el engrosamiento central (1D). Tras una inyección intravítrea de Macugen® el espesor de la retina ha disminuido (1E). Tras 2 inyecciones la OCT sigue evidenciando disminución de espesor con visión de 0,25 (1F). Después de 3 inyecciones el espesor retiniano es normal (1G). A los 6 meses después de 4 inyecciones la agudeza visual es de 0,25, en la angiografía la neovascularización no se manifiesta activa (1H, 1I) y la retina es de espesor normal (1J).

Los buenos resultados y la ausencia de acontecimientos adversos graves dieron lugar a que se realizasen dos ensayos internacionales en Fase II/III. Dichos Ensayos se diseñaron como multicéntricos, aleatorios, doble enmascarado, con dosis crecientes, controlados, comparativos y en paralelo para establecer la efica-

cia y seguridad de las inyecciones intravítreas de Macugen® para el tratamiento de la DMAE exudativa.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con DMAE exudativa en los que la MNV coroidea fuese subfoveal. Si la lesión era predominantemente clásica se asociaba TFD cinco días antes de la inyección. En casos de membranas ocultas o mínimamente clásicas debía demostrarse la actividad de la lesión. Esto es, la presencia de sangre y/o exudación lipídica y/o pérdida de agudeza visual en las 12 semanas previas a la inclusión del paciente en el estudio (15,16).

Se realizaron inyecciones intravítreas de Macugen® a las dosis de 0,3, 1 y 3 mg o inyección simulada cada 6 semanas con un seguimiento de 54 semanas. La variable principal era la pérdida de menos de 3 líneas y las secundarias la proporción de pacientes que ganaban hasta 3 líneas de visión.

Los resultados publicados sobre 1186 y 1208 pacientes han sido los siguientes (15): Se realizaron 7545 inyecciones y más del 90% de los pacientes tratados o con placebo completaron el estudio. La dosis de 0,3 mg de Macugen® se mostró eficaz frente al placebo en la pérdida de menos de 3 líneas de visión (70% versus 55%; $P < 0,001$). Mantenimiento o ganancia de > 0 líneas (33% Macugen® versus 23% placebo; $P = 0,003$); ≥ 1 línea (22% versus 12%; $P = 0,004$); ≥ 2 líneas (11% versus 6%; $P = 0,024$) y ≥ 3 líneas (6% versus 2%; $P = 0,04$). La TFD fue administrada un 50% más en los pacientes con placebo que en los que se habían inyectado Macugen®.

Los resultados respecto a la seguridad del tratamiento (15,16) analizando los acontecimientos adversos respecto al producto o al procedimiento de inyección sobre la misma población, demostraron que la inyección de Macugen® era bien tolerada en todas las dosis. La mayor de las acontecimientos adversos eran transitorios, mínimos o moderados en intensidad y atribuidos por los investigadores al procedimiento de inyección. No se evidenció aumento en el sangrado, accidentes trombo-embólicos, hipertensión sistémica, alteraciones vasculares cardíacas o del Sistema Nervioso Central, incremento en la mortalidad, inflamación ocular leve o moderada, glaucoma o catarata en los pacientes con Macugen® frente al placebo.

Las complicaciones graves derivadas de la inyección fueron: 12 casos de endoftalmitis

(0,16% inyecciones), catarata traumática en 5 ocasiones (0,07% inyecciones) y cinco casos de desprendimiento de la retina (0,07% inyecciones); de éstos 3 eran regmatógenos y 2 exudativos. Según los autores, la mayor parte de los casos de endoftalmitis fueron debidos a incumplimiento del protocolo de inyección (15,16).

Lo importante es que por primera vez se consiguen mejorías en la agudeza visual en el tratamiento de esta enfermedad (17,18) con tratamiento antiangiogénico

A un año de seguimiento no hubo diferencias en la incidencia de hipertensión, trombo-embolismo y acontecimientos hemorrágicos. Resultados similares con dos años de seguimiento se publicaron al analizar 425 pacientes (16).

Lucentis®

Lucentis® es el nombre comercial del ranibizumab, antes conocido como rhu-FabV2, y nació como un nuevo abordaje, más específico y eficaz para el tratamiento de la MNV coroidea de la DMAE mediante la inhibición de la neovascularización mediada por VEGF. Se trata de un factor antiangiogénico desarrollado por Genentech en forma de fragmento humanizado de un anticuerpo anti-VEGF, más concretamente del fragmento Fab (la porción del anticuerpo que se liga al antígeno) de un anticuerpo monoclonal de origen murino. Es un anticuerpo recombinante que consta de dos partes: por un lado una secuencia humana, sin capacidad de fijación al antígeno, y que le hace ser menos reconocible por el sistema inmune humano; y por otro un epítipo de alta afinidad, de origen murino, que se unirá al antígeno (17). Al tener un peso molecular de 48 kD es mucho más pequeño que el anticuerpo monoclonal completo (Pm 149 kD) lo que facilita su penetración a través de la membrana limitante interna y acceso al espacio sub-retiniano cuando se inyecta en la cavidad vítrea (17). Por este motivo debería ofrecer una mejor distribución coroidea y retiniana y un mejor efecto terapéutico que la molécula completa de anticuerpo. Los ensayos realizados en animales de experimentación han demostrado que entre un 10 y un 54% de los casos se desarrollan anticuerpos anti-ranibizumab, y que sus niveles se incrementan progresivamente a medida que se suceden las dosis administradas del fármaco (17).

El ranibizumab es capaz de unirse e inhibir el VEGF, inhibiendo de esta forma el crecimiento de neovasos y reduciendo su permeabilidad, lo que se considera guarda relación con la patogenia de la DMAE.

Los niveles hemáticos del ranibizumab alcanzan el nivel máximo a las 24 horas tras la inyección intravítrea, decreciendo rápidamente hacia el 7° día,

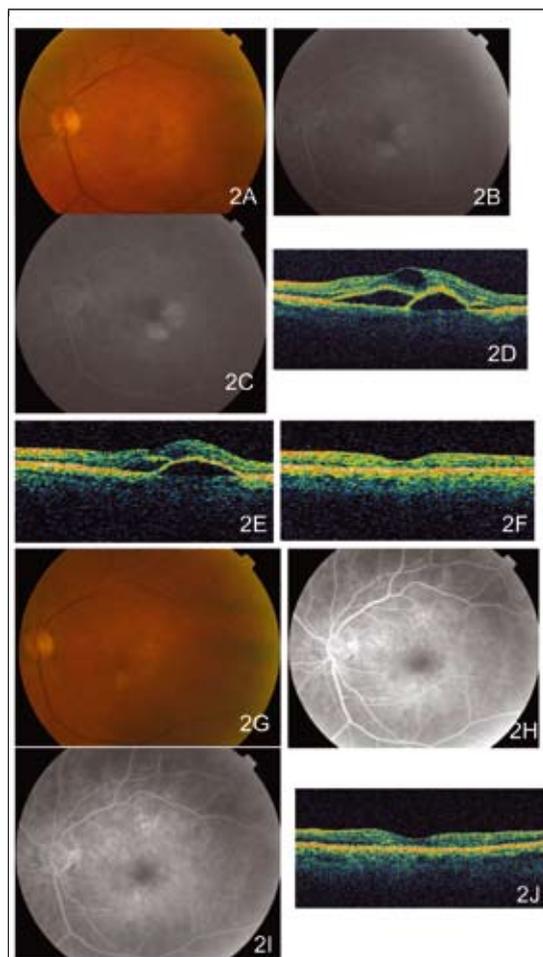


Figura 2. Caso Lucentis: Mujer de 71 años que acude a consulta en Diciembre de 2006. Antecedentes de HTA. Acusa en el momento actual metamorfopsia en OI de un mes de evolución con pérdida de visión. Agudeza visual corregida: OD:0,02; OI:0,4. En la imagen de color (2A) se encuentra sospecha de DMAE tipo exudativo. La angiografía fluoresceínica (2B, 2C) confirma la existencia de neovascularización coroidea. La tomografía óptica de coherencia (OCT) (2D) demuestra el engrosamiento de la retina a ese nivel. En Enero de 2007 tras una inyección intravítrea de Lucentis® la agudeza visual ha mejorado a 0,62 disminuyendo el espesor de la retina (2E). En Febrero de 2007 tras dos inyecciones la visión es de 0,62 con menor espesor central de la retina (2F). En Marzo de 2007 después de tres inyecciones en fondo de ojo no se ven signos de DMAE (2G) y en la angiografía la neovascularización ha desaparecido (2H, 2I). En la OCT la retina tiene un espesor normal (2J). La visión ha mejorado a 0,8.

En Octubre de 2002 se hicieron públicos los estudios aleatorizados de fase Ib/II, sobre 64 pacientes con forma húmeda de DMAE de tipo mínimamente clásico y predominantemente clásico

(distintos tipos en la clasificación de la neovascularización), incluyéndose pacientes que habían recibido previamente tratamiento mediante TFD. Los pacientes recibieron una inyección intravítrea cada 4 semanas hasta un total de 4 inyecciones, en concentraciones de 300 y 500 microgramos. El 94% de los pacientes tratados experimentaron una estabilización o mejoría respecto a la agudeza visual inicial. Los pacientes tratados con Lucentis® tuvieron una mejoría promedio de 9 letras, frente a una pérdida promedio de 4,9 letras en el grupo de pacientes control al cabo de 98 días desde el inicio del tratamiento. Los efectos adversos observados consistieron en una moderada inflamación ocular reversible. Sobre estos datos, Genentech comenzó en Marzo de 2003 un ensayo en fase III en pacientes con formas oculares puras y mínimamente clásicas, y en Junio de 2003 con formas predominantemente clásicas.

Los estudios principales de Fase III con Lucentis® con doble enmascaramiento, aleatorizados y controlados han sido MARINA y ANCHOR. En el estudio MARINA (17) se incluyeron 716 pacientes con DMAE exudativa mínimamente clásica u oculta a los que se trató con una inyección mensual de 0,3 mg, 0,5 mg de Lucentis® o inyección simulada cada 4 semanas durante 2 años. En el estudio ANCHOR (18) se incluyeron 423 pacientes con DMAE exudativa predominantemente clásica a los que se trató con una inyección mensual de 0,3 mg o 0,5 mg de Lucentis® con TFD simulada cada 3 meses frente a inyección simulada cada 4 semanas con TFD cada 3 meses, seguidos durante 2 años.

En ambos casos se valoraron los mismos parámetros, encontrando en el estudio MARINA que a los 2 años los pacientes tratados ganan una media de 6,6 y 5,4 letras respectivamente (0,5 y 0,3 mg) frente a una pérdida media de 14,9 letras en el placebo y en el caso del estudio Anchor ganan 11,3 y 8,5 letras (0,5 y 0,3mg) frente a una pérdida de 9,5 letras en el grupo de TFD. En ambos casos la diferencia es significativa ($p < 0,001$), pero lo importante es que por primera vez se consiguen mejorías en la agudeza visual en el tratamiento de esta enfermedad (17,18) con tratamiento antiangiogénico. En MARINA y ANCHOR más del 90% de los pacientes tratados mantienen su visión a los dos años en los grupos tratados frente al 60% de los controles. En cuanto a los acontecimientos adversos oculares a los 12 meses en los grupos tratados al igual que en los otros estudios fueron muy poco frecuentes. Desde el punto de vista general se presentaron 5 y 3 acontecimientos adversos graves en los grupos tratados (0,5 y 0,3 mg) frente a 2 en el grupo control en el estudio MARINA; y 3 y 2 respec-

tivamente en los tratados en el ANCHOR frente a 0 en el control. En ambos estudios no hubo diferencias en accidentes cardiovasculares, pero sí una mayor tendencia a hemorragias no oculares (17,18).

Se diseñó otro estudio (PIER) para reducir el número de inyecciones tratándose en los 3 primeros meses con 3 inyecciones y a continuación una inyección cada 3 meses. Sin embargo, los resultados visuales fueron peores que en MARINA y ANCHOR consiguiendo en el grupo tratado con 0,5 mg, -0,2 letras de media a los 12 meses frente a -16,3 en el grupo placebo (20). Existen otros ensayos en realización buscando mejorar la posología, así como otras indicaciones. En este momento en España esta comercializada la dosis de Lucentis® 0,5 mg para inyección intravítrea.

Avastin®

El bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc USA) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al VEGF que se une a todas las isoformas biológicamente activas del VEGF como lo hace Lucentis®, de hecho ambos anticuerpos, con características de unión parecidas tienen una línea molecular común, ya que son proteínas genéticamente modificadas que provienen de un mismo anticuerpo murino monoclonal frente al VEGF. Mientras que el ranibizumab es un fragmento (Fab), el bevacizumab es un anticuerpo completo (full-length). Avastin® está aprobado por la FDA para el tratamiento intravenoso de las metástasis del cáncer colorectal (19).

En un primer momento se empleó por vía sistémica para el tratamiento de la DMAE exudativa (SANA study). En estos primeros 9 pacientes la visión mejoró con 2 ó 3 dosis (5 mg/Kg), con elevaciones moderadas de la presión arterial como acontecimiento adverso. En una segunda serie de pacientes se repitió el mismo resultado, sin embargo esta dosis puede implicar un aumento en el riesgo de accidentes tromboembólicos. Por ello, se pensó en la posibilidad de inyectarlo intraocularmente (intravítreo). Su larga estructura molecular hacía sospechar una baja penetración a través de la retina, pero en el caso de DMAE exudativa probablemente penetrase más, unido al hecho de no conocer exactamente cuánto tiene que penetrar para ser eficaz. Bajo esta premisa se publican resultados a corto plazo de eficacia y seguridad en 53 ojos de 50 pacientes con DMAE exudativa en los que el Avastin® se empleó fuera de indicación para el tratamiento de la DMAE exudativa como tratamiento primario o en aquellos pacientes con fracaso de tratamientos previos (19). Se inyectó en el vítreo 1,25 mg de bevacizumab cada 4 semanas con aguja de 30-g. El medicamento se preparó extrayéndolo

lo directamente del vial comercial de 100 mg (25 mg/ml), lo que supone 1,25 mg/0,05 ml (19).

En estos pacientes con una media de 2,3 inyecciones (máximo de 4) no se encontró ningún acontecimiento adverso ni ocular ni general, consiguiendo una mejoría de la agudeza visual media de los pacientes a la semana, manteniéndose a los 3 meses (de 20/160 a 20/125). El espesor retiniano disminuyó de manera significativa (de 351 micras frente a 261) al igual que el cambio de la visión de la situación basal a los 3 meses de seguimiento (19).

En la discusión de los resultados los autores comparan los posibles beneficios de este tratamiento como son el bajo coste, la mayor vida media en el vítreo que puede implicar menor número de inyecciones y la existencia de dos zonas de unión con el VEGF (frente a una del ranibizumab). Hasta el momento actual no se ha realizado ningún estudio comparativo frente al ranibizumab, ni se han llevado a cabo ensayos clínicos con esta sustancia. Los posibles inconvenientes serían el mayor peso molecular (149 kD frente a 48 kD), la presencia de una fracción proinflamatoria (Fc) y una posible mayor vida media en suero. Debemos recordar la existencia de hipertensión y de aumento del riesgo de accidentes tromboembólicos como acontecimientos adversos al uso de esta sustancia. En la serie publicada no se encontraron estos acontecimientos pero debido a lo corto del seguimiento y al bajo número de pacientes, la posibilidad de detectar estas complicaciones era del 53% y 22% respectivamente. Tampoco se conoce la dosis óptima ya que no se han realizado estudios de dosis respuesta, sin embargo la dosis elegida (1,25 mg) se ha basado en que el bevacizumab tiene un peso molecular 3 veces al ranibizumab, el cual ha demostrado eficacia al 0,3 y 0,5 mg y la dosis en un volumen de 0,05 ml para uso intravítreo es asequible. 1,25 mg de bevacizumab equivaldrían a 0,4 mg de ranibizumab (19). A pesar de las importantes limitaciones del estudio publicado, los autores recomiendan su uso en el tratamiento de pacientes con pérdida de visión debido a DMAE exudativa, explicando a los pacientes sus riesgos y beneficios y detallando que es un medicamento fuera de indicación (off-label, 19).

Tras este artículo se ha producido la publicación de una larga serie de artículos (219 artículos en PubMed con "intravitreal bevacizumab", Septiembre 2007) sobre el empleo de bevacizumab intravítreo en patología del segmento posterior, no sólo en DMAE exudativa, con resultados similares. Debemos recordar que su uso no está autorizado en este momento aunque existen países en la EU en los que se está valorando su uso.

Se ensayaron otros fármacos con función antiangiogénica y un posible uso para el tratamiento de la DMAE exudativa como el retane y la esqualamina pero no han llegado a ser empleados desde el punto de vista clínico.

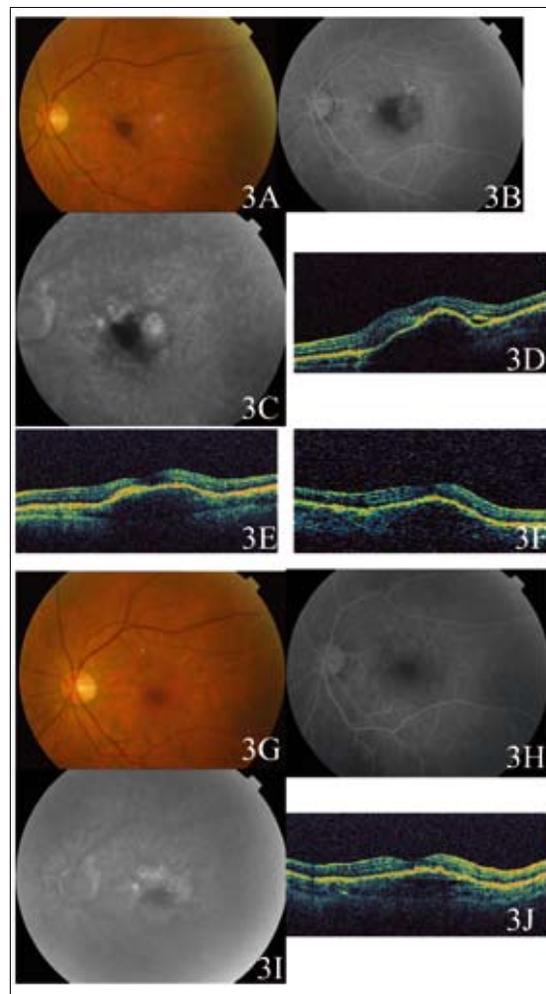


Figura 3. Caso Avastin: Paciente de sexo femenino de 70 años con antecedente de DMAE exudativa en OD ya tratada, acude con pérdida de visión en OI y metamorfopsia. La visión es de OD: 0,2 y OI: 0,25. La imagen de color de fondo de ojo es sospechosa de DMAE exudativa con hemorragia subretiniana (3A), confirmándose en la angiografía la neovascularización coroidea (3B, 3C). La OCT demuestra el engrosamiento central con fluido en capas profundas de retina (3D). Tras una inyección intravítreo de Avastin® el espesor de la retina disminuye (3E) y el fluido de la retina ha desaparecido. Tras 2 inyecciones la OCT sigue evidenciando disminución de espesor con visión de 0,8 (3F). A los 3 meses después de 3 inyecciones la agudeza visual es de 1,0; ha desaparecido la hemorragia de la retina (3G), en la angiografía la neovascularización esta inactiva (3H, 3I) y la retina es de espesor normal (3J).

Retaane®.

El Retaane® (acetato de anecortave), es un esteroide angiostático. La principal ventaja de los corticoides antiangiogénicos frente a las moléculas inhibitoras del VEGF, radica en la supresión más completa de los factores de la angiogénesis que no son bloqueados por aquéllas, como el factor de crecimiento básico del fibroblasto. Los corticoides angiostáticos son capaces de bloquear las señales de múltiples factores de crecimiento por su acción sobre las vías finales de acción de la angiogénesis, de forma independiente de los estímulos angiogénicos iniciales (14).

Retaane® es el único fármaco antiangiogénico en el tratamiento de la DMAE que se administra por vía yuxtaescleral posterior. El procedimiento de administración consiste en que el fármaco difunda a través de la esclera y de la coroides hacia la mácula durante un periodo de 6 meses, de este modo se evita el riesgo de infección intraocular y de desprendimiento de retina, que son los efectos adversos graves más frecuentes asociados a la inyección frecuente de fármacos en el ojo. Retaane® depot requiere una menor frecuencia de inyección (una vez cada seis meses) en comparación con otros inhibidores de la angiogénesis, que precisan inyectarse de 9 a 12 veces al año (14).

Escualamina.

La escualamina es un aminosterol aislado inicialmente de los tejidos obtenidos de tiburón con propiedades antiangiogénicas y baja toxicidad sistémica (14). Esta sustancia ha demostrado su capacidad antiangiogénica en un modelo de retinopatía de la prematuridad en ratones, en los que la administración de 40 mg/Kg vía intraperitoneal es capaz de inhibir la neovascularización retiniana.

Se ha publicado su capacidad para reducir parcialmente el desarrollo de MNV corioidea inducida en un modelo experimental en la rata (14). También ha sido capaz esta sustancia de inhibir el crecimiento de tumores o la angiogénesis tumoral en múltiples modelos experimentales de cáncer en animales (14). Parece ser que uno de sus mecanismos de acción es inhibir el crecimiento de las células endoteliales (14).

Futuros fármacos antiangiogénicos en estudio.

Existen otras posibilidades de obtener un bloqueo de la angiogénesis a través del bloqueo del VEGF, como es el empleo de un nuevo método de silenciar post-transcripcionalmente la expresión de los genes, denominado interferencia del ARN.

La interferencia del ARN es un mecanismo celular que silencia la expresión de una proteína de una manera específica y potente utilizando molé-

culas de ARN dirigidas hacia un ARN mensajero particular. El ARN de interferencia es un proceso intracelular natural en el que una molécula de ARN corto de interferencia se une a un complejo conocido como RISC (complejo silenciador inducido por ARN). El complejo activo es guiado hacia la secuencia complementarias de ARNm diana. El RISC provoca la fragmentación del ARNm diana y este es incapaz de realizar el proceso de transcripción.

El uso intravítreo de inyecciones de interferencia del ARN del VEGF, denominado Cand5, es capaz de inhibir el crecimiento y la permeabilidad de la neovascularización corioidea inducida por láser en un modelo experimental en el mono. Esta nueva modalidad terapéutica abre una nueva puerta para el tratamiento de la DMAE exudativa empleando sustancias con capacidad antiangiogénica, sin toxicidad y al parecer con mayor duración que las otras moléculas disponibles en la actualidad. En este momento se están realizando estudios de Fase III para el tratamiento de la DMAE exudativa con bevasiranib sódico.

Otra opción terapéutica en estudio es el bloqueo de los receptores celulares para el VEGF tirosinasa 2.

Riesgo cardio-vascular de la terapia antiangiogénica.

La terapia antiangiogénica no sólo tendría, desde un punto de vista teórico, la capacidad de parar y revertir el crecimiento de las neovasos corioides, sino también evitar las recurrencias y prevenir el desarrollo de nuevos neovasos. Sin embargo, tenemos que conocer algunos aspectos de esta terapia antiangiogénica. Tanto el aptámero como el anticuerpo son detectados en sangre de los pacientes y no debemos olvidar que son sustancias muy potentes. El aptámero a concentraciones de 0,16 a 1,3 nanomolar bloquea el 50% de la proliferación celular inducida por el VEGF; su absorción en la sangre es de 0,5-31 nanomolar tras la inyección vítrea, por lo tanto la sustancia se absorbe sin degradar y podría, al menos teóricamente, inhibir el VEGF a nivel sistémico. El anticuerpo es detectado en la sangre del mono a concentraciones de 0,6 nanomolar tras la inyección intravítrea de 500 µg.

Los efectos de VEGF son variables según el tejido en cuestión. Por ejemplo, tras una isquemia miocárdica, la angiogénesis cardiaca puede ser una respuesta fisiológica que salve la vida del paciente. Incluso la inhibición del efector vasodilatador del VEGF a nivel coronario puede desencadenar una isquemia miocárdica en un paciente con enfermedad coronaria silente (14).

En estos pacientes candidatos a tratamiento antiangiogénico el riesgo cardiovascular debe ser evaluado cuidadosamente

Otro factor que debemos considerar es que en pacientes con DMAE, pacientes de edad avanzada, el riesgo cardiovascular es mayor. Además, frecuentemente existe en esta población una mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, frente a pacientes de la misma edad sin DMAE (21,22). Por lo tanto, en estos pacientes candidatos a tratamiento antiangiogénico el riesgo cardiovascular debe ser evaluado cuidadosamente.

Resumen.

En este momento existen en España dos fármacos antiangiogénicos aprobados para uso intraocular (inyección intravítrea) indicados en el tratamiento de todos los tipos de DMAE exudativa. Existe un tercero sin indicación para uso intraocular (Avastin®). La posología es de inyección intravítrea cada 4 semanas para Lucentis® y Avastin®, y de 6 semanas para Macugen®. Los resultados obtenidos con cada uno han sido ampliamente expuestos anteriormente.

La vía de administración (inyección intravítrea) no es buena ya que tiene riesgos específicos del procedimiento, además debe ser realizada por un oftalmólogo con experiencia. Otro inconveniente es el número de inyecciones necesarias, ya que tras un inicio de tres inyecciones consecutivas, que parece ser la pauta más aceptada, debemos establecer un seguimiento cuidadoso por la tendencia a la recidiva del problema que obliga a nuevas inyecciones a lo largo de la vida del paciente. Esta situación crea una gran presión sobre el paciente y una gran sobrecarga de las consultas.

Debemos tener presente el riesgo cardiovascular aumentado en los sujetos de este grupo de edad y con DMAE.

Existen estudios en realización con nuevos productos para intentar mejorar estos inconvenientes de los fármacos actualmente en uso para tratar esta patología.

Bibliografía

1. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin (one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 1). *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-1345.
2. Bressler NM. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:198-207.
3. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin Therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report no. 5. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1307-1314.
4. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin Therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report no. 7. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1283-1285.
5. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK. The cost-effectiveness of Photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2001;108:2051-2059.
6. Brown GC, Brown MM, Bampantella J, Bauchamp GR. The cost-utility of photodynamic therapy in eyes with neovascular macular degeneration—a value-based reappraisal with 5-year data. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:679-687.
7. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2003;110:1517-1525.
8. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2005;112:301-304.
9. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:344-347.
10. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:14-22.
11. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate combination therapy for occult choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:638-645.
12. Ruiz-Moreno JM, Montero J, Barile S, Zarbin M. Photodynamic therapy and high doses intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: One year outcome. *Retina.* 2006;26:602-612.
13. Ruiz-Moreno JM, Montero J, Zarbin M. Photodynamic therapy and high doses intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: two-year outcome. *Retina.* 2007;27:458-461.
14. JM Ruiz Moreno, J Montero. Fármacos antiangiogénicos en la patología del segmento posterior. En: Domínguez A, Gómez-Ulla F, Ruiz Moreno JM, Benítez del Castillo JM, Abecia E. Antiinflamatorios y antiangiogénicos intraoculares. Ed S.E.O. Madrid 2004, pp 93-111.
15. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer D, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-2816.
16. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib Sodium, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Safety Results of the Two Prospective, Multicenter, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology.* 2006;113:992-1001.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
18. Brown DM, Kaiser PK, Michels ; et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
19. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
20. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006;19:361-72.
21. Duan Y, Mo J, Klein R, et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology* 2007;114:732-7.
22. Couper D, Lai H, Hubbard LD, Sharrett AR. Age-related Macular degeneration and risk for stroke. *Ann Intern Med* 2006;145:98-107.

Riesgo cardiovascular asociado a anti-inflamatorios no esteroideos

Francisco J. de Abajo y Miguel A. Maciá

RESUMEN

En los últimos años, los riesgos cardiovasculares se han venido a sumar a los riesgos conocidos de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). La diferente funcionalidad de las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), permitió concebir y desarrollar medicamentos con una actuación selectiva. Sin, embargo, los efectos sobre la COX-2 pueden también ser en buena parte responsables de sus efectos pro-trombóticos. La evidencia procedente de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos indica que los coxibs aumentan hasta el doble el riesgo de infarto agudo de miocardio respecto a placebo. Los AINE tradicionales a dosis elevadas (equivalentes a 150 mg al día de diclofenaco o de 2400 mg al día de ibuprofeno) podrían incrementar el riesgo en niveles similares al promedio de los coxibs. A dosis más bajas, que son las que normalmente se utilizan, ibuprofeno no parece presentar un riesgo cardiovascular relevante. Naproxeno la dosis de 1 gramo al día se asocia a un riesgo inferior al de los coxibs. Aunque el incremento de riesgo relativo parece pequeño, el extenso uso de estos medicamentos y la elevada incidencia basal de las enfermedades cardiovasculares hacen que el número de pacientes potencialmente afectados pueda ser muy grande, convirtiéndolo en un problema relevante de salud pública.

1. Introducción

Los AINE son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en el mundo. En el año 2005, en España, había un total de 33 principios activos y 368 especialidades farmacéuticas. En dicho año, se utilizaron con cargo al Sistema Nacional de Salud 47 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (figura 1). En términos de prevalencia, este uso sería equivalente a si 5 habitantes de cada 100 (incluidos los niños) toma-

ran diariamente un AINE. Ello sin contar el uso de AINE sin receta.

La utilidad de los AINE para el tratamiento del dolor, de la inflamación y, algunos de ellos también, para el control de la fiebre, está fuera de toda duda, lo cual no quiere decir que el uso que se hace de los mismos sea totalmente correcto. Resulta paradigmático que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios tuviera que restringir el uso de ketorolaco al ámbito hospitalario a la luz de los datos que indicaban que en España, a diferencia de otros países de nuestro entorno, este principio activo se utilizaba mayoritariamente fuera del hospital y mayoritariamente fuera de la única indicación que tenía autorizada (el dolor post-operatorio)¹. El uso correcto de los medicamentos es necesario siempre, pero de modo especial cuando los riesgos asociados son importantes.

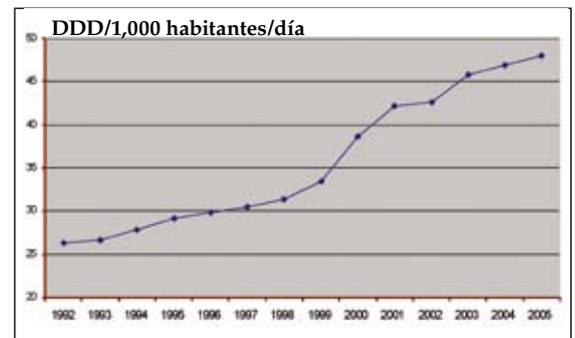


Figura 1. Evolución del uso de anti-inflamatorios no esteroideos en España, expresado en dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día. La tasa de crecimiento aumenta de forma importante a partir de 1999.

Desde hace años se sabe con bastante precisión que los riesgos más relevantes asociados al uso de los AINE son los que ocurren en el tu-

“La mayoría de los AINE no son capaces de inhibir *in vivo*, de forma consistente y duradera, la formación de tromboxano A₂; para ello haría falta la inhibición de la COX-1 plaquetar en más de un 90%, lo cual solo parecen conseguirlo el ácido acetil-salicílico y, en determinadas condiciones, el naproxeno y el flurbiprofeno.”

bo digestivo (hemorragia gastrointestinal alta y perforación), en el riñón (retención de líquidos y nefropatía), en la piel (síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica) y durante el tercer trimestre del embarazo (cierre prematuro del *ductus arteriosus*, alteración de la función plaquetar e inhibición del trabajo de parto). Algunos también se han asociado con riesgos importantes para el hígado (hepatitis aguda y hepatitis fulminante), siendo muy dudoso que pueda considerarse como un efecto de clase. En general, todos estos riesgos, aunque graves, son infrecuentes. Por otra parte, para algunos de ellos como los digestivos se conocen factores de riesgo (edad, antecedentes, uso concomitante de otros AINE, antiagregantes plaquetares, anticoagulantes, corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) que permiten aplicar medidas efectivas de minimización de riesgos (menor dosis posible, menor duración posible, uso de inhibidores de la bomba de protones o misoprostol).

En los últimos años, los riesgos cardiovasculares se han venido a sumar a los antes enumerados. Aunque el incremento de riesgo relativo parece pequeño, el extenso uso de estos medicamentos y la elevada incidencia basal de las enfermedades cardiovasculares hacen que el número de pacientes potencialmente afectados pueda ser muy grande, convirtiendo este pequeño riesgo relativo en un importante problema de salud pública. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia disponible sobre el riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico (síndrome coronario agudo e ictus isquémico) y dar algunas recomendaciones útiles a los profesionales sanitarios. El incremento de riesgo de insuficiencia cardíaca y de hipertensión arterial no será abordado de forma específica.

2. Base biológica de la aterotrombosis asociada a los AINE

Desde los años setenta se sabe que los AINE deben sus efectos terapéuticos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Dicha síntesis se lleva a cabo por la prostaglandina G/H sintasa, coloquialmente denominada como ciclo-oxigenasa (COX). De esta enzima existen dos isoformas, la COX-1 que es constitutiva y está presente en multitud de tejidos regulando, entre otras funciones, la producción de prostaglandinas involucradas en la gastroprotección (prostaglandinas E_s) o en la agregación plaquetar (tromboxano A₂), y la isoforma COX-2 que es inducida en los lugares donde se produce inflamación por mediadores

de la inflamación como las citoquinas². Esta diferente funcionalidad de las dos isoformas permitió concebir primero, y desarrollar después, medicamentos que actuaran selectivamente sobre la COX-2 (tabla 1)³, lo que tendría como ventaja teórica un menor efecto sobre los mecanismos de protección gastrointestinal (menores efectos adversos a este nivel, por tanto), mientras que mantendría sus efectos terapéuticos frente a la inflamación y el dolor. En 1999 se autorizó la comercialización de rofecoxib y celecoxib, los primeros inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs), confirmándose mediante ensayos clínicos la ventaja teórica prevista a nivel gastrointestinal respecto a los AINE tradicionales.

Tabla 1. Selectividad bioquímica de diversos AINE tradicionales y coxibs* (tomado de Baigent y Patrono³).

Medicamento	Razón IC50 COX-1-COX-2§
Ibuprofeno	0,5
Naproxeno	0,7
6-MNA-#	1,5
Paracetamol	1,6
Indometacina	1,9
Meloxicam	18,0
Nimesulida	19,0
Diclofenaco	29,0
Celecoxib	30,0
Rofecoxib	267,0

* La actividad COX-1 se mide por la producción de tromboxano B₂ en plaquetas y la actividad COX-2 por la producción de PGE₂ en monocitos.

§ Concentración de AINE que produce una reducción del 50% de la actividad de la enzima. Una razón de 1 indicaría que el medicamento tiene la misma afinidad para ambas isoformas. Por debajo de 1 indicaría que tiene más afinidad por la COX-1 y por encima de 1 que su afinidad por la COX-2 es superior.

Metabolito activo de la nabumetona

En ese mismo año, McAdam y colaboradores⁴ publicaban en una importante revista norteamericana que celecoxib, a diferencia de ibuprofeno, no alteraba la síntesis de tromboxano A₂ ni, por tanto, la agregación plaquetar inducida por ácido araquidónico, en cambio reducía de igual o mayor modo la síntesis de prostaciclina (PGI₂). Se sugería entonces que la inhibición selectiva de la COX-2 podría dar lugar a un desequilibrio en la homeostasis de la agregación plaquetar regulada por estas dos prostaglandinas: el tromboxano A₂ sintetizado en la plaqueta y de acción vasoconstrictora y pro-agregante, y la prostaciclina, sintetizada en el endotelio y de acción vasodilatadora y antiagregante, lo cual podría aumentar el riesgo

“En octubre de 2004 se inició en la Unión Europea un proceso de arbitraje que concluyó en junio de 2005. Desde entonces todos los coxibs están contraindicados en pacientes con riesgo aterotrombótico.”

aterotrombótico (figura 2). Desgraciadamente, no tardó mucho tiempo en obtenerse la primera evidencia clínica (el ensayo clínico VIGOR) que desencadenó los episodios que se describen en el epígrafe siguiente.

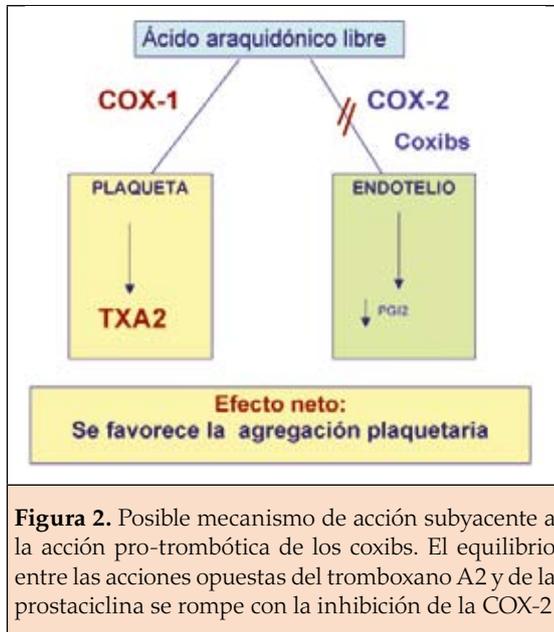


Figura 2. Posible mecanismo de acción subyacente a la acción pro-trombótica de los coxibs. El equilibrio entre las acciones opuestas del tromboxano A₂ y de la prostaciclina se rompe con la inhibición de la COX-2

Aunque la hipótesis que liga la inhibición selectiva de la COX-2 con un estado pro-trombótico, que favorecería el incremento de riesgo cardiovascular, es coherente, no parece universalmente aceptada. La mayoría de los AINE no son capaces de inhibir *in vivo*, de forma consistente y duradera, la formación de tromboxano A₂; para ello haría falta la inhibición de la COX-1 plaquetar en más de un 90%, lo cual solo parecen conseguirlo el ácido acetil-salicílico y, en determinadas condiciones, el naproxeno y el flurbiprofeno. En cambio, todos los AINE inhiben la COX-2 y, por tanto, son capaces de reducir la síntesis de la prostaciclina endotelial. Ello quiere decir que el desequilibrio a favor de la agregación plaquetar podría no ser exclusivo de los coxibs y, en consecuencia, que otros AINE (incluso los no selectivos) también incrementarían el riesgo trombótico. En definitiva, podría ser más relevante el grado de inhibición de la COX-2 que el grado de selectividad COX-2/COX-1 (García Rodríguez y Patrignani, comunicación personal). También se ha postulado que un incremento sostenido de la presión sanguínea inducido por los coxibs, y los AINE en general, podría ser un mecanismo biológicamente plausible para aumentar a largo plazo el riesgo cardiovascular.

3. Apuntes sobre la historia de los riesgos cardiovasculares de los AINE

En el año 2000, a los pocos meses de la autorización de comercialización de los primeros coxibs, se conocieron los resultados del ensayo clínico

co VIGOR⁵. En él se demostraba con claridad los beneficios gastrointestinales de rofecoxib (incluso a dosis de 50 mg, 2 veces la terapéutica) respecto a naproxeno (Riesgo Relativo (RR) de úlcera y complicaciones de 0,45; Intervalo de confianza del 95%: 0,32-0,63), lo cual confirmaba clínicamente las expectativas depositadas en los coxibs, a pesar de la controversia⁶ suscitada en torno a este tema por los resultados del CLASS⁷ con celecoxib. Pero el VIGOR fue más importante por un resultado aparentemente menor: se observaba un aumento “inesperado” de la incidencia de acontecimientos tromboembólicos (RR= 2,4; 1,4-4,1) y, en particular, de infarto agudo de miocardio (RR= 5,0; 1,7-20,1) (figura 3).

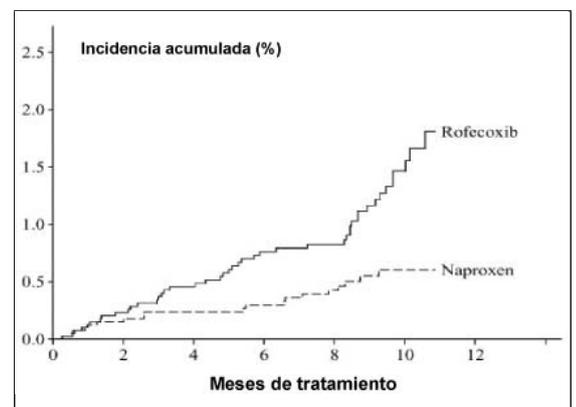


Figura 3. Curvas de supervivencia en el ensayo clínico VIGOR para los acontecimientos cardiovasculares de tipo trombótico grave. Las curvas comienzan a separarse a partir del segundo mes. (Tomado de http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S3_03_Oneil.ppt)

El resultado cardiovascular adverso del VIGOR fue interpretado por la compañía farmacéutica, y por algunos investigadores, como un efecto protector de naproxeno (de hecho se publicó como un RR de naproxeno respecto a rofecoxib de 0,2; 0,1-0,6), lo cual vino a sustentarse más tarde por un meta-análisis de la compañía en el que los resultados eran diferentes en función de que el comparador fuera naproxeno u otro AINE (rofecoxib vs. naproxeno: RR= 1,74; 1,02-2,95; rofecoxib vs. otros AINE: 0,54; 0,25-1,17)⁸ y por tres estudios observacionales (dos de ellos financiados por la compañía titular del rofecoxib) que se publicaron en el mismo número del *Archives of Internal Medicine*^{9 10 11}, junto con un editorial¹² que, aseguraba, confirmaban la hipótesis protectora de naproxeno. El problema, no obstante, es que con independencia de que naproxeno pudiera tener un cierto efecto cardioprotector, era biológicamente improbable que explicara totalmente el resultado del VIGOR, dado que habría que asumir que naproxeno tenía un efecto cardioprotector superior al del áci-

Tabla 2. Incidencia de acontecimientos trombóticos en el ensayo clínico APPROVe (tomado de Bresalier et al¹⁸).

Acontecimiento Cardiovascular	Rofecoxib (N=1.287) (Incidencia por 100 años-p)	Placebo (N=1.299) (Incidencia por 100 años-p)	RR (IC 95%)
Acontecimientos cardiacos	46 (1,50)	26 (0,78)	2,8 (1,4-5,5)
Infarto	23	12	
Muerte súbita	3	1	
Angina inestable	7	4	
Accidentes cerebrovasculares	15 (0,49)	7 (0,21)	2,3 (0,9-6,7)

“En estos pocos años que van desde la publicación del VIGOR hasta la actualidad se han publicado 11 ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo, más de 30 estudios epidemiológicos y diversos meta-análisis, tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales, una actividad científica sin precedentes en toda la historia de la farmacoepidemiología”

do acetil-salicílico. En agosto de 2001 se introducía en la ficha técnica de rofecoxib los resultados del VIGOR, informando así oficialmente sobre los posibles riesgos cardiovasculares¹³.

En 2002, Ray et al¹⁴ publicaban el primer estudio observacional que sugería un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio asociado a dosis altas de rofecoxib (>25 mg) (RR= 1,9; 1,1-3,4), no encontrándose un incremento de riesgo con celecoxib ni con los antiinflamatorios tradicionales. Poco tiempo antes, en España se había introducido el visado de inspección para los coxibs lo que limitó considerablemente su prescripción (figura 4).



Figura 4. Evolución del uso de coxibs en España y efecto de las medidas administrativas. Antes de la aplicación del visado los coxibs suponían el 16% del uso total de AINE y el 41% del gasto. Después del visado las cifras fueron del 6% y 18%, respectivamente.

En el año 2004 se precipitaron los acontecimientos. Dos nuevos estudios observacionales^{15, 16} sugerían un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio con rofecoxib a dosis altas (>25 mg). El 30 de septiembre la compañía titular de rofecoxib anunciaba la retirada del medicamento¹⁷, al tiempo que se daban a conocer los resultados del ensayo clínico APPROVe¹⁸, realizado para probar la eficacia de rofecoxib en la prevención de la recurrencia de pólipos intestinales. Este ensayo no admitía ya dudas en la interpretación: rofecoxib a dosis de 25 mg, en comparación con placebo, aumentaba el

riesgo de acontecimientos cardiacos graves (RR= 2,8; 1,4-5,5) y de accidente cerebrovascular (RR = 2,2; 0,9-6,7) (tabla 2). El 15 de octubre se informó que parecoxib/valdecoxib en pacientes que habían sido sometidos a una intervención de derivación aorto-coronaria aumentaba el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves respecto a placebo (RR= 1,9; 1,1-3,2)¹⁹. El 17 de diciembre de ese mismo año, se dieron a conocer los resultados del ensayo clínico APC²⁰ en el que se demostraba que también celecoxib aumentaba el riesgo cardiovascular de forma dosis-dependiente en comparación con placebo (200 mg dos veces al día: RR= 2,6; 1,1-6,1; 400 mg dos veces al día: RR= 3,4; 1,5-7,9). Al día siguiente se anunciaba la suspensión del ensayo clínico ADAPT en el que se comparaba celecoxib con naproxeno y con placebo para conocer la eficacia de estos medicamentos en la prevención primaria de la enfermedad de Alzheimer. Curiosamente, en este ensayo celecoxib (a dosis de 200 mg 2 veces al día) no se asociaba a un incremento de riesgo comparado con placebo (RR=1,10; 0,67-1,79) mientras que, para complicar aún más las cosas, con naproxeno (utilizado a dosis bajas de 220 mg dos veces al día) se apreciaba un incremento significativo (RR= 1,63; 1,04-2,55)²¹. También se suspendió el ensayo clínico PreSAP realizado con celecoxib 400 mg al día para la prevención de pólipos colorrectales. En el momento de la suspensión, celecoxib se asociaba a un incremento no significativo del RR de acontecimientos cardiovasculares graves (RR= 1,30; 0,65-2,62)²².

En octubre de 2004 se inició en la Unión Europea un proceso de arbitraje que concluyó en junio de 2005²³. Desde entonces todos los coxibs están contraindicados en pacientes con riesgo aterotrombótico. Adicionalmente, se solicitó a la compañía titular la retirada de valdecoxib por un incremento de riesgo de reacciones dermatológicas graves. De los tres coxibs supervivientes, celecoxib es el que ha salido más airoso. Lumiracoxib, después de presentar en el ensayo TARGET²⁴ unos resultados de complicaciones gastrointestinales excelentes (tal vez los mejores de todos los coxibs) y no mostrarse diferente a ibuprofeno a dosis altas

“Los resultados más consistentes entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales son los de rofecoxib y diclofenaco, en el sentido de demostrar un incremento significativo de riesgo y de naproxeno en el sentido no demostrar un incremento de riesgo.”

en el riesgo cardiovascular (aunque sí había un incremento no significativo respecto a naproxeno), está en una fase crítica de revisión de su seguridad debido a su asociación con hepatitis fulminante, en particular a dosis altas. De hecho su autorización fue rechazada por la FDA y en algunos países se ha retirado del mercado (Australia²⁵, Canadá²⁶). Finalmente, para etoricoxib se ha iniciado un nuevo proceso de arbitraje en la Unión Europea²⁷, a pesar de que en el programa de ensayos MEDAL no mostrara un mayor riesgo cardiovascular que diclofenaco²⁸. Pero tampoco mostraba una reducción relevante en las complicaciones gastrointestinales²⁹ y parecía aumentar el riesgo de hipertensión y edema²⁸.

Junto a estas vicisitudes de los coxibs, empezó a crecer la evidencia epidemiológica que sugería que los AINE tradicionales, o al menos algunos de ellos en ciertas condiciones, podrían asociarse también a un incremento del riesgo cardiovascular. Esto hizo que tanto la FDA como las agencias europeas, aunque con importantes diferencias, asumieran esta posibilidad y exigieran que se trasladase a las fichas técnicas de todos los AINE (nota informativa de la AEMPS³⁰).

4. Evidencia farmacoepidemiológica disponible

En estos pocos años que van desde la publicación del VIGOR hasta la actualidad se han publicado 11 ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo, más de 30 estudios epidemiológicos y diversos meta-análisis, tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales, una actividad científica sin precedentes en toda la historia de la farmacoepidemiología, que es imposible describir en estas breves páginas, pero de la que vamos a intentar extraer su esencia.

4.1. Ensayos clínicos

En la tabla 3³¹ se describe n los elementos fundamentales de los ensayos clínicos controlados a largo plazo (> 9 meses) que han proporcionado información sobre el riesgo cardiovascular de los coxibs, e indirectamente de los AINE tradicionales. Como es fácil comprender no hay ensayos clínicos a largo plazo que comparen el riesgo de los AINE tradicionales con placebo.

En 2006, Kearney et al³² publicaron un meta-análisis basado en 138 ensayos clínicos aleatorizados, si bien el mayor peso lo tenían los ensayos a largo plazo antes mencionados. En total se incluyó información procedente de 145.373 pacientes asignados a un coxib, a un AINE tradicional (fundamentalmente naproxeno 500 mg dos veces al día, ibuprofeno 800 mg tres veces al día y

diclofenaco 75 mg dos veces al día) o a placebo. En el análisis principal se observó un incremento del 42% (RR=1,42; 1,13-1,78) del riesgo de acontecimientos vasculares graves en el grupo de coxibs comparado con placebo. Este resultado estaba muy influido por el incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio (RR=1,86; 1,33-2,59). En términos absolutos, este dato se traducía en un promedio de 3 casos (IC 95%: 1 a 4) de infarto agudo de miocardio atribuibles a los coxibs por cada 1.000 tratados con ellos durante un año. El riesgo de ictus, en cambio, no parecía incrementarse (RR=1,02; 0,71-1,47).

En la comparación con los AINE tradicionales, los coxibs presentaban un incremento moderado del riesgo (RR= 1,16; 0,97-1,38), en gran medida explicado por los ensayos clínicos en los que el comparador fue naproxeno (RR= 1,57; 1,21-2,03). De nuevo, el mayor incremento de riesgo se encontró con el infarto agudo de miocardio, no observándose un incremento de riesgo para el ictus. Por tanto, de este meta-análisis se deduce indirectamente que tanto ibuprofeno como diclofenaco, ambos a dosis altas, se asocian a un incremento de riesgo cardiovascular similar al promedio de los coxibs. Naproxeno, en cambio, a dosis de 500 mg dos veces al día tendría un efecto menor que los coxibs, no pudiéndose afirmar o negar que fuese cardioprotector.

En el programa de estudios MEDAL, no incluido en el meta-análisis anterior se observó que etoricoxib presentaba un riesgo de acontecimientos trombóticos equivalente al de diclofenaco (RR= 0,95; 0,81-1,11).

4.2. Estudios observacionales

A la hora de escribir estas páginas los autores tenían conocimiento de 32 estudios observacionales en los que se trató de estimar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (fundamentalmente infarto) entre los diferentes AINE (selectivos de la COX-2 y no selectivos), en su mayoría comparados con el no uso de estos medicamentos. Los resultados de la mayor parte de estos estudios fueron recogidos en la síntesis realizada respectivamente por Hernández-Díaz et al³³ y por McGettigan y Henry³⁴ publicados ambos en 2006. La gran mayoría de los estudios se realizaron con diversas bases de datos automatizadas tanto de Norteamérica como en Europa e incluyen diferentes periodos de estudio. Los resultados de ambos meta-análisis son muy parecidos. Los dos estiman un incremento significativo de riesgo para rofecoxib (RR en torno a 1,3), mientras que no se detecta un incremento de riesgo para celecoxib. Para el conjunto de los AINE tradicionales se estima un incremento ape-

Tabla 3. Ensayos clínicos a largo plazo (≥ 9 meses) sobre riesgo aterotrombótico de los coxibs en comparación con placebo o AINE tradicionales

Ensayo/ Coxib	Comparador	Pacientes	Duración	Objetivo	Resultados principales
VIGOR ⁵ Rofecoxib 50 mg	Naproxeno 500 mg x2	8000 pacientes con Artritis Reumatoide	9 meses	Seguridad GI	RR naprox vs rofecoxib = 0,2 (0,1-0,7)
VICTOR ³¹ Rofecoxib	Placebo	7000 pacientes con carcinoma colorrectal	2-5 años (mediana: 33 meses)	Recurrencia pólipos colorectales	Suspendido prematuramente tras la retirada de rofecoxib RR (a 14 días) = 2,66 (1,03-6,86)
CLASS ⁷ Celecoxib 400 mg x2	Diclofenac 75 mg x2 Ibuprofeno 800 mg x3	8059 con Artrosis o artritis reumatoide	15 meses (mediana 6-9 meses)	Seguridad GI	Pacientes con eventos aterotrombóticos: celecoxib (1.3 %), diclofenaco (1.4 %), ibuprofeno (1.1 %) RR clx vs. AINE = 1,1 (0,7-1,6)
APPROVe ¹⁸ Rofecoxib 25 mg	Placebo	2586 pacientes con historia de adenomas colorrectales	3 años (previsto)	Recurrencia pólipos adenomatosos colorrectales	Suspendido 2 meses antes de lo previsto Acontecimientos CV trombóticos RR = 1,92 (1,19-3,11) Hipertensión RR = 2.02 (1,71-2,38) Insuficiencia cardiaca RR = 4,61 (1,50-18,83)
APC ²⁰ Celecoxib 200 mg x2 Celecoxib 400 mg x2	Placebo	2035 pacientes con pólipos extirpados	3 años (previsto)	Recurrencia de pólipos adenomatosos colorrectales	Suspendido prematuramente Acontecimientos cardiovasculares RR 200 mg vs placebo = 2,3 (0,9-5,5) RR 400 mg vs placebo = 3,4 (1,4-7,8)
PreSAP ²² Celecoxib 400 mg (dosis única)	Placebo	1561 pacientes con adenomas extirpados	3 años (previsto)	Recurrencia de pólipos adenomatosos colorrectales	Suspendido prematuramente Acontecimientos cardiovasculares RR = 1,30 (0,65-2,62)
ADAPT ²¹ Celecoxib 200 mg x2	Naproxen 220 mg x2 Placebo x 2	2528 pacientes ≥ 70 años	19 meses (media)	Prevención aparición enfermedad de Alzheimer	Suspendido prematuramente por datos del APC. Acontecimientos cardiovasculares RR Cx vs placebo = 1,10 (0,67-1,79) RR Npx vs placebo = 1,63 (1,04-2,55)
TARGET ²⁴ Lumiracoxib 400 mg	Naproxeno 500 mg x2 Ibuprofeno 800 mg x3	18.325 pacientes con artrosis	12 meses	Seguridad GI	RR de infarto agudo de miocardio vs. Naproxeno: 1.77 (0,82-3,84) vs. Ibuprofeno: 0,66 (0,21-2,09) Los RR fueron menores en pacientes tratados con AAS
MEDAL ²⁸ (programa de 3 ensayos: MEDAL, EDGE, EDGE II) Etoricoxib 60 mg o 90mg	Diclofenac 150 mg al día (75 x 2 o 50 x3)	34.701 pacientes con artrosis o artritis Reumatoide	18 meses (media)	Eventos cardiovasculares de tipo trombótico	Acontecimientos trombóticos arteriales RR = 0,96 (0,81-1,13) También se detectó una mayor incidencia de retiradas por hipertensión y por edema

nas perceptible. Cuando se analizan los AINE por separado diclofenaco se revela con un incremento de riesgo similar a rofecoxib. Los resultados de naproxeno y de ibuprofeno indican que en las condiciones de uso habituales ninguno de los dos se asocia a un incremento relevante de riesgo. Debe tenerse en cuenta que ibuprofeno se suele utilizar a dosis inferiores a las de los ensayos clínicos (entre 1200 y 1800 mg al día), lo cual puede ayudar a

explicar las diferencias observadas entre éstos y los estudios observacionales.

Los resultados más consistentes entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales son los de rofecoxib y diclofenaco, en el sentido de demostrar un incremento significativo de riesgo y de naproxeno en el sentido de no demostrar un incremento de riesgo.

“La evidencia hasta ahora disponible indica que los coxibs aumentan hasta el doble el riesgo de infarto agudo de miocardio y en un 50 % el riesgo de muerte vascular respecto a placebo.”

Con celecoxib los resultados no son consistentes, pero debe recordarse que entre los propios ensayos clínicos los datos tampoco son coherentes para este medicamento: el ensayo APC demostró un incremento significativo de riesgo pero no se observó en el PreSAP, en el ADAPT ni en el CLASS. Tal vez la dosis utilizada, el comparador y el tipo de paciente que formó parte de los diferentes ensayos expliquen estas diferencias.

En un estudio reciente de Helin-Salmivaara et al³⁵, no incluido en los meta-análisis mencionados, el riesgo más alto se estimaba para etoricoxib (RR= 2,21; 1,18-4,14).

En dos estudios realizados para establecer la asociación de los AINE con ictus no se ha conseguido observar ninguna asociación significativa^{36, 37}.

4.3. Factores de riesgo

Aunque algunos ensayos clínicos y estudios observacionales indican que la dosis y la duración podrían estar asociados a un incremento de riesgo, en particular para rofecoxib, celecoxib y diclofenaco, los datos disponibles no permiten extraer esta conclusión con carácter general, aunque es razonable suponerlo. El efecto duración-dependiente que parecía tan claro en el ensayo APPROVe (a partir de los 18 meses) ha sido fuertemente cuestionado y no se puede concluir que no hubiese incremento de riesgo desde el inicio del tratamiento.^{38 39}

Tabla 4. Riesgo relativo de muerte por infarto agudo de miocardio en pacientes que han sufrido un infarto y utilizan un AINE (Tomado de Gislason et al⁴¹)

AINE	Número de muertes	RR (95%CI)
Rofecoxib ≤ 25 mg	106	2,49 (2,11-2,94)
Rofecoxib > 25 mg	46	5,26 (3,90-7,09)
Celecoxib ≤ 200 mg	112	1,92 (1,52-2,43)
Celecoxib >200 mg	54	4,69 (3,58-6,14)
Diclofenaco < 100 mg	28	0,89 (0,66-1,20)
Diclofenaco ≥ 100 mg	132	4,44 (3,79-5,19)
Ibuprofeno ≤ 1200 mg	47	0,75 (0,61-0,92)
Ibuprofeno > 1200 mg	219	2,20 (1,95-2,48)

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica podrían tener un mayor riesgo. En el mismo ensayo APPROVe, el riesgo relativo de rofecoxib era particularmente alto en el subgrupo de pacientes con historia de aterotrombosis sintomática (RR= 9,59; 1,36-416), comparado con los que carecían de este antecedente (RR=

1,58; 0,95-2,64). También los datos del ensayo clínico realizado por Nussmeier et al⁴⁰ en pacientes intervenidos de derivación aorto-coronaria lo sugiere fuertemente. En un estudio observacional, Gislason et al⁴¹ evaluaron el riesgo de muerte y de reinfarcto en usuarios de AINE que habían tenido un infarto previo y encontraron riesgos relativos más elevados que los encontrados en otros estudios en la población general, en especial a dosis altas (tabla 4).

4.4. Efecto de la combinación con ácido acetilsalicílico (AAS)

Si la inhibición sin oposición de la COX-2 aumenta el riesgo trombótico, sería lógico pensar que la administración concomitante de dosis bajas de AAS, que a dichas dosis actúa como un inhibidor selectivo de la COX-1, revirtiera dicho incremento de riesgo. Esta protección teórica del AAS, sin embargo, no se ha podido demostrar. En el ensayo clínico APPROVe, por ejemplo, el incremento de riesgo con rofecoxib respecto a placebo se observó tanto en los usuarios de AAS (RR= 2,04; 0,70-5,96) como en los no usuarios (RR= 1,93; 1,11-3,34). En el meta-análisis realizado por Kearney et al³² hubo un total de 84 ensayos clínicos controlados con placebo en que los que se permitió el uso de AAS y tenían datos disponibles. No se detectó heterogeneidad estadística entre los riesgos relativos asociados a coxibs cuando había exposición a AAS respecto a cuando no había exposición. Por el contrario, la administración concomitante de AAS parece anular en gran medida el beneficio gastrointestinal relativo asociado a los coxibs en comparación con los AINE tradicionales^{42,43}. En consecuencia, la combinación de un coxib con AAS a dosis bajas no parece que tenga un mejor perfil de riesgo (gastrointestinal ni cardiovascular) que la combinación AINE tradicional- AAS a dosis bajas.

Estudios experimentales han demostrado que ibuprofeno⁴⁴ puede bloquear la acción inhibidora de la síntesis de TXA₂ en la plaqueta del AAS y así reducir su acción antiagregante, siempre y cuando el ibuprofeno se administre antes que AAS (hasta 8 horas) o bien en la siguiente media hora tras la administración de AAS. Estos datos experimentales han encontrado apoyo en algún estudio epidemiológico⁴⁵, pero no en otros⁴⁶, siendo todavía materia de controversia. En cualquier caso, si un paciente está en tratamiento con ibuprofeno y está tomando AAS a dosis bajas para prevención cardiovascular, parece una recomendación sensata la separación suficiente de la toma del AINE anterior a la toma del AAS (más de 8 horas). Esta interacción no se ha observado con diclofenaco, con paracetamol ni con

los coxibs. Con naproxeno se ha observado una interacción *in vitro* que no parece tener reflejo *in vivo*, tal vez por la acción antiagregante del propio naproxeno⁴⁷.

4.5. Otros efectos cardiovasculares

Tanto los ensayos clínicos como los estudios observacionales han demostrado que los AINE en general, y los coxibs en particular, incrementan el riesgo de insuficiencia cardíaca y de hipertensión⁴⁸. La base biológica de este incremento de riesgo residiría en el papel que desempeñan las prostaglandinas en la regulación de la función renal. En personas normales estos medicamentos tienen poco efecto, pero en pacientes con insuficiencia cardíaca, nefropatía crónica, cirrosis hepática o situaciones de hipovolemia, la formación de prostaglandinas vasodilatadoras (PGE₂ y PGI₂), fundamentalmente a través de la COX-2, desempeña un papel crucial y el efecto de los AINE cobra una gran significación clínica. Entre los coxibs, tanto rofecoxib como etoricoxib parecen tener el peor perfil⁴⁹.

5. Conclusiones

La evidencia hasta ahora disponible indica que los coxibs aumentan hasta el doble el riesgo de infarto agudo de miocardio y en un 50 % el riesgo de muerte vascular respecto a placebo. En cambio, es dudoso si aumentan el riesgo de ictus, lo cual no tiene una explicación biológica clara. Los AINE tradicionales a dosis elevadas (equivalentes a 150 mg al día de diclofenaco o de 2400 mg al día de ibuprofeno) podrían incrementar el riesgo de infarto agudo de miocardio en niveles similares al promedio de los coxibs. A dosis más bajas, que son las que normalmente se utilizan, ibuprofeno no parece presentar un riesgo cardiovascular relevante. Naproxeno a dosis de 1 gramo al día (500 mg dos veces al día) se asocia a un riesgo inferior al de los coxibs siendo los datos compatibles con un pequeño efecto protector. A dosis inferiores, naproxeno podría incrementar el riesgo cardiovascular al carecer, a esas dosis, de una acción relevante sobre la COX-1 plaquetar. Del resto de los AINE hay poca información como para extraer conclusiones válidas, pero se puede operativamente concluir que todos los AINE compartirían en mayor o menor medida este problema (es importante retener que la falta de evidencia de riesgo no es una evidencia de la falta de riesgo). Diclofenaco es el AINE tradicional que hasta ahora ha demostrado tener el peor perfil cardiovascular.

El incremento de riesgo parece más relevante cuando hay una exposición continuada y prolongada, aunque podría haber un incremento de

riesgo desde el inicio del tratamiento, especialmente en pacientes con riesgo basal elevado.

No hay evidencia de que el AAS a dosis bajas reduzca el riesgo aterotrombótico de los coxibs o de los AINE tradicionales. Por otra parte, el beneficio gastrointestinal de los coxibs se reduce considerablemente cuando se administran con AAS. Ibuprofeno podría bloquear de forma reversible la acción antiagregante del AAS, por lo que, si es preciso el tratamiento concomitante, se aconseja un tiempo de separación suficiente entre las tomas.

Todos los AINE incrementan el riesgo de insuficiencia cardíaca y de hipertensión, especialmente en pacientes susceptibles. Los coxibs podrían tener un mayor riesgo que los AINE tradicionales, en particular rofecoxib y etoricoxib.

6. Recomendaciones

En general, se aconseja utilizar los AINE a la dosis más baja posible que consiga la respuesta y durante el tiempo más corto posible, y si es factible, de forma intermitente. Para dolores o procesos inflamatorios moderados ibuprofeno a dosis de 1.200-1.800 mg al día seguiría siendo una buena elección. Aceclofenaco ha demostrado un bajo riesgo gastrointestinal y sería junto a diclofenaco (a dosis de 100 mg o menos) una buena alternativa. En pacientes con riesgo gastrointestinal elevado (vgr. antecedentes de úlcera o hemorragia, edad elevada, uso concomitante con medicamentos que aumentan el riesgo) se recomienda administrar el AINE asociado a un inhibidor de la bomba de protones. Los coxibs serían una alternativa en estos pacientes, y especialmente cuando exista riesgo de sangrado intestinal bajo (complicación de los AINE que los inhibidores de la bomba de protones no previenen). En los pacientes con riesgo cardiovascular naproxeno a dosis de 500 mg dos veces al día puede ser una elección racional. Debe tenerse presente, no obstante, que naproxeno es de los AINE tradicionales que presentan un mayor riesgo gastrointestinal, por lo que si el paciente presenta algún factor de riesgo gastrointestinal convendría administrar un inhibidor de la bomba de protones. Si se considera indicada la administración de AAS a dosis bajas para prevenir el riesgo cardiovascular debe tenerse en cuenta el momento de la administración del AINE si el elegido es ibuprofeno. En la Unión Europea, los coxibs están contraindicados si los pacientes tienen factores de riesgo de aterotrombosis, una restricción prudente en su día, pero que ahora, teniendo en cuenta el conjunto de los datos de que se dispone, probablemente convendría revisar.

“Los AINE tradicionales a dosis elevadas (equivalentes a 150 mg al día de diclofenaco o de 2400 mg al día de ibuprofeno) podrían incrementar el riesgo de infarto agudo de miocardio en niveles similares al promedio de los coxibs.”

Bibliografía

1. Ketorolaco: Cambio a medicamento de uso hospitalario. Nota informativa 2007/02 de la AEMPS 08/02/07. http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02_NI_ketorolaco-web.htm
2. Morrow JD, Roberts LJ. Lipid-derivatives autocoids. En: Hardman JG, Limbird LE, eds, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th.- ed, McGraw-Hill, New York, 2001.
3. Baigent C, Patrono C. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease – a reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 12-20.
4. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2- Proc. Natl Acad Sci USA 1999; 96: 272-277.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8, 2 p following 1528.
6. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ*. 2002 324:1287-8.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284:1247-1.255.
8. Kostam MA, Weir MR, Recicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-2288.
9. Solomon D, Glynn R, Levin R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162:1099-104.
10. Douglas J, Watson; Thomas Rhodes; Bing Cai; Harry A. Guess. Lower Risk of Thromboembolic Cardiovascular Events With Naproxen Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arch Intern Med*; 2002; 162: 1105 - 1110.
11. Rahme E; Pilote L; LeLorier J. Association Between Naproxen Use and Protection Against Acute Myocardial Infarction *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111 - 1115.
12. Dalen JE. Selective COX-2 Inhibitors, NSAIDs, Aspirin, and Myocardial Infarction (Editorial). *Arch Intern Med*, May 2002; 162: 1091 - 1092.
13. Celecoxib y Rofecoxib. Nota del Comité de Seguridad de Medicamentos relativa a riesgos cardiovasculares. 04/09/01. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/coxibs.htm>
14. Ray W, Stein C, Hall K, Daugherty J, Griffin M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of serious coronary heart disease: an observational study. *Lancet* 2002; 359:118 -123.
15. Solomon D, Schneeweiss S, Glynn R, Kiyota Y, Levin R. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-2073.
16. Graham D, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365:4996-5002.
17. Nota de seguridad relativa a la suspensión de comercialización de Rofecoxib(VIOXX y CEOXX). Nota informativa 2004/10 de la AEMPS 01/10/04. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rofecoxib.htm>
18. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-1102.
19. Nussmeir N.A. Wheriton A.A. Brown M.T. Langford RM. Hoefft A. Parlow JL. et al. Complication of the Cox 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081.
20. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnoli M; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *N Engl J Med* 2005; 352:1071-80.
21. ADAPT Research group. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* 2006;1(7):e33
22. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, Zavoral M, Lechuga MJ, Gerletti P, Tang J, Rosenstein RB, Macdonald K, Bhadra P, Fowler R, Wittes J, Zauber AG, Solomon SD, Levin B; PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 355: 885-895.
23. European Medicines Agency. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. London, 27 June 2005 Doc. Ref. EMEA/207766/2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf>.
24. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:675-684.
25. Therapeutic Goods Administration. Medicines Regulator cancels registration of anti inflammatory drug, Lumiracoxib (Prexige) Media statement 11 August 2007. <http://www.tga.gov.au/media/2007/070811-lumiracoxib.htm>
26. Health Canada. 2007-141. October 4, 2007. Withdrawal of Market Authorization for Prexige. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_141_e.html
27. European Medicines Agency. PRESS RELEASE Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use, 17-20 September 2007. Doc. Ref. EMEA/323703/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32370307en.pdf>
28. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368:1771-1881.
29. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007; 369: 465-473.
30. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los Coxibs y Aine tradicionales. Nota informativa 2006/10 de la AEMPS 30/10/06. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/coxibs-oct06.htm>
31. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ, Smith JL, Midgley RS, Stanley A, Stokes JC, Julier P, Iveson C, Duvvuri R, McConkey CC; VICTOR Trial Group. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 360-369.
32. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-1308
33. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98:266-74.
34. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296(13):1633-1644.
35. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Gronroos JM, Klaukka T, Idanpaan-Heikkila JE, Huupponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27:1657-1663
36. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Christensen K, Gaist D. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke* 2003; 34:379-386.
37. Solomon DH, Avorn J, Sturmer T, Glynn RJ, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1378-1389

38. Bresalier et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial (correction) N Engl J Med 2006; 355: 221
39. Nissen S. E., Furberg C. D., Bresalier R. S., Baron J. A. Adverse Cardiovascular Effects of Rofecoxib N Engl J Med 2006; 355:203-205,
40. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med. 2005;352:1081-1091.
41. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation 2006; 113:2906-2913.
42. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Erhsram E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial, reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 665-674.
43. Lanás A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55:1731-1738.
44. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001; 345: 1809-1817.
45. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet 2003; 361:573-4.
46. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. Arch Intern Med 2004; 164:852-856.
47. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. J Am Coll Cardiol 2005;45:1295-1301
48. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. Am J Ther. 2000; 7: 63-74.
49. Tai-Juan Aw, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005; 165:490-496.



“Si mi teoría de la relatividad es exacta, los alemanes dirán que soy alemán y los franceses que soy ciudadano del mundo. Pero sino, los franceses dirán que soy alemán, y los alemanes que soy judío”.

Albert Einstein

EL RINCÓN DEL LECTOR

Recogemos en esta sección una selección de novedades editoriales

Diccionario Lid Geriatría y Gerontología

Autor: Dr. Reuss y Dr. Guillén
Editorial: LID Editorial Empresarial

ISBN 13-EAN: 9788488717658

Colección: Diccionarios LID

Edición: 1ª ed.

Idioma: Español e inglés

Páginas: 344

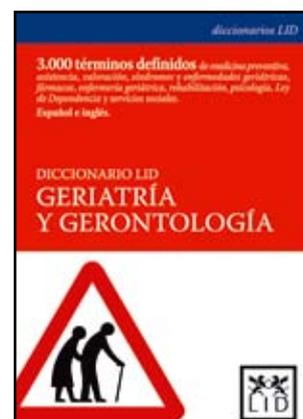
Encuadernación: Cartoné con solapas

Formato: 17x24 cm.

Impresión: B/N

PVP: 39,90 €

3.000 términos definidos de medicina preventiva, asistencia, valoración, síndromes y enfermedades geriátricas, fármacos, enfermería geriátrica, rehabilitación, psicología, ley de dependencia y servicios sociales. Español e inglés.



Diccionario Lid Metabolismo y nutrición

Autor: Abelardo García de Lorenzo
Editorial: LID Editorial Empresarial

ISBN 13-EAN: 9788488717931

Colección: Diccionarios LID

Serie: General

Edición: 1ª ed.

Idioma: Español, inglés, francés, alemán e italiano

Páginas: 576

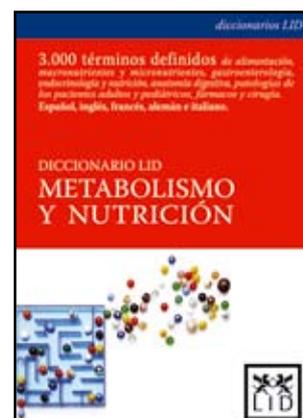
Encuadernación: Cartoné

Formato: 17x24 cm.

Impresión: B/N

PVP: 39,90 €

3.000 términos definidos de alimentación, macronutrientes y micronutrientes, gastroenterología, endocrinología y nutrición, anatomía digestiva, patologías de los pacientes adultos y pediátricos, fármacos y cirugía. Español, inglés, francés, alemán e italiano.



Incluye traducciones de las entradas en inglés, francés, alemán e italiano, glosarios inversos de estos idiomas al español, ilustraciones y tablas de uso frecuente.

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

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

La eficacia de la vacuna frente al cáncer de cuello uterino supera el 90%

CÁNCER CERVICAL

La **vacuna frente al papilomavirus humano** (*Gardasil*®, Sanofi Pasteur MSD) ha sido autorizada para la prevención del carcinoma cervical, displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas (*condiloma acuminata*) relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH).

La vacuna está constituida por una combinación de formas recombinantes de la partícula L1 de la cápside de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Los tipos 16 y 18 están implicados en el 70% aproximadamente de los casos de displasia cervical de alto grado, lesiones vulvares de alto grado y carcinomas cervicales en mujeres premenopáusicas. En este sentido, los tipos 16 y 18 de VPH son responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales a escala mundial. Adicionalmente, el 80-90% de los cánceres anales está también causado por los VPH 16 y 18 y al menos el 40% de los cánceres vulvares están relacionados con los VPH. También existe algún grado de relación de estos con los cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe. Por su parte, los tipos 6 y 11 del VPH, considerados de bajo riesgo oncológico, son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales.

Globalmente, la eficacia preventiva de la vacuna frente al cáncer cervical supera el 95%, mientras que frente a las lesiones genitales externas está por encima del 99%, siempre que sean inducidos por los tipos incluidos en la vacuna (6, 11, 16 y 18). Sin embargo, la eficacia desciende notablemente cuando la vacuna se administra a mujeres que han sufrido previamente un contagio por VPH, reduciéndose a un 33% la eficacia preventiva frente a cáncer cervical y a un 70% frente a las lesiones genitales externas. Estos porcentajes son aún menores si se incluye a las mujeres previamente infectadas por cualquier tipo de VPH. Por este motivo, es claramente aconsejable la vacunación en niñas menores de 12 años, ya que el VPH se transmite casi exclusivamente por vía sexual, con lo que la probabilidad de contagio previo en este colectivo sería prácticamente nula.

No se conoce la duración de la inmunidad conferida por esta vacuna y si son necesarias dosis de recuerdo, ya que en los ensayos clínicos el seguimiento clínico medio fue de tres años. Por ello, los datos relativos a la reducción de lesiones genitales externas contemplados en los ensayos clínicos definen claramente el efecto de la vacuna sobre esa realidad clínica, aunque previsiblemente los efectos se confirmarán durante los primeros 10 años tras la vacunación.

En cualquier caso, el empleo sistemático de la vacuna en niñas menores de 12 años no eximiría de la necesidad de realizar las revisiones ginecológicas habituales, incluyendo la citología de Papanicolaou. Es evidente que el impacto de la vacuna debe ser mucho mayor en países donde no existen programas de detección precoz de cáncer cervical. En España, las tasas infección por el VPH y de cáncer cervical se encuentran entre las más bajas del mundo y los programas de detección precoz del cáncer de cérvix han sido altamente eficaces. Sea como fuere, la vacunación sistemática de niñas menores de 12 años, junto con el mantenimiento – o incluso mejora – del sistema de cribado actual, parece apuntar hacia el principio del fin del cáncer cervical. Ciertamente, esto supone un salto cualitativo en sanidad pública, ya que podríamos estar ante la posible erradicación de un tipo de cáncer.

Por todo ello, ¿quién podría negar el reconocimiento de un nivel alto de innovación a un medicamento que es capaz no ya de curar sino de prevenir, con todas las ventajas diferenciales que ello implica, el 70% de todos los casos – a escala mundial – de un tipo específico de cáncer? En cual-

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

Es aconsejable la vacunación en niñas menores de 12 años

quier caso, todavía quedan algunos elementos importantes por resolver, además de los ya comentados. No debe olvidarse que esta vacuna no protege frente a algunos tipos oncogénicos de VPH, responsables del 30% de los cuadros de cáncer cervical en el mundo. Ignoramos en qué medida una futura erradicación de los cuadros asociados a los tipos 6, 11, 16 y 18 podría afectar a la distribución epidemiológica de los restantes tipos, tanto a escala planetaria como por zonas geográficas específicas. En este sentido, hemos de recordar que al menos hay otros diez tipos de VPH con potencial oncogénico, aunque aparentemente inferior que los tipos 16 y 18.

El Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del día 10 de octubre de 2007 aprobó definitivamente la inclusión de la vacuna contra el virus del papiloma humano en el calendario vacunal y, concretamente, incluir la vacunación sistemática de las niñas en una única cohorte, entre los 11 y los 14 años de edad, que se implantará antes del año 2010, en función de las necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación de cada Comunidad Autónoma y de las disponibilidades de vacunas. Además, se establecerá un sistema de vigilancia que permita conocer la evolución de los genotipos circulantes del virus y la reevaluación de la estrategia de vacunación implantada.

Por otro lado, sería muy conveniente disponer de un mapa epidemiológico de la tipología de VPH existente en España, con el fin de establecer el auténtico potencial preventivo de la vacuna tetravalente en nuestro país. Para ello, se establecerá un sistema de vigilancia que permita conocer la evolución de los genotipos circulantes del virus.

La sitagliptina inhibe la dipeptidil peptidasa de tipo 4, prolongando así la acción reguladora de la glucosa, del péptido tipo glucagón (GLP-1) y del péptido insulínico dependiente de la insulina

DIABETES MELLITUS

La **sitagliptina** (*Januvia*[®], Merck, Sharp & Dohme) es un agente antidiabético oral indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, para mejorar el control glucémico en combinación con metformina o con un agonista PPAR γ (tiazolidinodiona), en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con este tratamiento, no logren un control glucémico adecuado.

El fármaco actúa como un inhibidor del enzima *dipeptidil peptidasa de tipo 4* (DPP-4), implicado en la inactivación de hormonas incretinas, incrementando así la concentración y la duración de su actividad. Las incretinas, entre las que cabe citar al GLP-1 (péptido similar al glucagón, 1) o el GIP (péptido insulínico dependiente de la insulina), son una familia de hormonas que son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, en respuesta a la presencia de comida, participando en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

Cuando la glucemia es normal o está por encima de los valores fisiológicos, las incretinas incrementan liberación de insulina y reducen la secreción de glucagón. Esta combinación facilita la reducción de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia. Por el contrario, en estado de hipoglucemia no se produce ninguna estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la de glucagón, por lo que no se bloquea la respuesta de este último para contrarrestar fisiológicamente la hipoglucemia. De ahí que la sitagliptina se asocie infrecuentemente con cuadros de hipoglucemia.

En definitiva, la sitagliptina es un nuevo agente antihiper glucemiante útil en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, que aporta un mecanismo farmacológico completamente nuevo lo que permite su combinación con otros agentes antidiabéticos ya utilizados, facilitando el control glucémico en aquellos pacientes mal controlados con estos últimos. Presenta, en principio, un perfil toxicológico relativamente benigno, con un riesgo bajo de hipoglucemia y con escasa incidencia sobre el peso de los pacientes, lo que le hace más atractivo que las sulfonilureas. Y todo ello, con una cómoda administración oral única al día.

Por el momento, no sustituye a los otros antidiabéticos empleados como primera elección en los pacientes de tipo 2, aunque viene a facilitar el tratamiento de los cuadros más resistentes al tratamiento con un solo medicamento.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El natalizumab se une a la subunidad 4 de las integrinas humanas (moléculas de adhesión) e impide la penetración de los leucocitos en el SNC, reduciendo la inflamación en la esclerosis múltiple

En la esclerosis múltiple se trata de reducir la frecuencia de ataques y frenar el avance de la enfermedad con una dosis al mes del novedoso natalizumab

El **natalizumab** (*Tysabri*[®], Biogen) es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas humanas, evitando la penetración de los leucocitos al sistema nervioso central inflamado, facilitando con ello la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas asociadas a la esclerosis múltiple. En este sentido, es capaz de reducir el número de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente, así como el riesgo de progresión de la discapacidad. Por ello, ha sido autorizado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa para pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o bien pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida.

El anticuerpo se une de forma selectiva a la subunidad $\alpha 4\beta 1$, conocida como VLA-4 o CD49d-CD29, y a la $\alpha 4\beta 7$, que participan en la adhesión firme de los linfocitos al endotelio de las zonas inflamadas durante el proceso de extravasación. Esta unión provoca el bloqueo de la interacción con su receptor análogo, la VCAM-1, principal molécula responsable del incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio, impidiendo de esta forma la migración de los leucocitos a través del mismo y su penetración en el sistema nervioso central inflamado, en los pacientes con esclerosis múltiple. Con ello, se preveniría la destrucción de la mielina ligada a la liberación de Factor de Necrosis Tumoral alfa ($TNF\alpha$) por los linfocitos Th_{17} , así como del propio $TNF\alpha$ y de radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y *proteasas* por parte de los macrófagos activados. Por otro lado, también se inhibiría el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado.

La eficacia del natalizumab en la indicación autorizada ha sido contrastada mediante ensayos clínicos controlados con placebo, tanto en pacientes sin tratamiento alguno como en aquellos tratados insatisfactoriamente con interferón beta-1a, en periodos de estudio de dos años. En estos estudios se ha comprobado una reducción del 42% (21% en pacientes resistentes a interferón alfa-1a) del riesgo de progresión de la discapacidad física, del 68% (53% en resistentes a interferón) en la tasa anual de recaídas y del 83% del número de nuevas lesiones o aquellas nueva agrandadas detectadas como hiperintensas mediante RMN (en T2). Adicionalmente, se detectó una reducción del 88% en el número de lesiones cerebrales resaltadas con gadolinio, estando completamente ausentes en el 96% de los tratados con la combinación de natalizumab e interferón, frente al 76% de los tratados solo con interferón.

El natalizumab presenta una buena tolerabilidad, siendo la mayor parte de los efectos adversos leves y transitorios, estando mayoritariamente relacionados con la técnica de administración iv. Raramente es necesario suspender el tratamiento por este motivo. Sin embargo, es importante mencionar dos aspectos: la generación de anticuerpos que lo inactivan y la aparición excepcional (1:1000) de casos de *leucoencefalopatía progresiva multifocal* (PML).

Estas circunstancias, junto con el hecho de que la esclerosis múltiple suele comenzar a manifestarse en personas relativamente jóvenes y puesto que existen alternativas con un perfil de seguridad mejor establecido que con natalizumab, indican que el uso de éste debería restringirse a pacientes afectados por cuadros muy activos, de evolución rápida, incluyendo aquellos que hayan manifestado una respuesta insatisfactoria al interferón beta.

En resumen, un nuevo tratamiento de la forma remitente-recidivante – mayoritaria – de la esclerosis múltiple, capaz de reducir la frecuencia de los ataques y frenar, en cierto grado la progresión de la enfermedad, con un mecanismo innovador que le permite ser combinado con otras terapias, una eficacia clínica contrastada en estudios de dos años de duración, actividad en cuadros insatisfactoriamente tratados con interferón beta y una buena tolerabilidad general del tratamiento, con una incidencia global muy levemente superior al placebo y sin los molestos síntomas de tipo gripal del interferón. Todo ello, añadido a una pauta de administración notablemente más aceptable (una única administración al mes, frente a las alternativas actuales: semanal, cada dos días o diaria).

Frente a ello, las dudas despertadas por la aparición – aunque excepcional – de PML y la persistencia de anticuerpos inactivadores en el 6% de los pacientes, que anulan su actividad e inducen cuadros de hipersensibilidad.

Un parche que cede 300 µg diarios de testosterona por vía transdérmica mejora la libido en la menopausia quirúrgica

TRASTORNO DEL DESEO SEXUAL HIPOACTIVO EN MUJERES

Intrinsa[®] (Procter & Gamble) es un **parche para la administración transdérmica de testosterona** para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) en mujeres ooforectomizadas bilateralmente e hysterectomizadas que reciben tratamiento concomitante con estrógenos. El parche cede aproximadamente 300 µg diarios de testosterona y debe ser sustituido cada 3-4 días (dos por semana).

Se trata de un tratamiento de restauración androgénica, previniendo con ello los efectos negativos sobre el comportamiento sexual en este tipo de pacientes, dado que la menopausia quirúrgica reduce drásticamente la producción de testosterona, lo cual parece estar directamente relacionado con la disminución de la sensación de bienestar, la reducción del deseo sexual, la receptividad y la excitación sexual.

La administración de transdérmica de testosterona parece incrementar, moderada aunque significativamente, el número de relaciones sexuales satisfactorias, así como el deseo sexual, reduciendo el grado de insatisfacción personal. En general, la tasa de respuesta al tratamiento del TDSH en mujeres con menopausia inducida quirúrgicamente es moderada, ya que aproximadamente un 50-55% de las mujeres no parecen responder satisfactoriamente (frente a un 70-75% en el caso del placebo), y eso que los criterios de eficacia empleados en los ensayos clínicos realizados – incremento de la frecuencia mensual de más de una relación sexual satisfactoria – no fueron muy exigentes.

El perfil de efectos adversos de los parches de testosterona en las mujeres estudiadas es bastante benigno, con reacciones adversas leves, transitorias y casi exclusivamente relacionadas con la fijación del parche en la piel. No obstante, se apreció un leve incremento de la incidencia de efectos de tipo androgénico, como acné, hirsutismo o incremento moderado de peso, aunque clínicamente poco relevantes. No se registraron efectos sobre las mamas o el aparato cardiovascular atribuibles a la testosterona y apenas un 2% de las mujeres abandonaron el tratamiento alejando reacciones adversas.

Se trata de un tratamiento cuya experiencia clínica, en términos de eficacia, solo ha sido contrastada durante seis meses, lo que obliga a reconsiderar el tratamiento al final de ese periodo. Por otro lado, su uso queda exclusivamente circunscrito a las mujeres con menopausia quirúrgica. Su uso en otras condiciones no está contrastado y podría comportar riesgos de sobreestimulación androgénica, mamaria y/o endometrial, amén de otras posibles interferencias hormonales.

En definitiva, se trata de un nuevo tratamiento, aunque solo parcial y moderadamente eficaz, en un cuadro como el del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres, cuya prevalencia entre aquellas con menopausia quirúrgica es elevada (40-50%), que genera un efecto psicológico muy negativo, al afectar a su autoestima y a su calidad de vida, y puede condicionar una auto-percepción de menor feminidad, mayor inseguridad y angustia.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

La **atomoxetina** (*Strattera*[®], Lilly) es un fármaco autorizado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños (mayores de seis años), adolescentes y adultos, cuyo mecanismo de acción es todavía desconocido. La atomoxetina se usa como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH, con el objetivo de incrementar el nivel de atención prestado por el paciente a las actividades que desarrolla y disminuir la excitación y la hiperactividad.

El fármaco inhibe selectivamente la recaptación presináptica de noradrenalina, incrementando las concentraciones sinápticas de este neurotransmisor en diversas localizaciones cerebrales. A nivel de la corteza prefrontal y cuerpo estriado, este incremento parece facilitar el control de

**La atomoxetina
inhibe la recaptación
neuronal de
noradrenalina**

los impulsos, mediante la reducción del umbral de los sistemas de alerta y la agilización de las respuestas. Por otro lado, el déficit de noradrenalina y de otros neurotransmisores en la corteza prefrontal dorsal derecha parece afectar a la regulación de la atención y la inhibición de la respuesta de estímulos secundarios que distraen la atención, mientras que el déficit noradrenérgico en la corteza prefrontal orbital derecha se suele asociar con un comportamiento inmaduro, falta de autocontrol y aumento de la actividad motora. De ahí, el posible papel positivo de un fármaco con el perfil bioquímico de la atomoxetina.

La eficacia clínica de la atomoxetina ha quedado contrastada en términos de superioridad sobre placebo y de no inferioridad frente a metilfenidato, en el sentido de que el tratamiento satisfactorio con atomoxetina se asocia a una mejoría sintomática y funcional.

Aunque tanto la dexanfetamina como el metilfenidato tienen perfiles toxicológicos importantes, la atomoxetina no les va a la zaga, a pesar de la ausencia de efecto psicoestimulante. Muchos pacientes experimentan leves incrementos en la frecuencia cardíaca (<10 latidos/minuto), así como de la presión arterial (<5 mm Hg). Aunque se trata de procesos clínicamente irrelevantes en la mayoría de los casos, conviene mantener precauciones en pacientes con patologías cardiovasculares.

La atomoxetina ha sido asociada con un riesgo potencial de convulsiones, por lo que su uso en pacientes con historial convulsivo requiere un seguimiento estrecho. Por otro lado, a pesar de su perfil bioquímico, es necesario recordar que la atomoxetina no ha sido autorizada para el tratamiento de cuadros depresivos y/o de ansiedad, que están frecuentemente asociados al TDAH.

Hay un aspecto que requiere una consideración especial sobre el potencial de inducir ideas o incluso tentativas de suicidio en pacientes con TDAH. En este sentido, el 28 de septiembre del 2005, una advertencia de la agencia de salud de Canadá, vinculando el uso de este fármaco con posibles fenómenos de despersonalización, auto-agresión e ideación suicida, entre pacientes adultos y pediátricos (Health Canada, 2005).

Más recientemente, el 5 de julio de 2007 la FDA norteamericana publicó (Food & Drug Administration, 2007) un "Public Health Advisory", en el que se informaba que la *Food & Drug Administration* se había dirigido a la compañía fabricante (Lilly) para que revisara la ficha técnica y prospecto del medicamento e incluyera información y recomendaciones adicionales alertando sobre un aumento del riesgo de ideaciones suicidas en niños y adolescentes tratados con atomoxetina. Este riesgo ha sido cuantificado en un 0,4% de los pacientes tratados y se ha descrito un intento de suicidio entre 2.200 pacientes controlados. Un análisis similar realizado sobre adultos tratados con este fármaco no ha encontrado ningún incremento del riesgo de ideaciones suicidas u otros trastornos del comportamiento asociados al tratamiento.

No obstante, conviene indicar que tanto la dexanfetamina como el metilfenidato han sido relacionados con ideaciones incluso intentos suicidas en este tipo de pacientes, aunque los datos disponibles son insuficientes como para hacer una estimación de la incidencia o establecer su causalidad.

**La atomoxetina
mejora el trastorno
por déficit
de atención e
hiperactividad en
niños mayores de 6
años**

HOMOCISTINURIA

La **betaína** (*Cystadane*[®], Orphan Europe) es un medicamento huérfano autorizado para el tratamiento de la homocistinuria, ya que reduce los niveles de homocisteína en sangre al facilitar su reconversión en metionina, en una reacción catalizada por el enzima *betaína-homocisteína metiltransferasa*.

La homocistinuria es una enfermedad rara, cuya incidencia estimada a nivel mundial es del orden de 1:335.000 nacidos, aunque con diferencias notables entre regiones geográficas.

La betaína reduce el riesgo de accidentes trombóticos y el grado de subdesarrollo mental, por reducir la homocisteinemia en pacientes con homocistinuria

cas. Se la considera como la segunda metabolopatía de los aminoácidos más común, tras la fenilcetonuria. Se trata de una deficiencia genéticamente heredada, con carácter recesivo, por el que el aminoácido metionina no es correctamente metabolizado, como consecuencia de la incapacidad para producir cantidades adecuadas de *cistationina beta-sintasa* (CBS) o de *5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa* (MTHFR), o por defectos metabólicos del cofactor cobalamina (*cbl*). La principal consecuencia es la acumulación de homocisteína en sangre y orina de los pacientes.

La betaína es activa en las tres variedades bioquímicas de la enfermedad: déficit de CBS o MTHFR o disfunción metabólica de *cbl*. Mejora los síntomas cardiovasculares, reduciendo el riesgo sustancialmente en este apartado (riesgos mayoritariamente asociados a cuadros trombóticos ligados directamente a la hiperhomocistinemia). Existen indicios de que la betaína podría también reducir en cierto grado el nivel de subdesarrollo mental. Sin embargo, no parece producir efectos significativos sobre la osteoporosis en estos pacientes. Por otro lado, aunque el efecto reductor de la homocisteinemia es marcado, en la mayoría de los pacientes los niveles se mantienen por encima del rango considerado como fisiológicamente normal.

En definitiva, una nueva aportación al tratamiento de la homocistinuria, útil en cuadros resistentes a piridoxina, cobalaminas y folatos (que suponen más del 50% de los casos), con efectos marcados sobre la reducción del riesgo cardiovascular y más discutibles sobre el desarrollo físico y psíquico de los pacientes.

El ranibizumab bloquea al factor de crecimiento endotelial vascular y la neovascularización, causa de la degeneración macular asociada a la edad

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

El **ranibizumab** (*Lucentis*[®], Novartis) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado empleado en el tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad (DMAE). Se une de forma selectiva, con una elevada afinidad y de forma prácticamente irreversible al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Extravascular A (VEGF-A), impidiendo su acoplamiento a sus receptores y con ello la proliferación de células endoteliales y la neovascularización, así como la exudación vascular, todo lo cual está relacionado con la progresión de la forma neovascular de la DMAE.

Consigue mantener la agudeza visual en torno al 90-95% de los pacientes durante dos años de tratamiento, e incluso mejorarla leve pero significativamente en un 35-40% de ellos. Los datos confirman una neta superioridad sobre la terapia fotodinámica con verteporfina, incluso en pacientes previa o actualmente tratados con esta técnica terapéutica, tal como se demuestra en estudios "add-on" en los que el ranibizumab fue sumado al tratamiento con verteporfina, con una mejora de los resultados de ésta.

Desgraciadamente, no se dispone de estudios directamente comparativos entre ranibizumab y pegaptanib, oligonucleótido que se une selectivamente al VEGF-A. No obstante, la comparación en paralelo de datos clínicos parece sugerir que el ranibizumab podría considerarse como más eficaz que el pegaptanib, cuyos resultados clínicos se asemejan más a los obtenidos con verteporfina que con ranibizumab. En España está comercializado también el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, que también está siendo utilizado con carácter experimental en esta indicación, aunque no ha recibido aún la autorización oficial para generalizar tal uso.

En definitiva, un nuevo tratamiento de la DMAE neovascular, con un buen perfil de eficacia, aparentemente algo superior a los tratamientos actuales, y de seguridad. Sin embargo, no aporta variaciones en cuanto a la vía de administración, que obliga a su empleo por parte de oftalmólogos altamente especializados para esta técnica que comporta algunos riesgos nada desdeñables para el paciente, como la inflamación intraocular o la endoftalmitis.

HIPOSENSIÓN ORTOSTÁTICA

El agonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_1 aumenta las presiones sistólica y diastólica en pacientes con hipotensión ortostática

La **midodrina** (*Gutron*[®], Nycomed) es un agente agonista selectivo de los receptores α_1 adrenérgicos, indicado en el tratamiento de la hipotensión ortostática grave debida a disfunciones en el sistema nervioso autónomo, cuando las medidas correctoras no han sido eficaces y otras formas de tratamiento son inadecuadas.

La activación de los receptores α_1 adrenérgicos por la desglímidodrina, metabolito activo de la midodrina, conduce en pacientes con hipotensión ortostática de diversa etiología a un incremento del tono vascular, elevando las presiones sistólica y diastólica, tanto de pie como sentado. También actúa sobre los receptores alfa de la vejiga urinaria, estimulando el trigono y los músculos de los esfínteres, lo que se ha asociado con algunos de sus efectos adversos. No atraviesa prácticamente la barrera hematoencefálica, por lo que sus efectos sobre el sistema nervioso central son poco significativos.

La midodrina ha demostrado incrementar la presión arterial en sujetos con historial de hipotensión ortostática de origen neurogénico, reduciendo significativamente la incidencia de síncope y mejorando la sintomatología ortostática. Igualmente, ha demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio en este tipo de pacientes.

Frente a otros agentes farmacológicos, la midodrina presenta la ventaja de haber sido adecuadamente estudiada mediante ensayos clínicos controlados con placebo y en condiciones determinadas, lo que garantiza en términos científicos que existe un nivel de respuesta estadísticamente diferenciable del placebo, algo que no pueden alegar otros medicamentos farmacológicamente relacionados, mucho más antiguos.

Además de ello, entre las principales ventajas posibles de la midodrina, frente a otros agentes simpaticomiméticos, pueden mencionarse una acción más prolongada y la baja incidencia de efectos adversos sobre el sistema nervioso. Está por establecer, al menos en términos clínicos controlados, la posible utilidad de la combinación con fludrocortisona.

INFECCIÓN POR VIH

El darunavir actúa como un señuelo bioquímico para la proteasa del VIH, interfiriendo así con el ensamblaje de nuevos viriones y con la diseminación del virus

El **darunavir** (*Prezista*[®], Janssen Cilag) es un agente antirretroviral, activo sobre el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y 2 (VIH-2). Se trata de un inhibidor de la *proteasa* del VIH; es decir, actúa como peptidomimético, como un señuelo bioquímico para la proteasa viral, interfiriendo una etapa esencial en el ensamblaje de nuevos viriones y en la diseminación del virus. Mantiene una actividad antiviral significativa (con una tasa de resistencia menor de 10 veces) frente a la mayoría (90%) de las cepas clínicas que después del tratamiento muestran una disminución de la susceptibilidad a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir (83%), ritonavir, nelfinavir, saquinavir y tipranavir.

El darunavir se utiliza conjuntamente con otro medicamento del mismo grupo, el ritonavir, con el fin de obtener niveles séricos de darunavir muy superiores a los que se obtendrían si este fármaco fuese administrado en solitario.

El fármaco es útil y actúa de forma significativa, con un perfil toxicológico similar a otros fármacos del grupo, e incluso con una incidencia algo menor de efectos adversos digestivos a los comparadores, pero similar en cuanto a dismetabolias (dislipemia, hiperglucemia, etc.) se refiere. El darunavir es ampliamente metabolizado de forma casi exclusiva por el isoenzima CYP3A4, lo que constituye una fuente casi inagotable de interacciones con otros fármacos, incluyendo algunos otros inhibidores de la proteasa.

Es, por consiguiente, un paso más en la estrategia de convertir a la infección por VIH en un cuadro crónico, reduciendo la mortalidad y proporcionando al paciente un nivel aceptable de calidad de vida. En este sentido, el darunavir se une al grupo de inhibidores de la proteasa que está permitiendo esta evolución sociológico-sanitaria del sida, facilitando la utilización de asociaciones altamente efectivas de antirretrovirales.

DEPRESIÓN

El **bupropion** (*Elontril*[®], GlaxoSmithKline) es un fármaco antidepresivo cuyo mecanismo de acción no ha sido establecido de forma precisa, aunque parece actuar como un inhibidor de la recaptación presináptica de dopamina y de noradrenalina y, en mucha menor proporción, de la serotonina. También parece potenciar la actividad del transportador vesicular de monoaminas de tipo 2, implicado en el bombeo de dopamina, noradrenalina y serotonina desde el citosol al interior de las vesículas presinápticas en las neuronas, lo que podría facilitar el proceso de neurotransmisión, al incrementar los contenidos en neurotransmisores de dichas vesículas.

Su eficacia antidepresiva ha quedado confirmada en ensayos clínicos controlados tanto con placebo como con diversos comparadores activos, como antidepresivos ISRS y otros antidepresivos de segunda generación, frente a los que ha demostrado su no inferioridad. Es eficaz también en la prevención de las recaídas estacionales de los cuadros depresivos y ha demostrado un cierto grado de eficacia en cuadros de resistencia o intolerancia a los ISRS, en la misma línea mostrada por otros antidepresivos modernos.

Es el primer representante del grupo de los *inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina*, aunque esto debe ser considerado siempre con cierta reserva dado que los sistemas neuronales que utilizan noradrenalina, dopamina o serotonina tienen interacciones recíprocas que virtualmente imposibilita actuar sobre un elemento neuronal específico sin afectar a los restantes, a través de efectos en cascada.

Su perfil toxicológico no es muy diferente del de los antidepresivos ISRS y similares, siendo los efectos adversos que se manifiestan con mayor frecuencia insomnio, cefalea, sequedad de boca, náuseas y vómitos, así como elevaciones de la tensión arterial, eventualmente graves.

Es importante indicar, no obstante, que el bupropion se asocia a una menor incidencia de trastornos sexuales (anorgasmia, etc) que los ISRS y algunos otros (venlafaxina), aunque no se dispone de estudios directamente comparativos con otros antidepresivos modernos al respecto. En cualquier caso, presenta tasas similares de abandono del tratamiento que la mayoría de los otros fármacos antidepresivos, ya sea por efectos adversos o por falta de eficacia clínica.

Presenta un complejo perfil de interacciones, debido que se trata de un inhibidor de la isoforma CYP2D6 del citocromo P450, responsable del metabolismo hepático de numerosos medicamentos. Asimismo, el bupropión es metabolizado mediante la isoforma CYP2B6, lo cual facilita la posibilidad de interacción con medicamentos inhibidores o inductores de ella.

Se trata de un fármaco con un margen terapéutico más bien estrecho, que ha sido asociado con la aparición de cuadros convulsivos. Concretamente, se estima que un 0,1% de los pacientes tratados con dosis de ≤ 450 mg/d presentan convulsiones, mayoritariamente generalizadas de tipo tónico-clónico. Con dosis de 900 mg (el doble del máximo oficialmente autorizado), el riesgo se multiplica por cinco.

En el contexto del actual arsenal de medicamentos antidepresivos, el bupropion no parece aportar nada significativo, especialmente si se considera que su balance beneficio-riesgo no es precisamente de los mejores del grupo. Con todo, puede plantearse como una alternativa más a considerar en pacientes en los que otros tratamientos antidepresivos se relacionen con disfunción sexual, aumento de peso o una marcada somnolencia.

El bupropion facilita el bombeo de dopamina, noradrenalina y serotonina en las vesículas sinápticas, un novedoso mecanismo de acción antidepresivo que aumenta los niveles sinápticos de estos neurotransmisores. También inhibe la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina

BIBLIOGRAFÍA

Sitagliptina

Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298(2): 194-206.

Aschner P, Kipnes MS, Luncsford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(12): 2632-7.

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006; 29(12): 2638-43.

Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Januvia. EMEA/H/C/722. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 10 de octubre de 2007).

Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncsford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(8): 1979-87.

Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81(5): 761-7.

Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs*. 2007; 67(4): 587-97.

Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49(11): 2564-71.

Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2006; 28(10): 1556-68.

Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007; 61(1): 171-80.

Vacuna Papilomavirus Humano

Charo RA. Politics, parents, and prophylaxis - Mandating HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1905-8.

Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Gardasil. EMEA/H/C/703. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 24 de septiembre de 2007).

FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1915-27.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent

anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1928-43.

Newall AT, Beutels P, Wood JG, et al. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(4): 289-96.

Puig-Tintoré LM, et al. La infección por papilomavirus. *Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. <http://www.aepcc.org/XV%20Reunion/CONS-VPH.pdf> (visitado el 24 de septiembre de 2007).

Ruiz Contreras J. Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix. *Evid Pediatr*. 2007; 3: 32.

Temte JL. HPV vaccine: a cornerstone of female health. *Am Fam Physician*. 2007; 75(1): 28-30

Natalizumab

Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA, et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 68(16): 1299-304.

Berger JR. Natalizumab. *Drugs Today (Barc)*. 2006; 42(10): 639-55.

Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Tysabri. EMEA/H/C/603. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 8 de junio de 2007).

Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al; AFFIRM Investigators. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007; 68(17): 1390-401.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899-910.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 911-23.

Sweet BV. Natalizumab update. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(7): 705-16.

Parches transdérmicos de testosterona

Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(5 Pt 1): 944-52.

Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Intrinsa. EMEA/H/C/634. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 16 de julio de 2007).

Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med*. 2006; 3(2): 212-22.

Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2007; 4 Suppl 3: 227-34.

Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(6): 318-23.

Segraves R, Woodard T. Female hypoactive sexual desire disorder: History and current status. *J Sex Med*. 2006; 3(3): 408-18.

Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9): 5226-33.

Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterona para las mujeres peri y postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2*. Oxford: Update Software Ltd.

Atomoxetina

Barbaresi W, Katusic S, Colligan R, et al. Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27:1-10.

Brown RT, Perwien A, Faries DE, et al. Atomoxetine in the management of children with ADHD: effects on quality of life and school functioning. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006; 45(9): 819-27.

Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(5): 694-9.

Escobar R, Soutullo C, San Sebastián J, et al. Seguridad y eficacia de la atomoxetina en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH): fase inicial durante 10 semanas en estudio de prevención de recaídas en una muestra española. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004; 32(1): 26-32.

Food & Drug Administration. Suicidal Thinking in Children and Adolescents Being Treated With Strattera (Atomoxetine). www.fda.gov/cder/drug/advisory/atomoxetine.htm (visitado el 24 de julio de 2007).

Gibson AP, Bettinger TL, Patel NC, Crismon ML. Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(6): 1134-42.

Health Canada. Warning for atomoxetine regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm. http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medef/avisories-avis/prof/2005/strattera_hpc-cps_e.html (visitado el 24 de julio de 2007).

Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004; 114(1): e1-8.

King S, Griffin S, Hodges Z, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess*. 2006; 10(23): iii-iv, xiii-146.

Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(7): 776-84.

Kunwar A, Dewan M, Faraone SV. Treating common psychiatric disorders associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(5): 555-62.

Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(11): 1896-901.

Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries DE, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: what are the long-term health-related quality-of-life outcomes? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16(6): 713-24.

Prasad S, Harpin V, Poole L, et al; The SUNBEAM Study Group. A multi-centre, randomised, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(2): 379-94.

Sangal RB, Owens J, Allen AJ, et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*. 2006; 29(12): 1573-85.

Strattera®. Medication guide. Food & Drug Administration. <http://www.fda.gov/cder/Offices/ODS/MG/atomoxetineMG.pdf> (visitada el 21 de Julio de 2007).

Wang Y, Zheng Y, Du Y, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007; 41(3): 222-30.

Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44(7): 647-55.

Betaina

Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Cystadane. EMEA/H/C/678. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 16 de agosto de 2007).

Gahl WA, Bernardini I, Chen S, Kurtz D, Horvath K. The effect of oral betaine on vertebral body bone density in pyridoxine-non-responsive homocystinuria. *J Inher Metab Dis*. 1988; 11(3): 291-8.

Finkelstein JD. Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism. *J Nutr*. 2006; 136(6 Suppl): 1750S-1754S.
Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab*. 2006; 88(3): 201-7.

Ueland PM, Holm PI, Hustad S. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43(10): 1069-75.

Yap S, Boers GH, Wilcken B, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(12): 2080-5.

Ranibizumab

Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007; 114(2): 246-52.

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14): 1432-44.

Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Lucentis. EMEA/

H/C/715. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 8 de junio de 2007).

Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(11):1532-42.

Pieramici DJ, Avery RL. Ranibizumab: treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2006; 6(11): 1237-45.

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14): 1419-31.

Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006; 19(3):361-72.

Midodrina

Frisman WH, Azer V, Sica D. Drug treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Heart Dis*. 2003; 5(1): 49-64.

Kaufmann H, Saadia D, Voustantiounk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol*. 2002; 52(3): 342-5.

Lamarre-Cliche M. Drug treatment of orthostatic hypotension because of autonomic failure or neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002; 2(1): 23-35.

Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA*. 1997; 277(13): 1046-51.

Maule S, Papotti G, Naso D, et al. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007 Mar; 7(1):63-70.

Moore A, Watts M, Sheehy T, et al. Treatment of vasodepressor carotid sinus syndrome with midodrine: a randomized, controlled pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(1):114-8.

Schrage WG, Eisenach JH, Dinunno FA, et al. Effects of midodrine on exercise-induced hypotension and blood pressure recovery in autonomic failure. *J Appl Physiol*. 2004; 97(5): 1978-84.

Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 1998; 51(1): 120-4.

Darunavir

Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al; POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007; 369(9568): 1169-78.

Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Prezista. EMEA/H/C/707. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 16 de agosto de 2007).

de Béthune MP, Hertogs K. Screening and selecting for optimized antiretroviral drugs: rising to the challenge of drug resistance. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(12): 2603-12.

Katlama C, Esposito R, Gatell JM, et al; the POWER 1 study group. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007; 21(4): 395-402.
Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al; TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007; 370(9581): 49-58.

Winston A, Mallon PW, Boffito M. The clinical pharmacology of antiretrovirals in development. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006; 2(3): 447-58.

Bupropion

Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(4):457-66.

Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(5): 736-46.

Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(9): 1249-65.

Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS, et al. Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; 20(2): 59-69.

Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2006; 51(4): 234-42.

Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22(4): 226-9.

Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, et al. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*. 2006; 60(12): 1350-5.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354(12): 1231-42.

Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(5): 482-8.

Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(8): 974-81.

Tremblay P, Blier P. Catecholaminergic strategies for the treatment of major depression. *Curr Drug Targets*. 2006; 7(2): 149-58.

Toxina botulínica (Botox[®], dysport[®], neurobloc[®], vistabel[®]): riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina

(Nota informativa de la AEMPS 2007/11, de 6 de julio 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 los medicamentos que contienen toxina botulínica y la aparición de reacciones adversas graves relacionadas con la diseminación de la toxina botulínica a lugares distantes del lugar de administración.

La toxina botulínica es una neurotoxina, elaborada por la bacteria *Clostridium botulinum*, que actúa impidiendo la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares o en otras uniones colinérgicas y produce una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta o de las glándulas ecrinas.

Existen cuatro medicamentos autorizados en España con toxina botulínica, Botox[®], Dysport[®], NeuroBloc[®] y Vistabel[®]. NeuroBloc[®] sólo está indicado para el tratamiento de la distonía cervical (tortícolis). Vistabel[®] sólo está indicado para uso en estética (para el tratamiento de las arrugas del entrecejo). Botox[®] y Dysport[®] están indicados en *adultos* para el tratamiento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, tortícolis espasmódica, en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (ictus) para la espasticidad del brazo y de la pierna (Dysport[®]) o de la muñeca y de la mano (Botox[®]) y para el tratamiento de la espasticidad en *niños* con parálisis cerebral. Botox[®] además está autorizado para ser utilizado en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria severa y persistente de la axila.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de efectos adversos graves debidos a la diseminación de la toxina botulínica. Se han notificado casos graves de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración, supuestamente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tras el uso de medicamentos que la contienen. Algu-

nos casos tuvieron un desenlace mortal. Hasta el momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica. Ocho de estos pacientes tuvieron uno o varios de los siguientes síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Del total de casos graves seis ocurrieron en niños menores de 13 años, uno de ellos tuvo un desenlace mortal¹.

Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes o con dificultades para deglutir presentan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas, por lo que en estos pacientes solo debería administrarse toxina botulínica después de una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo en cada caso individual, prestando especial atención a la vigilancia de estos pacientes tras la administración. Se extremarán las precauciones en pacientes con antecedentes de disfagia o aspiración. En caso de utilizarse para la indicación estética (Vistabel[®]) no se recomienda su administración en pacientes con estos antecedentes.

Tomando como base las recomendaciones del PhVWP, la AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras Europeas, desea recomendar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos:

Los medicamentos a base de toxina botulínica sólo deben ser administrados por médicos con la experiencia suficiente, incluyendo el uso del equipo necesario.

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

Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores sobre el riesgo de diseminación de la toxina y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre los distintos medicamentos.

Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación (incluida la recomendación de usar la dosis mínima eficaz y la de ajustarla teniendo en cuenta las necesidades individuales).

Se puede obtener información más detallada en las fichas técnicas actualizadas de: Botox®, Dysport®, NeuroBloc® y Vistabel®. Todas ellas se podrán consultar en la página web de la AEMPS.

REFERENCIAS:

1. Beseler-Soto B, Sanchez-Palomares M, Santos-Serrano L, et al. Iatrogenic botulism: a complication to be taken into account in the treatment of child spasticity. *Rev Neurol.* 2003; 37(5):444-6.

Piroxicam: información actualizada sobre las condiciones de uso como medicamento de diagnóstico hospitalario

(Nota informativa de la AEMPS 2007/12, de 20 de julio de 2007, actualizada el 29 de agosto de 2007)

El pasado 26 de junio la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicaba las conclusiones del arbitraje europeo sobre el balance beneficio/riesgo de piroxicam, las próximas medidas a adoptar en España y se daban indicaciones a profesionales sanitarios y pacientes sobre las condiciones de uso a partir del 1 de septiembre de 2007 de los medicamentos de administración sistémica que contienen piroxicam (ver nota informativa de la AEMPS 2007/10). Tal como se indica en la anterior nota informativa, procedemos a informar sobre las condiciones de prescripción y dispensación de estos medicamentos que serán de aplicación a partir del 1 de septiembre de 2007:

Las **indicaciones autorizadas** en España para los medicamentos de administración sistémica que contienen piroxicam serán las siguientes:

Alivio sintomático de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Debido a su perfil de seguridad.

Piroxicam no es una opción de primera línea en la indicación de un antiinflamatorio no esteroideo, debiéndose basar su prescripción en una evaluación del riesgo global en cada paciente individual.

Administración y dosificación:

La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantienen con 20 mg al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de mantenimiento de 10 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Debido a que piroxicam se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales, se debe considerar cuidadosamente la necesidad de su posible combinación con agentes gastroprotectores;

(por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), especialmente en pacientes de edad avanzada.

Se han actualizado las contraindicaciones, así como las advertencias y precauciones de uso para estos medicamentos

Condiciones de prescripción:

El tratamiento con piroxicam debe iniciarse por un médico con experiencia en la evaluación

diagnóstica de las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas.

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, geriatría o medicina física y rehabilitación y que estará sometido al correspondiente visado de inspección en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.

Pioglitazona y Rosiglitazona: conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa

(Nota informativa de la AEMPS 2007/13, de 19 de octubre de 2007)

Como continuación de las notas informativas 2007/5 y 2007/8 en las que se informaba de datos sobre el riesgo de fracturas asociado a rosiglitazona y pioglitazona y de los recientemente publicados sobre el riesgo cardiovascular de rosiglitazona, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar sobre las conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo llevada a cabo por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como consecuencia de la aparición de estos problemas de seguridad.

La EMA ha comunicado el día 18 de octubre las conclusiones y recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) respecto a la evaluación del balance beneficio-riesgo de pioglitazona y rosiglitazona. Dichas conclusiones han sido las siguientes:

Después de la evaluación de todos los datos disponibles, el CHMP considera que los beneficios, tanto de pioglitazona como de rosiglitazona, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, continúan superando sus potenciales riesgos, manteniendo un balance beneficio-riesgo favorable en sus condiciones de uso autorizadas.

No obstante, en pacientes con cardiopatía isquémica, rosiglitazona solamente debería utilizarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo individual de cada paciente. El CHMP ha recomendado incorporar esta advertencia a la información contenida en la ficha técnica de rosiglitazona (Avandia).

El uso combinado de rosiglitazona e insulina, solamente debería de llevarse a cabo en casos ex-

cepcionales y bajo una estrecha supervisión médica. Esta combinación aumenta el riesgo de retención de líquidos y de insuficiencia cardiaca.

La EMA está procediendo a la introducción de estos cambios en la información de la ficha técnica de los medicamentos que contienen rosiglitazona (Avandia, Avandamet y Avaglim). No se considera necesario introducir cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen pioglitazona (Actos, Competact).

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 pioglitazona o rosiglitazona. Puede consultarse la información de la ficha técnica y el prospecto actuales en la web de AEMPS (www.agemed.es) o en los siguientes enlaces: Actos (pioglitazona monofármaco), Avandia (rosiglitazona monofármaco).

Riesgos asociados al uso de aprotinina en cirugía extracorpórea: nuevos datos de seguridad y medidas adoptadas

(Nota informativa de la AEMPS 2007/14, de 25 de octubre de 2007)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, después de haber consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) considera importante informar a los profesionales sanitarios de los nuevos datos de seguridad, así como de las acciones reguladoras llevadas a cabo, en relación con la aprotinina (Trasylol®).

La aprotinina es un agente anti-fibrinolítico, inhibidor de la serina-proteasa, que se utiliza en el ámbito de la cirugía extracorpórea de derivación aorto-coronaria con la finalidad de reducir las pérdidas perioperatorias de sangre. Se encuentra autorizado en España desde el año 1995.

a) Riesgos cardiovasculares y renales

En 2006 se dieron a conocer los resultados de dos estudios que asocian a la aprotinina con riesgos de alteraciones renales (Mangano et al¹, Karkouti et al²), y cardiovasculares (Mangano et al¹). Se trata de estudios epidemiológicos en los que se examinaron los acontecimientos adversos asociados al uso de aprotinina en comparación con otros antifibrinolíticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico, también comercializados en España) en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea coronaria.

El estudio de Mangano et al, evaluó prospectivamente a 4374 pacientes de 69 hospitales de Estados Unidos, Europa y Asia. El uso de aprotinina, en comparación con el no uso de antifibrinolíticos, se asoció con un incremento de riesgo de insuficiencia renal, en particular en los pacientes con cirugía compleja (odds ratio: 2,59, IC95%: 1,36-4,95); y de un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca (odds ratio: 1,42, IC95%: 1,09-1,86). Este incremento no se observó con ácido aminocaproico ni con ácido tranexámico. Los mismos autores han publicado posteriormente el seguimiento a 5 años de los pacientes de este estudio, observándose también un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina³.

El estudio de Karkouti et al² es un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en un hospi-

tal canadiense, que muestra un mayor riesgo de disfunción renal con aprotinina en comparación con ácido tranexámico.

Los resultados de ensayos clínicos confirman la existencia de un mayor riesgo comparado con placebo de disfunción renal en los pacientes tratados con aprotinina. Así, en un meta-análisis de ensayos clínicos⁴ se estimó un riesgo relativo de 1,47 (IC95% 1,12-1,94). Sin embargo, este mismo meta-análisis no ha confirmado una asociación con insuficiencia renal grave ni con eventos cardiovasculares graves.

En este sentido, se ha argumentado que el mayor riesgo de problemas renales y cardiovasculares graves obtenidos en estudios epidemiológicos de naturaleza observacional, podría deberse a un sesgo de confusión por indicación. Es decir, que los pacientes precisamente con mayor riesgo basal de complicaciones renales o cardiovasculares fueran tratados con aprotinina en estos estudios y que, además, los métodos estadísticos de ajuste multivariante utilizados para tener en cuenta esta circunstancia, no hayan conseguido eliminar por completo el referido sesgo. Con los datos disponibles, sin embargo, no es posible conocer en qué medida este sesgo potencial explica el incremento de riesgo observado.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA revisó estos resultados y recomendó las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

Restricción de la indicación a cirugía de derivación aorto-coronaria en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Advertencia sobre riesgo de disfunciones renales, sobre todo en pacientes con alteraciones previas de la función renal.

Se describe como una de las reacciones adversas la posibilidad de fallo renal con aprotinina.

Nuevos estudios en marcha:

En relación con este problema de seguridad, están pendientes de conocerse los resultados finales de varios estudios.

Por un lado, se ha realizado un nuevo estudio en Estados Unidos, ya finalizado, encargado por el laboratorio titular de la autorización de comercialización⁵: Se trata de un estudio observacional de base hospitalaria cuyos resultados preliminares muestran un incremento de riesgo de insuficiencia renal, así como un incremento en la mortalidad global, en el grupo de pacientes tratados con aprotinina con respecto a los pacientes tratados con otros anti-fibrinolíticos o con respecto a pacientes no tratados.

Por otro lado, se está realizando un ensayo clínico multicéntrico en Canadá coordinado por un grupo de investigadores de la Universidad de Ottawa⁶. Prevé la inclusión de 2970 pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea en el que los pacientes son asignados para recibir aleatoriamente aprotinina, ácido amino-caproico, o ácido tranexámico. La AEMPS ha tenido conocimiento de la interrupción de la inclusión de pacientes en este ensayo clínico al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina (riesgo relativo 1,5) con una significación estadística ($p=0.06$) cercana a los límites de significación convencionales. Los resultados finales no se conocerán hasta pasadas unas semanas, de lo cual se informará oportunamente.

b) Riesgo de reacciones anafilácticas graves

La aprotinina es un polipéptido natural que se obtiene de pulmón bovino. La posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia es un riesgo reconocido de este medicamento, con una incidencia que, en caso de administración repetida, puede llegar a ser del 5%. En este sentido, se ha venido administrando una dosis de prueba de aprotinina, previa a la intervención quirúrgica, con el fin de identificar a los pacientes a riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, de acuerdo con los datos aportados por los sistemas de notificación espontánea en todo el mundo, incluyendo los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, se ha constatado que, en relación

con la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves:

Continúan notificándose casos con desenlace mortal por reacciones de hipersensibilidad con aprotinina.

Una proporción de los casos graves lo fueron tras la administración de la propia dosis de prueba, incluyendo casos mortales. En otros casos la reacción ocurrió después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba.

La mayor parte de los pacientes habían sido expuestos aprotinina en los meses anteriores. Aunque la mayoría de los casos de anafilaxis ocurren en la re-exposición en los primeros 12 meses, se han observado casos transcurrido más de un año, y hay comunicados casos incluso en pacientes que recibían por primera vez el medicamento.

Como consecuencia, el grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA ha propuesto incluir las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

En todos los pacientes, antes de administrar aprotinina:

Deberá realizarse una determinación de anticuerpos IgG específicos a la aprotinina.

Debe administrarse la dosis de prueba de aprotinina exclusivamente en quirófano y con los pacientes intubados.

Está contraindicada la administración de aprotinina a los pacientes:

Con resultado positivo de anticuerpos IgG específicos

Que puedan haber estado expuestos a este fármaco en los últimos 12 meses cuando no sea posible determinar los anticuerpos IgG específicos antes de la administración de aprotinina.

En todos los pacientes previamente tratados con productos que contienen aprotinina (incluso selladores de fibrina de administración local que contienen aprotinina, como Tissucol Duo®) su administración requiere una valoración estricta de la relación riesgo/beneficio.

La AEMPS considera necesario que los profesionales tengan en cuenta los datos aportados y así como las medidas adoptadas con el fin de

conseguir una utilización segura y eficaz de la aprotinina. Se puede obtener información más detallada a este respecto en la ficha técnica ac-

tualizada de Trasylol®, la cual puede consultarse junto a esta nota informativa en la página web de la AEMPS.

REFERENCIAS:

Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.

Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in hightransfusion- risk cardiac surgery. *Transfusión* 2006;46:327-38.

Mangano DT et al. Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA*. 2007;297:471-479.

Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 2007 Jun 5;115(22):2801-13.

FDA Public Health Advisory. Aprotinin Injection (marketed as Trasylol). September 29, 2006 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin20060929.htm>).

Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population - the BART study - ISRCTN:15166455 (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455>).

Suspensión cautelar de la comercialización de Trasylol® (Aprotinina)

(Nota informativa de la AEMPS 2007/15, de 5 de noviembre de 2007)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha acordado, como medida de precaución, suspender la comercialización del medicamento Trasylol®, que contiene aprotinina por vía parenteral. Esta medida ha sido comunicada al Laboratorio titular de la autorización de comercialización, Química Farmacéutica Bayer, S.A.

Tal como se informaba el pasado 25 de octubre (ver Nota Informativa de la AEMPS 14/2007), además de los resultados de recientes estudios publicados, que han puesto en duda el balance beneficio-riesgo de este medicamento, se ha producido la interrupción del ensayo clínico BART, que se estaba realizando en Canadá, al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina.

A la luz de la información sobre la interrupción del ensayo clínico BART, la Agencia de Medicamentos de Alemania (BfArM) ha decidido la suspensión cautelar de la autorización de comercialización del medicamento. Además, la decisión de Alemania implica que se va a llevar a cabo una revisión formal del balance beneficio-riesgo a nivel europeo, con una decisión final vinculante para los estados miembros de la Unión Europea.

El ensayo clínico BART, promovido por el Ministerio de Salud de Canadá, estaba siendo lleva-

do a cabo en casi 3.000 pacientes, con el objetivo de demostrar una posible ventaja de aprotinina respecto a la reducción de sangrado clínicamente relevante, sobre otros medicamentos en la misma indicación, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea. Los resultados del análisis intermedio realizado por el comité de seguridad del estudio (DSMB) han mostrado un incremento del 50% de la mortalidad a 30 días en el grupo de pacientes tratados con aprotinina, en comparación con los grupos tratados con ácido tranexámico o ácido aminocaproico (Riesgo relativo, RR=1,5; p=0,06), una diferencia, cercana a los límites de significación estadística convencionales. Además, una tendencia de una mayor mortalidad global en el grupo con aprotinina ha estado presente durante todo el desarrollo del ensayo clínico. En el estudio, la aprotinina muestra, por otra parte, un menor riesgo de sangrado post-operatorio grave que los comparadores, aunque este resultado no compensa el mayor riesgo de mortalidad global encontrado.

La suspensión de la comercialización de Trasylol® (aprotinina), será efectiva a partir del próximo 19 de noviembre de 2007. Trasylol® es un medicamento de Uso Hospitalario, por tanto, los Servicios de Farmacia de los Centros Sanitarios deben llevar a cabo las actuaciones oportunas para la consecución efectiva de esta medida. A partir del 19 de noviembre los Servicios de Farmacia Hospitalaria deberán devolver al titular de la autorización de comercialización los envases de Trasylol® no utilizados y solo se

podrá administrar este medicamento siguiendo el procedimiento de uso compasivo establecido en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

La suspensión será de aplicación hasta la decisión que deba adoptar la Comisión Europea según el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos.

Levetiracetam (Keppra®): errores de dosificación asociados a la administración de concentrado para solución para perfusión

(Nota informativa de la AEMPS 2007/16, de 15 de noviembre de 2007)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), a través del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia Europeo, ha tenido conocimiento de varios casos de incorrecta administración de Keppra® (levetiracetam) concentrado para solución para perfusión que se han notificado en Francia. En todos los casos, los pacientes recibieron una dosis de Keppra® superior a la prescrita.

El concentrado para solución para perfusión de levetiracetam está disponible en España desde junio de 2006 y está indicado en el tratamiento de diferentes formas de epilepsia en adultos y niños, cuando la administración oral no es viable temporalmente.

El error de dosificación se ha debido a una incorrecta interpretación del etiquetado y cartón que acompaña a los viales, cuya concentración "100 mg/ml" aparece en negrita y con caracteres de tamaño superior a los que indican el contenido total del vial "500 mg/5 ml de levetiracetam". Como consecuencia, se administró a los pacientes una dosis cinco veces superior a la prescrita por interpretarse que el contenido total del vial era de 100 mg/ml.

A fecha 10 de septiembre se habían notificado 8 casos en Francia. La mayoría de los pacientes re-

cibieron erróneamente 2500 mg (5 viales) en lugar de 500 mg (1 vial). En siete de estos pacientes no se recogieron reacciones adversas. El paciente restante sufrió náuseas, somnolencia, vértigo y vómitos. En España el Sistema Español de Farmacovigilancia no ha recibido ninguna notificación de este tipo.

A pesar de que no se han notificado reacciones adversas graves en los pacientes que recibieron erróneamente una dosis superior, la AEMPS considera importante advertir a los profesionales sanitarios de este riesgo potencial con el fin de no exceder la dosis prescrita del fármaco por sobredosificación involuntaria mientras se procede a la modificación oportuna del etiquetado del vial y de su cartón exterior, proceso que ya ha sido iniciado, con el fin de dejar más claro que cada vial de Keppra® concentrado para solución para perfusión contiene 500 mg de levetiracetam.

Ranelato de estroncio (Protelos[®], Osseor[®]): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad

(Nota informativa de la AEMPS 2007/17, de 16 de noviembre de 2007)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre datos recientes de seguridad relativos a reacciones de hipersensibilidad graves (síndrome DRESS) asociadas al uso de ranelato de estroncio (Protelos[®], Osseor[®]), que han motivado la actualización urgente de la información de la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos.

Ranelato de estroncio se encuentra autorizado en la Unión Europea (UE) desde septiembre de 2004 para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas.

Desde su comercialización se han notificado en la UE 16 casos, dos de ellos mortales, de un cuadro clínico infrecuente pero grave conocido como DRESS (del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), consistente en erupción cutánea, fiebre, y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado. Este cuadro se ha descrito también asociado al uso de otros medicamentos como anticonvulsivantes, alopurinol, minociclina, abacavir y sulfasalazina. En la mayoría de los casos notificados con ranelato de estroncio los síntomas aparecieron entre 3 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento. Uno de los 16 casos procede de España, donde fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia con recuperación del paciente.

La EMEA ha comunicado el día 16 de noviembre las conclusiones y recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) respecto a la evaluación de este problema de seguridad y su asociación con el uso de

ranelato de estroncio. El CHMP ha recomendado la actualización urgente de la ficha técnica y el prospecto de Protelos[®] y Osseor[®] con la siguiente información:

Se debe incluir una advertencia sobre el riesgo de síndromes de hipersensibilidad graves incluyendo DRESS, habiéndose notificado algunos casos mortales. La recuperación del paciente puede ser lenta y se han notificado casos de recurrencia después de suspender el tratamiento con corticoides.

Se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el tratamiento en el caso de que aparezca una erupción cutánea y se consulte inmediatamente al médico.

Los pacientes que han suspendido el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad no deben reiniciar el mismo.

En los próximos días la AEMPS procederá a actualizar la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contengan ranelato de estroncio, para incluir la información mencionada entre las precauciones a tener con su uso.



La ciencia se compone de errores, que a su vez son los pasos hacia la verdad...

Julio Verne

Insuficiencia cardiaca congestiva en una enferma de Parkinson

Ana Rando Jiménez, Joaquina Ramos Ayllón, Esther Martín Auriolles, Gema Fontalba Ruiz, Francisca Padín López.

Enferma de Parkinson desde 2003 y diagnosticada en 2005 de leve insuficiencia aórtica y mitral, en seguimiento por los servicios de neurología y cardiología en Hospital Universitario de tercer nivel, comienza con súbito empeoramiento de su insuficiencia valvular y signos de insuficiencia cardiaca congestiva refractaria a tratamiento, por lo que en repetidas ocasiones acude al Centro de Salud.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO:

Motivo de consulta:

Disnea de esfuerzo, ortopnea, y edemas maleolares (hasta la rodilla).

Antecedentes personales

Alergia a penicilinas, sin hábitos tóxicos.

— Hipertensión arterial:

Hipertensa (grado leve), al menos, desde hace 10 años. Recibe tratamiento con doxazosina (1-0-0), manteniendo cifras tensionales de aproximadamente 130/80.

— Enfermedad de Parkinson:

En su caso no comenzó con temblor de reposo sino con alteraciones en la marcha, haciéndose lenta, con pasos cortos, encorvada y con tendencia a acelerarse (marcha festinante), y casi al mismo tiempo comenzó a desarrollar cierto grado de rigidez.

En tratamiento con:

— cabergolina: 2 mg (1-0-0), que se incrementa hasta 10 mg/día

— levodopa/carbidopa: 100/25 (1-1-1-1)

— selegilina: 20 mg (1-1-0)

— entacapona: 200 mg (1-1-1-1)

— Insuficiencia aórtica y mitral:

La paciente fue diagnosticada en 2005 de insuficiencia mitral y aórtica leve. Resultó un hallazgo casual y en ningún momento manifestó síntoma alguno.

— Insuficiencia venosa:

La paciente comenzó con cansancio y pesadez de miembros inferiores, sobre todo relacionados con el ortostatismo, calambres y

sensación de distensión en la región maleolar y musculatura gemelar. Posteriormente apareció sensación pruriginosa y edema a nivel maleolar.

— Artrosis de la columna:

Artrosis tipo idiopática localizada en raquis, que comenzó con síntomas de dolor, rigidez y limitación de la movilidad, que empeoraba con la movilización, apareciendo en su radiografía de columna, osteofitos con disminución del espacio intervertebral. Se le pautó a partir de este momento paracetamol 1 g (1-1-1).

— Obesidad

— Incontinencia urinaria

Sin antecedentes quirúrgicos.

Exploración física:

Inspección: Paciente consciente, orientada y colaboradora. Buen estado general. Eupneica en reposo. Bien hidratada y perfundida. Normocoloreada.

Cabeza y cuello: No adenopatías. Pulsos carotídeos simétricos, sin soplos. No ingurgitación yugular.

Tórax: Auscultación torácica: disminución del murmullo vesicular generalizado, con crepitanes basales. Auscultación cardiaca: Latido rítmico y regular, sin soplos.

Abdomen: no organomegalias. No doloroso

Miembros inferiores: se palpan pulsos periféricos. Trastornos cutáneos tróficos vasculares.

Exploración neurológica:

Estado mental: ligera desorientación temporoespacial

Lenguaje: disártrico

Fondo de ojo: normal

Ana Rando Jiménez,
Joaquina Ramos Ayllón,
Esther Martín Auriolles,
Gema Fontalba Ruiz,
Francisca Padín López.
Unidad de Gestión
Clínica "Miraflores de
los Ángeles". Distrito
Sanitario Málaga.

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

Pares craneales (PC): pupilas normales. Agudeza visual normal. MOE normal. Campimetría por confrontación normal. Trigémino normal. Facial normal. Resto de PC normales.

Sistema motor: Moviliza las cuatro extremidades, aunque inferiores con más dificultad. Hipocinética.

Sensibilidad: superficial y profunda normales.

Reflejos: reflejos osteotendinosos normales. Reflejos cutáneo-plantares, flexores.

Test cerebelosos: Pruebas dedo-nariz y talón-rodilla normales.

Romberg: negativo

Signos menígeos: ausentes.

Exploraciones complementarias:

Hemograma: hemoglobina 11 g/dL, hematocrito 33%, plaquetas 213.000/mL, leucocitos 8800/mL. Coagulación normal.

Bioquímica: Glucosa 187 mg/dL. Urea 72 mg/dL, creatinina 1,6 mg/dL, iones normales.

Hemocultivos: negativos.

Electrocardiograma: ritmo sinusal a 111 lpm. No alteraciones de la repolarización.

Radiografía de tórax: índice cardiorácico aumentado, redistribución vascular.

Enfermedad actual:

La paciente fue diagnosticada de Parkinson en el 1998, cuando la enfermedad se encontraba en un estadio temprano, en el que aun no había incapacidad, y comenzó con tratamiento sólo con carbergolina. En 2003 la enfermedad comenzó a dar sintomatología importante.

En 2005 es diagnosticada de insuficiencia aórtica y mitral, y comienza a sufrir deterioro de movilidad y del autocuidado físico. A partir de este momento su neurólogo decide aumentar dosis de la medicación antiparkinsoniana. Cuatro meses después la paciente acude a consulta porque comienza con edemas maleolares y tibiales que al principio se atribuyen a insuficiencia venosa. Seguidamente presenta disnea de esfuerzo y ortopnea, por lo que comienza con tratamiento con furosemida que no consigue reducir la sintomatología.

El cuadro no concordaba con el grado de la insuficiencia mitral y aórtica (leve). Recordemos que el diagnóstico había sido casual y la paciente había permanecido asintomática.

Durante este periodo la paciente fue incluida en un programa de incapacitados, ya que no puede andar y su marido, que también es incapacitado, no puede traerla en silla de ruedas. Además refiere problemas de memoria.

En enero de 2006 es ingresada en el servicio de medicina interna del Hospital de referencia por empeoramiento de sintomatología cardíaca además de alteración en nivel de conciencia. En la radiografía de tórax aparece un índice cardiorácico

aumentando, con redistribución vascular y atelectasia derecha.

En el hospital se decide retirar la carbergolina, atribuyendo a ésta el empeoramiento tanto cardíaco como mental de la paciente, aunque en el informe de alta no especifica la razón exacta de porqué se llega a esta conclusión.

Diagnóstico diferencial:

Para una paciente que acude a consulta con aumento de edemas en miembros inferiores, disnea y ortopnea de varios meses de evolución cabe establecer el siguiente diagnóstico diferencial:

Edema localizado:

Por lo general el edema que se origina por inflamación o hipersensibilidad se identifica fácilmente.

Edema de miembros, disnea y ortopnea

— Origen hepático.

— Origen renal:

Síndrome nefrótico

Glomerulonefritis aguda y otras formas de insuficiencia renal

— Origen farmacológico:

Relativo al consumo de corticoides, aines, anticonceptivos, vasodilatadores, calcioantagonistas. Entre sus mecanismos se encuentra la vasoconstricción renal, la dilatación arteriolar, el aumento de la reabsorción renal de sodio y la lesión capilar.

— Origen nutricional.

— Origen cardíaco:

Se identifican los siguientes hallazgos en la exploración: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga, ingurgitación yugular, tercer y cuarto ruido, soplos, estertores.

Es necesario indagar sobre diversos factores de riesgo: antecedentes de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, valvulopatías, edad avanzada, hipertensión arterial. Así como una especial atención a las pruebas complementarias: radiografía de tórax (cardiomegalia, redistribución vascular, edema intersticial, alveolar), analítica básica (hemograma, bioquímica renal, electrolitos, transaminasas, hormonas tiroideas), electrocardiograma (arritmias: fibrilación auricular, bloqueos de rama; isquemia, necrosis, hipertro del ventrículo izquierdo).

Una vez descartados el resto de causas de edema, disnea y ortopnea, y basándonos en las pruebas analíticas realizadas en el Servicio de Medicina Interna, quedaba claro que se trataba de una insuficiencia cardíaca congestiva. En esta afección, es defectuoso el vaciamiento sistólico de las cavidades cardíacas, el deterioro de la relajación ven-

tricular, o ambos, lo que favorece la acumulación de sangre en el corazón y en la circulación venosa a expensas del volumen arterial eficaz. En la insuficiencia cardiaca disminuye la inhibición del centro vasomotor gobernada por los barorreceptores, lo que determina una activación de los nervios vasoconstrictores renales y del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la consiguiente retención de sodio y agua.

La otra cuestión por resolver era la causa de tan rápida evolución de la patología en esta paciente que previamente se encontraba bien y que además era refractaria al tratamiento. Se encontró una relación causal temporal con el incremento de la dosis de cabergolina de 2 a 10 mg/día. Además, los síntomas congestivos coincidieron con el deterioro cognitivo de la paciente.

Evolución

Tras el abandono de la medicación comenzaron a desaparecer los síntomas cardiacos. Perdió peso al mejorar la insuficiencia cardiaca y comenzó con rehabilitación. Finalmente la paciente podía levantarse sola aunque con mucha dificultad.

Pocos meses después del alta hospitalaria volvió a ser ingresada en neumología por empeoramiento de disnea, que originó un cuadro de insuficiencia respiratoria global.

Durante su estancia presento episodios de discinesia consistentes en movimientos involuntarios de cara y extremidades superiores, taquipnea y alteración de la musculatura faringo-laríngea, por lo que se la trasladó a neurología. En este servicio reajustaron la dosis de dopamina, y la paciente comenzó a mejorar, desapareciendo por completo la disnea, y en los últimos 6 meses la paciente no ha vuelto a tener ningún problema.

Actualmente sigue siendo tratada de Parkinson con dopamina y se encuentra en una silla de ruedas. Obviamente tiene las limitaciones propias de su enfermedad, pero por lo demás su estado de salud es bueno, y esto le permite llevar una vida mucho más activa (sale de casa a diario). Aunque el temblor en ella es mínimo, tiene que ser ayudada para levantarse, sentarse, acostarse, asearse, y a veces comer, aunque es muy presumida y todos los días se peina y se maquilla ella sola para salir a la calle.

Cognitivamente su estado es muy bueno y no presenta ningún signo de demencia.

DISCUSION

Evaluamos un caso clínico que tiene como protagonista a una paciente anciana pluripatológica y, por tanto, polimedicada. El envejecimiento modifica la función orgánica, en particular la relacionada con la disponibilidad y distribución de los fármacos. No debe extrañar, que la farmacocinética de las personas mayores difiera de la de los

adultos, lo que se traduce en que algunas intervenciones terapéuticas no siempre tienen el resultado esperado, así como en una mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos entre los ancianos. Otro elemento predisponente, es la mayor sensibilidad de los órganos efectores y la alteración de algunos sistemas fisiológicos de control. En definitiva resulta difícil optimizar la farmacoterapia del anciano.

En estos casos existe además un importante infradiagnóstico de los efectos adversos de los fármacos, sobre todo en aquellas novedades terapéuticas, en las que la frecuencia de utilización aun no ha desvelado algunos de los potenciales efectos no deseados. La mayoría de las veces, un deterioro agudo en el estado de salud de un paciente anciano se relaciona con una simple evolución de la historia natural de su enfermedad de base, no teniendo en cuenta el hecho de que cualquiera de los múltiples fármacos que está tomando puede ser el causante; retrasando con esto el auténtico diagnóstico, y exponiéndolo durante mayor tiempo a la verdadera causa de este deterioro.

La enfermedad de Parkinson afecta al 1% de la población mayor de 50 años, siendo su edad media de comienzo entre los 50 y 65 años, con más de 100.000 enfermos en España. El impacto de la enfermedad se desprende del hecho que la mortalidad es dos a cinco veces mayor en personas afectadas que en controles de la misma edad, ocasionando una disminución de la supervivencia y un deterioro importante de la calidad de vida. La evolución actual de la patología está muy condicionada por la medicación que recibe el paciente para paliar los síntomas. Su etiología sigue sin conocerse con exactitud. Para el control de los síntomas disponemos de múltiples terapias aunque ninguna es totalmente eficaz ni existe una cura definitiva para este mal.

En el tratamiento pueden ser útiles los antagonistas muscarínicos no selectivos. Sobre todo para mejorar el temblor. La amantadina, sola o combinada con anticolinérgico, algunas veces resulta útil para el parkinsonismo leve; actúa potenciando la liberación de la dopamina endógena. En la mayoría de los pacientes con parkinsonismo la levodopa, precursor dopamínico de la dopamina, consigue una mejoría sintomática, siendo especialmente útil para mejorar la bradicinesia. También puede ser útil la adición de selegilina, un inhibidor de la aminooxidasa que disminuye el metabolismo de la dopamina. Los fármacos agonistas dopaminérgicos pueden conseguir una mejoría sintomática mediante la estimulación directa de los receptores dopaminérgicos. Los primeros disponibles fueron la bromocriptina y pergolida.

Centrándonos en el motivo que originó las consultas y posterior ingreso de la paciente, ésta ma-

nifestó sobre todo una pérdida de memoria, con un estado previo normal, sin signos de demencia, y dificultad para realizar actividades complejas que antes efectuaba. Ambos hechos podrían hacernos pensar que se trataba simplemente de la natural evolución de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la rápida instauración del trastorno cognitivo, junto con la coincidencia en el tiempo del empeoramiento cardiaco de la paciente, permitió plantear una causa de origen farmacológico.

Dentro del prospecto de cabergolina se señala vagamente que hay que tener especial cuidado en pacientes con enfermedades cardiovasculares, así como la posibilidad de que acontezcan una serie de efectos adversos neurológicos, cardiacos, etc. Estos efectos y contraindicaciones aparecen mejor descritos en la ficha técnica del producto, en la que se contraindica su uso en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardiaca, pudiendo agravar los síntomas, y que éstos suelen mejorar después de la interrupción del tratamiento.

El 27 de abril de 2007 el laboratorio *Pfizer España* envía una carta dirigida al profesional sanitario, comunicando contraindicaciones de uso y nuevos requisitos de seguimiento, advirtiendo que en enero de ese año en la revista *New England Journal of Medicine* aparecieron publicados artículos en relación al aumento de riesgo y en la frecuencia de aparición de regurgitación valvular clínicamente relevante en pacientes que tomaban cabergolina.

Tanto para pergolida como para gabergolina, las valvulopatías observadas se producen como consecuencia de una reacción fibrótica que restringe el movimiento normal de las válvulas.

La fibrosis retroperitoneal y pleuropulmonar, aunque raras, son dos reacciones adversas conocidas en los agonistas dopaminérgicos ergóticos. Aunque, hasta el momento presente, no habían

afectado de forma significativa la terapéutica con estos fármacos. En los estudios publicados hasta la fecha se pone de manifiesto que la fibrosis valvular está relacionado con la alta afinidad por los receptores 5-HT_{2B} (expresados en las válvulas cardiacas), de manera que se induce una mitogénesis y, en consecuencia, proliferación de fibroblastos.

Por otro lado, otra conclusión de los estudios publicados es que la reacción fibrótica observada no acontece con otros agonistas dopaminérgicos no ergóticos. Así mismo, se ha observado que la 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 de tratamiento (independientemente de la dosis).

Estos hallazgos han conducido al esbozo de medidas encaminadas a disminuir el riesgo en pacientes que deban recibir estos medicamentos. Una, asumible de forma inmediata, es la de realizar un estudio ecocardiográfico a los pacientes. La otra, relacionada con la investigación, consistiría en introducir test de afinidad sobre el receptor 5-HT_{2B} en fase preclínica para nuevos fármacos en desarrollo.

Una vez que se descubrió la causa del empeoramiento de la paciente, el médico de Atención Primaria le comunicó que notificaría al centro andaluz de farmacovigilancia la reacción adversa a este medicamento, mediante el impreso correspondiente (tarjeta amarilla). La paciente se opuso en un principio ya que pensaba que esto podía perjudicar al neurólogo que la había tratado, y para ella "...esto había sido un accidente, donde no había culpables". Le explicaron que el médico no sufriría consecuencia alguna, pero seguía desconfiando de que fuera así. En ciertas ocasiones, estas actitudes sumadas a temores parecidos en profesionales sanitarios conducen a una infranotificación de reacciones adversas.

BIBLIOGRAFÍA

Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007; 6: 826-29.

Kvermo T, Härtter S, Bürger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther* 2006; 28: 1065-78.

Shade R, Anderson F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.

Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39-46.

Estrategias para prevenir la nefrotoxicidad por contrastes radiológicos

Am Heart J 2007 Sep;154(3):539-44.

Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial.

La toxicidad renal por administración intravascular de medios de contraste radiológico es la tercera causa de insuficiencia renal intrahospitalaria

La toxicidad renal por administración intravascular de medios de contraste radiológico es la tercera causa de insuficiencia renal intrahospitalaria. Se produce en alrededor del 33% de los pacientes de alto riesgo. Los principales factores de riesgo son: insuficiencia renal previa, diabetes mellitus, edad superior a 60 años, insuficiencia cardiaca grado III o IV, deshidratación, hipovolemia, mieloma múltiple, y tratamiento con fármacos que pueden alterar la regulación del filtrado glomerular como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o anti-inflamatorios no esteroideos. La lesión renal suele ser leve y revertir en 48-72 h pero puede prolongar el ingreso hospitalario y a veces puede requerir diálisis transitoria. El mecanismo por el que se produce no es totalmente conocido: se puede deber a un efecto tóxico directo del contraste posiblemente a través de la producción de radicales libres, pero se ha descrito también vasoconstricción mediada por adenosina y alteración de la capacidad autorreguladora del riñón mediada por óxido nítrico.

En múltiples ensayos clínicos se han evaluado diferentes estrategias para prevenir la nefrotoxicidad por contrastes. Uno de los métodos más eficaces es mantener una adecuada hidratación, por ejemplo con 1-1.5 ml/kg/h de suero salino isotónico empezando 3-12 h antes de la intervención diagnóstica y continuando 6-24 h después. No obstante, el régimen de administración de líquidos más adecuado no está claro y hay estudios en los que se ha evaluado la hidratación con suero salino hipotónico o suero bicarbonatado, que parece que podría ser más eficaz. Otra estrategia puede ser la utilización de contrastes no iónicos de baja osmolaridad que han

demostrado que disminuyen el riesgo de nefrotoxicidad medido como elevación de la creatinina plasmática, especialmente en pacientes con enfermedad renal previa, pero no han demostrado que disminuyan significativamente la necesidad de diálisis; como su precio es superior se deberían utilizar solamente en pacientes con factores de riesgo. Otras medidas útiles son utilizar la mínima cantidad de contraste y suspender otros fármacos nefrotóxicos, si es posible. En cuanto a los fármacos, la N-acetilcisteína, que actúa secuestrando radicales libres, parece potencialmente eficaz para prevenir la nefrotoxicidad por contrastes radiológicos, y otros fármacos que podrían ser útiles pero requieren más evaluación son la pentoxifilina, teofilina, estatinas, ácido ascórbico, y prostaglandina E₁. Hay otros fármacos que no han sido eficaces en varios ensayos clínicos, como fenoldopan, arginina, dopamina, los calcio-antagonistas, y el péptido atrial natriurético, y otros que incluso podrían ser perjudiciales, como la furosemida, el manitol, y los antagonistas de receptores de endotelina.

Ante esta discusión sobre cual es la estrategia más adecuada para evitar este riesgo tan frecuente, los autores de este artículo se plantearon hacer un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en el que se incluyeron 264 pacientes a los que se les iba a realizar una coronariografía (al 28,6% se les realizó una intervención coronaria percutánea) y tenían una creatinina superior a 1,2 mg/dl. Los pacientes recibieron aleatoriamente una de las siguientes tres pautas profilácticas: infusión de suero bicarbonato (154 mEq/l en suero glucosado al 5%), o cloruro sódico (154 mEq/l) o cloruro sódico asociado

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

Tabla 1: Comparación de creatinina y aclaramiento de creatinina antes y 48 h después de administrar el contraste radiológico (media y rango) e incidencia de nefrotoxicidad (%).

	Cloruro sódico (n = 88)	NAC + cloruro sódico (n = 88)	Bicarbonato sódico (n=88)	P
Creatinina sérica basal (mg/dl)	1.39 (1.2-3.8)	1.40 (1.2-2.3)	1.40 (1.2-2.5)	0,32
Creatinina sérica a las 48 h (mg/dl)	1.46* (1.0-3.3)	1.42* (0.9-3.7)	1.36 (0.9-3.6)	0,006
Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	49.7 (20.5-105.3)	49.8 (21.9-100.9)	45.3 (20.5-80.5)	0.57
Aclaramiento de creatinina a las 48 h (ml/min)	48.1 (17.7-100.9)	46.5 (13.9-127.7)	52.9 (20.4-118.1)	0.072
Sujetos con nefrotoxicidad por contraste	13.6%*	12.5%	4.5%	0.095

*p = significación estadística; * estadísticamente significativo con respecto a bicarbonato sódico; NAC: N-acetilcisteína.*

El suero bicarbonatado es eficaz para prevenir la nefrotoxicidad por contraste radiológico debido a su efecto antioxidante

a N-acetilcisteína oral (600 mg dos veces al día, empezando el día antes y continuando el día del procedimiento). Todos los pacientes recibieron la misma cantidad de líquido (1 ml/kg/h con un límite superior de 100 ml/h) empezando 6 h antes y continuando hasta 6 horas después del procedimiento.

Para reducir la variabilidad, todos los pacientes recibieron el mismo tipo de contraste, que fue ioxaglato, un contraste iónico de baja osmolaridad. El volumen de contraste fue similar en los 3 grupos. Aunque un contraste no iónico podría prevenir mejor la nefrotoxicidad en pacientes de riesgo, los autores prefirieron utilizar un contraste iónico porque parece que se pueden obtener mejores resultados clínicos y menor incidencia de complicaciones tromboticas, especialmente en las intervenciones coronarias.

No se encontraron diferencias entre los 3 grupos en cuanto a las características demográficas o los factores de riesgo. El 76,4% de los pacientes eran hombres y tenían una edad media de 69 años con un rango de 40 a 87. El 96,8% de los pacientes padecían una enfermedad coronaria, el 77,3% eran hipertensos, el 45,1% eran diabéticos y el 26,5% tenían insuficiencia cardiaca. El 81,4% tomaban beta-bloqueantes, el 69,3% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el 18,6% calcio-antagonistas y el 17% antagonistas de los receptores de angiotensina.

El cambio en el aclaramiento de creatinina fue significativamente mejor en el grupo de suero bicarbonatado que en los otros 2 grupos (ver tabla 1). Se consideraba que existía nefrotoxicidad por contraste cuando la creatinina sérica aumentaba

0,5 mg/dl o más de un 25% con respecto al valor basal. La incidencia de nefrotoxicidad fue significativamente menor en el grupo de bicarbonato (4,5%) que en el grupo de cloruro sódico (13,6%) y tendía a ser mejor que en el grupo de cloruro sódico y N-acetilcisteína (12,5%).

Sorprendentemente la N-acetilcisteína no mejoraba el resultado con respecto a la infusión de cloruro sódico solo, en contra de lo que se había visto en varios estudios previos; esto se puede explicar porque los pacientes tenían una adecuada hidratación, tenían disfunción renal leve y recibieron pequeñas cantidades de contraste. Es posible que la N-acetilcisteína sea eficaz en otros pacientes como los que tienen la función renal más alterada, o los que no pueden recibir una cantidad suficiente de líquidos por insuficiencia cardiaca, o en los que no se pueda hacer hidratación previa por la necesidad urgente de realizar la prueba radiológicas. No obstante, es necesario realizar ensayos clínicos específicos para confirmar esta hipótesis.

Finalmente, podemos concluir que la administración de suero bicarbonatado es más eficaz que el cloruro sódico para prevenir la nefrotoxicidad por contraste radiológico. El bicarbonato sódico puede ser eficaz porque tiene efecto antioxidante y secuestra radicales libres. Al disminuir la acidificación de la orina y de la médula renal, puede reducir la generación de radicales libres y proteger el riñón de la lesión oxidante. Es posible que la combinación de bicarbonato y N-acetilcisteína sea más eficaz que el bicarbonato solo porque se potenciaría el efecto antioxidante. No obstante, se tendrán que hacer estudios específicos para confirmarlo.

Don Teófilo Hernando Ortega, el adelantado de la farmacología española

Antonio G. García y Luis Hernando

Tuvo el mérito de ser el primero en comprender la necesidad de crear una disciplina que tratara del manejo clínico de los medicamentos y sus riesgos

Resumen

D. Teófilo Hernando Ortega nació el 14 de abril de 1881 en Torreadrada, provincia de Segovia (España). Murió cercano a cumplir los 95 años el 7 de marzo de 1975 en Madrid. Casado y con dos hijos, fue Médico, Profesor de Farmacología experimental y creador de la Farmacología Clínica. Jugó un papel relevante en el progreso intelectual de España en la primera mitad del siglo XX.

Su formación farmacológica se hizo al lado de Osswald Schmiedeberg, en Estrasburgo, por cuyo laboratorio de Farmacología desfilaron científicos de todo el mundo. Don Teófilo desarrolló en España con posterioridad las enseñanzas de Schmiedeberg. De ahí que podamos decir de él, con toda justicia, que fue un adelantado del desarrollo de esta disciplina en España. Tuvo el mérito de ser el primero en comprender la necesidad de crear una disciplina que tratara del manejo clínico de los medicamentos y sus riesgos, y de introducirla en el curriculum docente de la Facultad de Medicina en sus últimos años, cuando los alumnos tenían suficiente formación clínica como para poder sacar partido de estas enseñanzas. Por ello se le puede considerar introductor de la luego llamada Farmacología Clínica. Creó también una Escuela de Patología Digestiva en Madrid.

La yatrogenia fue una gran preocupación en su vida y desde su cátedra enseñó el difícil arte de recetar con exactitud y con prudencia. D. Teófilo Hernando Ortega hizo sus estudios universitarios en Madrid, donde los maestros que más influyeron en su formación fueron Don Santiago Ramón y Cajal, Don Pedro Oloriz y Don Alejandro San Martín. Fue Interno de los Hospitales Clínico y General de Madrid y Médico de la Beneficencia Municipal madrileña.

Fue profesor auxiliar de la Facultad de Medicina de Madrid y Catedrático de Terapéutica y Arte de Recetar de la Facultad de Medicina de la Universidad Central en 1912, obteniendo todos estos cargos por oposición.

Para terminar, un apunte sobre la personalidad de un hombre que nunca quiso ostentar un cargo político, por más que le ofrecieron los más altos (varios Ministerios, incluso la Presidencia de la República) y que alcanzó en los técnicos los máximos. Sólo dejó a sus herederos naturales una disposición testamentaria, que en su eskuela figurara tan solo una palabra: Médico.

Un bosquejo curricular

En mayo de 1881, el Profesor Pedro Sánchez García y algunos de sus discípulos, entre los que se encuentra uno de los autores (AGG), tuvo la feliz idea de honrar la memoria de Don Teófilo Hernando con una serie de "Lecciones Conmemorativas" de carácter bienal, que se celebran en mayo, coincidiendo con el "Minicongreso de Farmacología y Terapéutica" de los estudiantes de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. En mayo de 1993, nuestro gran historiador de la Medicina, Don Pedro Laín Entralgo, impartió la "VII Lección Conmemorativa Teófilo Hernando", con el título "Teófilo Hernando en la Medicina Española". En la primera parte de su magistral conferencia trazó un bosquejo curricular de Don Teófilo que vale la pena reproducir.

«Ante todo, como diría Stendhal, los datos exactos. Teófilo Hernando nació el 14 de abril de 1881 en Torreadrada (Segovia), hijo de un médico rural. Cursó el bachillerato en los institutos de Burgos y del madrileño Cardenal Cisneros, y los estudios de Medicina en el San Carlos de Madrid (1903-1907). Federico Olóriz (Anatomía), Santiago Ramón y Cajal (Histolo-

Don Pedro Laín Entralgo, que conoció muy de cerca a Don Teófilo, le retrató magistralmente en sus vertientes científica, docente y humana

Nunca aceptó cargos políticos, aunque le fueron ofrecidos los más altos

gía), Manuel Alonso Sañudo (Clínica Médica) y Alejandro San Martín (Terapéutica) fueron los maestros que sobre él ejercieron mayor influencia. Una serie de éxitos jalona los primeros pasos de su vida médica; gana por oposición plazas de médico de la Beneficencia Municipal de Madrid, médico forense, médico de baños y Profesor auxiliar de Terapéutica y Medicina Legal. Esta actividad universitaria fue la que decidió el rumbo de su vida. En efecto, en 1911, pensionado por la entonces naciente Junta para Ampliación de Estudios, trabajó en Estrasburgo junto a Schmiedeberg, "padre de la Farmacología moderna" y un año más tarde ganaba la Cátedra de Terapéutica, Materia médica y Arte de Recetar de la Facultad de Medicina de Madrid. Desde entonces, su labor y su talento van a concentrarse simultáneamente, con creciente prestigio nacional e internacional, en dos campos: su cátedra a cuyo vetusto contenido había de imprimir un giro decisivo, y su práctica gastroenterológica, en la que pronto sería una de las máximas figuras españolas. Así lo reconoció bien pronto la Real Academia Nacional de Medicina, que en 1919 le eligió como miembro titular.

Tras el advenimiento de la Segunda República fue presidente del Consejo Nacional de Cultura, miembro de la Junta para Ampliación de Estudios, presidente de la Asociación Protectora de los Archivos Catedralicios, del Instituto de Farmacología y comprobación de Medicamentos, de la Sociedad Española de Historia Natural. Nunca aceptó cargos políticos, aunque le fueron ofrecidos los más altos.

En 1936 se exilia voluntariamente y, desde ese año hasta 1941, fecha de su regreso a España, reside en París. Fue desposeído de su Cátedra, a la que no sería reintegrado hasta el día de su jubilación en 1951. Desde 1941 hasta su muerte, su magisterio, por el que mereció el título de "Patriarca de la Medicina Española" (Academia de Medicina de Sevilla, 1969), tuvo como ámbito inmediato todo el territorio nacional y como área de irradiación toda la de nuestra lengua: las Reales Academias de Medicina de Zaragoza, Sevilla, Valladolid, Madrid, Valencia y cinco hispanoamericanas le nombraron miembro de honor, la de París le incluyó entre los suyos y multitud de instituciones médicas y científicas la dedicaron homenajes parecidos. Torreadrada, Segovia, Ronda y Madrid tienen calles con su nombre. Rodeado por este cálido halo de admiración, gratitud, respeto y cariño murió el 10 de marzo de 1975».



D. Teófilo en sus años 40, en su despacho de Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad Central

Visión de Don Teófilo sobre la enseñanza de la Medicina en España

Cuando era presidente del Consejo Nacional de Cultura escribió un detallado informe que le había solicitado la Sociedad de Naciones (Hernando, 1934) en el que vertía conceptos muy interesantes sobre la necesidad de reformar la enseñanza de la Medicina en España- Las deficiencias de la educación médica del primer tercio del siglo XX las enumeraba así: «1) deficiencia en la enseñanza clínica; 2) falta de personal docente y de medios para la enseñanza; 3) exámenes principalmente memorísticos que no demuestran nada; 4) enorme cantidad de alumnos...».

Resulta curioso que ya en 1934 resaltara que una dificultad añadida para la enseñanza de la Medicina era «la enorme extensión de los conocimientos que ha de adquirir el médico». Don Teófilo sobrevivió a esta frase nada menos que 61 años. Él vivió el enorme progreso de la Medicina y la Farmacología desde que en los años 30 se descubrieran las sulfamidas (Gerard Domagk) y la penicilina (William Fleming). Su insaciable curiosidad se reflejó en la construcción de la vasta biblioteca de su madrileña casa de Don Ramón de la Cruz, en la que uno de los coautores (AGG) recibiera las orientaciones del Maestro para iniciar su carrera farmacológica.

Consciente de la creciente complejidad de la Medicina, Don Teófilo escribía en 1934: «Por muchos esfuerzos que se hagan para defender al antiguo médico general, que cuidaba todas las enfermedades, agudas y crónicas, médicas y quirúrgicas, de viejos y de niños, asistía a los partos, etc... etc..., no creo que haya quien se encuentre completamente convencido de esta defensa».

Don Teófilo predijo el advenimiento de las especialidades médicas (él mismo cultivó con acierto las enfermedades del aparato digesti-

Ya en 1934 Don Teófilo pedía que se restringiera la cantidad de datos innecesarios que se proporcionaban a los alumnos de Medicina. ¡Si viviera hoy...!

vo), el advenimiento de los hospitales (dadas las dificultades de asistir a los pacientes en sus casas), defendió el desarrollo de una medicina socializada que no debía deteriorar la medicina individual. Decía: «sospechamos que la medicina individualizada subsistirá por mucho tiempo, quizás siempre, entre otras razones por la influencia personal que cada médico ejerce sobre cada paciente». Hoy, Don Teófilo aplaudiría la existencia de una densa red de hospitales que se extienden por toda la geografía española; pero sentiría sorpresa y tristeza al constatar el deterioro de la relación médico-enfermo y de la conversión de un enfermo en un número de historia clínica, gracias al avance imparable de la informática.

En lo que sí acertó fue en su predicción de que el médico general (hoy médico de familia) no debía desaparecer, «el médico total, que tenga un máximo de cultura clínica para que, unas veces diagnostique, algunas trate y siempre oriente al enfermo acerca del sitio en el que crea tenga más probabilidades para encontrar la salud perdida». Hoy, Don Teófilo se congratularía de ver los centros de salud de pueblos y ciudades, en donde se practica la medicina de atención primaria en conexión con el hospital.

Es muy curioso comparar las ideas de educación médica de Don Teófilo, expresadas en su ensayo de 1934 con las actuales: los problemas que él diagnosticó persisten hoy. Veámoslo a través de sus propias frases:

«Como dice Ortega y Gasset, en la Universidad es imposible que el alumno aprenda todo lo que se pretende enseñarle; constituyendo el plan ideal, el de enseñarle aquello que pueda aprender».

«En general, no se hace cada año otra cosa que aumentar el número de enseñanzas y cada profesor esforzarse en exponer su disciplina con la mayor amplitud posible, entrando en todos los detalles».

«Creemos que no debe recargarse al alumno con datos, muchas veces inútiles».

«El profesor debe dirigir sus enseñanzas no a los superdotados, sino a la mayoría de capacidad media, pero en condiciones de adquirir los conocimientos necesarios para el ejercicio profesional».

«La investigación puede considerarse como una especialidad, de la que el médico práctico puede tener nociones, como de otras especialida-

des. Esto no significa que se los deba hacer a todos investigadores, que sería tan absurdo como hacerles a todos oftalmólogos o radiólogos».

«Es inútil y hasta perjudicial, que se haga aprender a todos los alumnos los centenares de hipnóticos, antitérmicos-analgésicos, anestésicos locales, antisépticos, etcétera, que se encuentran en el comercio. Se les darán las nociones generales de estos grupos de medicamentos y después la manera de emplear algunos de los más importantes señalando la existencia de los otros. Lo mismo digo de las técnicas quirúrgicas, las mil teorías patogénicas de las enfermedades...».

Pero Don Teófilo, tras expresar estas ideas, tan actuales hoy, 73 años después, puntualiza:

«Esto no significa que yo crea que la enseñanza de la Medicina ha de quedar reducida a una serie de esquemas que dé a los alumnos la sensación de que se trata de una cuestión terminada. El maestro, además de enseñar todo aquello de utilidad inmediata, debe tener la habilidad suficiente para sembrar inquietudes en sus discípulos, señalándoles las dudas, lo que se desconoce y las posibles orientaciones en diversos aspectos de la Medicina».

Es interesante resaltar un último apunte sobre el contenido y enfoque de las enseñanzas médicas, relacionado con la formación cultural del médico. Don Teófilo, cuando define los objetivos de la Universidad, se refiere a su doble misión de «formar profesionales y preparar investigadores». Pero luego cita a Ortega y Gasset y añade el objetivo de la transmisión de la cultura. Don Teófilo expresa con claridad meridiana esta idea: «El médico tiene que ser además un hombre culto, es decir, debe tener un cierto conocimiento de los problemas más importantes de su tiempo». Y añade: «Es difícil conocer una disciplina aislada, siendo necesaria una cultura histórica y científica que permita situarla en el espacio y en el tiempo».

Don Teófilo fue un firme defensor del aprendizaje práctico, dificultado en su época por la masificación de los alumnos y la escasez de hospitales. Resulta curioso que Don Teófilo reclamara el uso de todos los hospitales disponibles para la docencia, y no solo los hospitales clínicos. Visto con la óptica de hoy, Don Teófilo fue un clarividente ya que hoy muchos buenos hospitales de la Seguridad Social son universitarios y se dedican a la docencia pregraduada. Fue un adelantado de las enseñanzas que hoy

Al alumno de medicina debe enseñársele solo lo que pueda aprender y sea necesario para su ejercicio profesional

se practican, pues ya las preconizó en su informe para la Sociedad de Naciones de 1934: «No cabe duda que el mejor procedimiento es el internado: es el modo de que el estudiante viva constantemente cerca del enfermo y siga las incidencias de la enfermedad». Preconizó la realización de guardias periódicas y de estancias breves durante semanas, en los distintos Servicios, lo que denominamos rotaciones clínicas por las distintas especialidades de los alumnos de cursos clínicos de Medicina. También sugirió el internado obligatorio durante 1 año, al finalizar la licenciatura de 6 años, un germen del MIR actual.

Finalmente, termina su estudio con una frase que todavía hoy está vigente y tiene gran calado: «Somos decididos partidarios de la autonomía universitaria. Alguien ha temido por la vida de las Universidades al concederlas autonomía. Creo fundamentalmente que si la Universidad no es capaz de vivir autónomamente es preferible que muera. Siempre será mejor lo que luego salga de los escombros que lo que pueda sobrevivir artificialmente si la Universidad no tiene capacidad vital para organizarse por sí misma».

El maestro debe sembrar inquietudes, y transmitir la inquietud por la cultura

De la “Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar” a la Farmacología experimental y la Farmacología clínica

Osswald Schmiedeberg está considerado, con razón, como el “padre” de la Farmacología científica. Quizás fue Rudolf Buchheim quien en su casero laboratorio de Dorpart atisbara la necesidad de separar la Farmacología de la Fisiología, con sus propios métodos experimentales y analíticos. Pero fue el laboratorio de Schmiedeberg el que se convirtió en centro de peregrinación para muchos jóvenes científicos de todo el mundo que deseaban aprender la nueva ciencia farmacológica, a finales del siglo XIX y principios del XX. Don Teófilo fue uno de esos adelantados que estuvo junto al doctor Schmiedeberg en 1911; sus enseñanzas le dejaron huella imperecedera. Tenía aún fresca su estancia en Estrasburgo y en otros centros universitarios alemanes cuando, en 1912 ganara Don Teófilo la Cátedra de “Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar”, en la Facultad de Medicina de la madrileña Universidad Central.

Don Teófilo contaba solo con 30 años de edad cuando decidió sacar su vetusta cátedra del ostracismo, en dos vertientes fundamentales para él: la científica y la docente. De la primera hablaremos más tarde; concentrémonos ahora en la segunda. Nada mejor que sus propias palabras para conocer de primera mano sus ideas

docentes en torno al contenido de su cátedra, “Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar”, cuyo enfoque cambió por completo, desdoblándola en dos materias, la de Farmacología experimental en tercer curso y la Terapéutica clínica (hoy Farmacología clínica) en sexto curso de la licenciatura de Medicina.

En el prólogo de la primera edición de 1930 del texto de “Terapéutica y Farmacología Experimental” del profesor Lorenzo Velázquez (Hernando, 1930), Don Teófilo insiste en el hecho poco práctico de que la Terapéutica se estudie en tercer curso, cuando «los alumnos no tienen ninguna preparación clínica y por tanto no es posible que se den cuenta de las indicaciones de los remedios en enfermedades que no conocen ni de nombre. Por ello, continúa, hemos trabajado y por fin se ha conseguido, que haya dos cursos de Terapéutica. El curso dedicado a los remedios, sus propiedades y su acción en el organismo: estudio que debe ir inmediatamente después de la Fisiología para que esta le sirva de base, y a su vez, la Farmacología experimental constituya un complemento y una ampliación de la misma Fisiología. Finalmente en el último curso, cuando ya los estudiantes tengan conocimientos de Farmacología y de Clínica médica, se estudiara la Clínica terapéutica, que naturalmente será una Clínica médica más».

Del escaso desarrollo de la Terapéutica en el primer tercio del siglo XX se hace eco también Don Teófilo que lo achaca al hecho de que los médicos de la época niegan la utilidad de la mayoría de los remedios. Don Teófilo defendía muchos de esos remedios pero él tuvo el privilegio de ser testigo excepcional del enorme progreso de la Terapéutica farmacológica. No hay más que repasar los contenidos de la primera edición del llamado “Goodman y Gilman” “Las bases farmacológicas de la Terapéutica”, que apareció en 1940, y la quinta edición de 1975, justo el año en que falleció Don Teófilo. Que Don Teófilo siguió de cerca el enorme progreso de la Farmacología en este periodo (antibioterapia, quimioterapia, antihipertensivos, diuréticos, psicofármacos) dan buena fe sus numerosos trabajos sobre distintos grupos farmacológicos. De los muchos temas sobre los que escribió, resulta particularmente atractiva su monografía sobre “Psicofarmacología y Remedios Atarácticos”, escrita en 1958, cuando este campo farmacoterápico tan importante comenzara a desarrollarse, como lo atestigua la cuidadosa selección bibliográfica que contiene (Hernando, 1958).

Don Teófilo abundó en estas ideas muchos años después, en una comunicación que hizo

Desdobló la Cátedra en dos materias, la Farmacología experimental en tercer curso y la Terapéutica clínica (hoy Farmacología clínica) en sexto curso

en 1974 a la Real Academia Nacional de Medicina. En esa fecha, un año antes de morir, confesaba ante los académicos: «Siempre he vivido interesado por la Farmacología, pero fue causa de mi máxima preocupación desde el día en el que, hace ahora justamente 62 años, se me confió la enseñanza de la entonces denominada “Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar».

La importancia que Don Teófilo confería a la enseñanza de la Farmacología la basó en una frase contundente: «constituye la razón de la existencia del médico, cuya misión, final y delicada, después de explorar minuciosamente al enfermo, es aconsejarle el remedio o los remedios adecuados. Todo consejo es un fármaco: desde el antibiótico que cura o el analgésico que alivia, hasta la palabra, no solo capaz de aliviar y curar, sino incluso de producir una reacción adversa por un mecanismo semejante al de cualquier medicamento».

Insistía Don Teófilo en que no se podía enseñar toda la Farmacología en tercer curso, ya que el alumno no tenía la preparación clínica suficiente para comprender las indicaciones y pautas terapéuticas de los medicamentos. Esta visión se remonta a 1919, cuando Don Teófilo acudió con un amigo Tisiólogo al Ministerio de Instrucción Pública y expuso su aspiración de crear una Clínica Terapéutica en la Universidad Central de Madrid, aspiración que cristalizó en una Real Orden de 5 de noviembre (Gaceta del 13 de diciembre de 1919).

Siguió muy de cerca el fabuloso progreso de la Farmacología hasta 1975, año de su muerte

Desde 1920, por primera vez en la Universidad española, Don Teófilo enseñaba Farmacología general y experimental a los alumnos de tercer curso, y la Clínica Terapéutica, después Farmacología clínica, en el último curso de la carrera de Medicina. En su ponencia de 1974, Don Teófilo matiza que antes de 1920 no había existido una enseñanza oficial de la Farmacología clínica, ni en España ni en las Universidades de otros países. Don Teófilo apunta: «Es más, en el informe publicado por la OMS en 1970, se leen palabras semejantes, si no son idénticas, a las empleadas por mí en 1919 y también a las siguientes, que escribí en 1930: “Se dirá que en las clínicas médicas se estudian también los tratamientos, pero sin que constituya una crítica para los profesores de Clínica; la verdad es que tratan con minucia todo lo que precede, pero salvo algunas excepciones, al llegar al tratamiento se limitan a decir: “a este enfermo... digital, yoduros, codeína, un hipnótico”, dejando al interno últimamente llegado ponga una fórmula, ya tradicional en cada clínica,

que pronto aprende el personal adscrito a ella». La OMS, en su informe 446 de 1970, dice algo muy parecido: «La Farmacología fundamental suele enseñarse como disciplina preclínica. Es indudable su valor científico y educativo, pero no puede enseñarse debidamente el empleo terapéutico de los medicamentos a un estudiante que todavía no posee conocimientos sobre las enfermedades ni sobre los efectos de los preparados farmacéuticos. En cambio, en muchas Facultades de Medicina, durante los estudios clínicos, apenas oye hablar el estudiante de la utilización terapéutica de los medicamentos, si se exceptúan quizá algunas observaciones incidentales al terminar la visita a una sala o en la presentación de enfermos».

Don Teófilo desgrana en su ponencia las funciones de la Farmacología clínica, las limitaciones de la extrapolación de datos de laboratorio al enfermo, los descubrimientos de nuevos medicamentos realizados en centros de investigación pero, mayoritariamente, en la industria farmacéutica, los ensayos clínicos y habla, incluso, de la farmacogenética y de una farmacología individualizada. Finaliza Don Teófilo su ponencia de 1970 de la Real Academia Nacional de Medicina, expresando un deseo que todavía hoy, 37 años después, se ha cumplido muy parcialmente: «Dada la importancia de la farmacología clínica, docente y científicamente, creemos en la necesidad de la existencia de un equipo farmacológico clínico y experimental completo en los grandes hospitales».

El médico

La clarividente visión de Don Teófilo sobre la enseñanza de la Farmacología en tercero y sexto cursos, fue fruto de su vasta experiencia clínica, que desarrolló en el campo de la Gastroenterología. Resulta curioso que en las décadas intermedias del siglo XX desapareciera del curriculum médico docente la Terapéutica clínica de sexto curso que, afortunadamente, se introdujo de nuevo en las postrimerías del siglo XX con el nombre de Farmacología clínica, que se imparte en sexto curso.

Los médicos mayores recuerdan todavía el “Hernando y Marañón”, un Manual de Medicina Interna que los dos fraternales amigos dirigieron desde el año 1915. Durante varios lustros, esta obra ofreció a los médicos españoles e hispanoamericanos, una información didáctica compuesta por autores españoles, a la altura de lo que entonces era la Medicina europea. El propio Hernando redactó, entre otros, los capítulos consagrados a las enfermedades del esfínter y del estómago.

Fue un verdadero precursor de la moderna Farmacología clínica

Don Pedro Laín Entralgo comentó en su "Lección Conmemorativa Teófilo Hernando" antes aludida, la alta significación histórica de este Manual: «Desde 1605, año en que empezó la publicación de la Opera Omnia de Luis Mercado, nunca los médicos españoles habían podido formarse "al día" en medicina interna leyendo un tratado exclusivamente escrito por maestros también españoles». Don Teófilo escribió otros libros como por ejemplo el que introdujo en España los fundamentos de la quimioterapia moderna, y que se llamó "La quimioterapia de Ehrlich, Fundamentos y Aplicaciones (Madrid, 1910).

El científico y la escuela madrileña de Farmacología

En sus primeras etapas de médico de baños ("La Porqueriza de Guadarrama") y de médico forense, tuvo tiempo Don Teófilo para asistir con sus amigos fraternales y grandes histólogos Nicolás Achúcarro y Jorge Francisco Tello al laboratorio de Cajal en la Facultad de Medicina. Con el tiempo, Hernando calificaría estos momentos como de los "más agradables y conmovedores de su vida" (Hernando, 1952).

En torno a 1911, Don Teófilo descubre, y Schmiedeberg confirma, la ineficacia de la estrofantina por vía oral, frente a su formidable acción cardiotónica cuando la administraba por vía intravenosa. Esto debió de influir en sus discípulos Tomás Alday Redonet, Gabriel Sánchez de la Cuesta y Rafael Méndez, que se dedicaron con gran intensidad al estudio de los digitálicos (Vega Díaz, 1976).

A instancias de Cajal, Don Teófilo fue pensionado por la Junta de Ampliación de Estudios para realizar estancias en el Estrasburgo alemán de 1911, junto a Oswald Schmiedeberg, "padre de la Farmacología universal", en Berlín con Hefter, y en otras Clínicas e Institutos alemanes, entre ellos el de Francfort, con Ehrlich. Aunque breves, estas estancias le permitieron comprender el nuevo rumbo que se imprimía a la Farmacología en Europa. Por ello, cuando ganó la cátedra de la Universidad de Madrid en 1912, con medios ínfimos adquirió un modesto material de laboratorio, lo que dio pie a la creación de una verdadera escuela farmacológica, germen de la farmacología española actual.

Así, su primer auxiliar, el doctor Muñoz del Olmo, fundamentó su tesis en un trabajo experimental. Al mismo tiempo multiplicaba los experimentos en la cátedra y en las horas de prácticas. Creía que con esos experimentos y la insistencia en la necesidad de que se hiciera una

Farmacología experimental, sería capaz de despertar algunas vocaciones entre sus discípulos, como en efecto ocurrió.

Surgieron de su laboratorio, entre otros, Al-day, profesor de la Universidad de Pamplona; Velázquez, sucesor suyo en la de Madrid; Rafael Méndez, de Sevilla, que estuvo primero en la Universidad de Harvard y luego en la Universidad de Loyola de EE.UU. y posteriormente, atraído por el profesor Arturo Rosebluetz, se convirtió en director de la Sección de Farmacología en el Instituto Chávez de México; también en México, Pérez Cirera y Francisco Guerra, profesor de la Universidad y más tarde "Lecturer" en la Universidad de Yale; Planelles, fallecido en Moscú; García Valdecasas en Barcelona y Sánchez de la Cuesta en Sevilla; todos han fundado a su vez Escuela y a su vez, muchos de los "nietos farmacológicos" de Don Teófilo crearon las suyas (Pedro Sánchez García, Felipe Sánchez de la Cuesta), expandiendo así la Farmacología académica y científica por todo el territorio nacional. Sin duda, el hecho de que Don Teófilo creara un ambiente de respeto y amor hacía el laboratorio, fue esencial para el nacimiento de la Farmacología científica en España, a principios del siglo XX.

Los discípulos directos de Don Teófilo desarrollaron la farmacología en distintas Universidades. Don Benigno formó su Escuela primero en Zaragoza y luego en Madrid, de la que salieron un notable número de farmacólogos entre otros, Perfecto García de Jalón, José Serrano, Armijo, Elio, Mateo Tinao, Pedro Sánchez García, Félix Sanz, Pedro Lorenzo, Alfonso Moreno, Juan Tamargo, Julio Moratinos, José Serrano, Rafael Martínez Sierra, Alfonso Velasco, y, más recientemente, Ignacio Lisazoain, Santos Barrigón, Eva Delpón, María Teresa Tejerina, Alsasua...

En 1970, el profesor Pedro Sánchez García se trasladó a la recién creada Universidad Autónoma de Madrid, en donde puso la primera piedra de lo que luego sería un sólido departamento de Farmacología y Terapéutica en el que ahora trabajan casi un centenar de personas. Jesús Marín, Antonio García, Mercedes Salices, Francisco de Abajo, Jesús Frías, Fernando García Alonso, María de los Ángeles Moro, Manuela García López, Mercedes Villarroja, Luis Gandía, Francisco Sala, Valentín Ceña, Carmen González, Francisco Abad, Rosario Maroto, Carmen Montiel, Carlos Félix Sánchez Ferrer, Baldomero Lara, Juan José Ballesta, José Francisco Horga, Ana María Cárdenas, Jorge Fuentealba, Ca-

El manual de Medicina Interna "Hernando y Marañón" fue un libro de gran aceptación entre los estudiantes españoles e hispanoamericanos

Descubrió la ineficacia de la estrofantina por vía oral, frente a su formidable acción cardiotónica por vía intravenosa

milto Orozco, Almudena Albillos, Jesús Novalbos, María Cano Abad, Jesús Hernández Guijo, Ana Ruiz Nuño, Clara Faura, Esperanza Arias, Silvia Lorrio, Pedro Zapater, Pedro Guerra, Antonio Carcas, Rosalía Inés Fonteríz, Pedro Michelena, Inés Mayorgas, Ricardo Borges, Luis Emilio García Pérez, Rodolfo Pascual, Enrique Esquerro, Carlos Fernández Castillo, Eva Alés, Wilson do Santos, Mercedes Palmero, Victoria Maneu, Richard Lomas, Belén Garijo... son algunos de los farmacólogos formados en el grupo iniciado por Don Pedro Sánchez, y que hoy trabajan en distintas universidades, centros de investigación, hospitales y empresas farmacéuticas dentro y fuera de España.

También en la Universidad de Alcalá de Henares existen sólidos grupos de farmacólogos como Francisco Zaragoza, Eduardo Cuenca (que proviene de la Escuela de García Valdecasas), Rodolfo Pascual, Cecilio Álamo, Federico Gago... Por otra parte, en la joven Universidad Rey Juan Carlos se está formando un grupo de farmacólogos jóvenes. Una muestra de la pujanza de la Farmacología madrileña, que iniciara Don Teófilo, fue la reciente celebración de la XV reunión anual de los farmacólogos de Madrid, "Farmadrid 2007", el pasado julio, en la Facultad de Medicina Complutense, en donde nos dimos cita 150 farmacólogos y se presentaron 80 comunicaciones; las doctoras Alsasua y Moro hicieron una estupenda labor de organización.

Don Teófilo escribió más de un centenar de artículos originales, casi todos de tema farmacológico o clínico (particularmente en el área digestiva, su especialidad) que publicó en revistas nacionales o extranjeras (La Presse Medicale, Journal Med. de Bordeaux, Verhandlungen Deutschen Pharmakologischem Gesellschaft, Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol., L'Europe Médicale, Progrès Médicale, Biologie Médicale). Cabe destacar su clásico estudio acerca de la acción de los digitalícos sobre la presión sanguínea del conejo, que apareció en 1911 en la revista "Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacology".

Entre los temas de sus publicaciones sobre Terapéutica clínica destacan el tratamiento de diversas enfermedades (parasitosis intestinales, encefalopatía hepática, coma hepático, úlcera péptica, síndromes abdominales agudos, edemas y sodio, esclerodermia con manifestaciones en el tubo digestivo, antibióticos y aparato digestivo, linfomas de intestino, pancreatitis agudas y crónicas, hígado y glándu-

las endocrinas, intestino delgado y vitaminas, tuberculosis intestinal, hemorragias gástricas, terapéutica protectora de la célula hepática, cáncer de estómago, colitis ulcerosa, cirrosis,...). Como se ve, Don Teófilo siguió una línea de investigación relacionada con su especialidad clínica que ejerció hasta etapas muy tardías de su vida, el aparato digestivo.

El profesor y el maestro

Don Teófilo tuvo maestros envidiables (Cajal, Olóriz, Sañudo, San Martín). Al lado de esas grandes, pero a la fuerza episódicas, influencias, la formación de Hernando se basó en sus lecturas de todos los días, en su don de improvisación ante los escasos medios, en sus lecciones, en las que como verdadero maestro, tanto como enseñaba, aprendía, en el trato con sus amigos y con todo lo que la vida da a quien sabe pedirselo desinteresadamente.

De este modo se hizo Hernando un gran maestro en plena juventud. En un cuarto de siglo de docencia en Terapéutica y Farmacología, llenó Don Teófilo las ciudades y los pueblos de España de médicos aptos para el acto médico más difícil, que es recetar con exactitud y con prudencia. De su laboratorio salieron una pléyade de discípulos que extendieron la farmacología docente y científica dentro y fuera de España.

Don Carlos Jiménez Díaz comentaba lo siguiente, a propósito del magisterio de Don Teófilo: «De un profesor importa menos lo que enseña que lo que pueda influir inquietando o sirviendo de ejemplo. A los estudiantes de mi época nos tocaron casi siempre catedráticos viejos; cuando acudimos a la primera clase de Terapéutica y conocimos a Hernando nos quedamos llenos de sorpresa. Era un hombre joven, simpático, de expresión graciosa, que acertó a decirnos una serie de cosas que nosotros pensábamos constantemente, pero que creíamos que no se podrían decir y menos que pudiera decirlos un catedrático. Poco a poco la simpatía se fue acompañando de un progresivo sentimiento de respeto,... de un respeto de otra clase que el que teníamos a otros catedráticos. Respetábamos en él al hombre inteligente, ingenioso, justo e inquieto, culto y estudioso, familiarizado con la bibliografía internacional y de un tono a la par sencillo y elevado. Así se fue realizando el fenómeno de una influencia colectiva, que considero está reservada a los auténticos maestros; el hombre que suscita imitaciones es el que tiene mayor originalidad».

Publicó mas de un centenar de artículos científicos, sobre todo en el área de digestivo, su especialidad clínica

Jiménez Díaz definió bien a Hernando como profesor: “inteligente, ingenioso, justo e inquieto, culto y estudioso, familiarizado con la bibliografía internacional y de un tono a la par sencillo y elevado”



D. Teófilo cercano a cumplir los 80 años.

Marañón escribió: “Hernando posee la virtud de alegrarse del bien de los demás, y el mal lo olvida con la misma rapidez con que respira. De estos liberales hombres quisiera ver poblada España”

La personalidad de Don Teófilo

En la Lección Conmemorativa “Teófilo Hernando” aludida al principio, Don Pedro Laín Entralgo retrató así la personalidad de Don Teófilo: «Su clarividencia mental, su curiosidad intelectual siempre despierta, su total carencia de cuanto oliese a engolamiento y pedantería, el ingenio y gracejo de su conversación y su magisterio, y bajo todo ello el severo compromiso ético con la vida del enfermo al que atendía, la cordial disposición para cualquier causa noble, el liberalismo de la más fina ley».

Don Gregorio Marañón escribió de él: «Aca-so lo mejor de su biografía sería siempre lo que yo puedo añadir a ella, porque lo he aprendido a su lado: que Hernando es raro ejemplo de esos seres humanos que poseen la virtud de alegrarse del bien de los demás, y el mal que les hacen perdonarlo con la misma rapidez con que respiran. De estos liberales hombres quisiera ver poblada España».

Algunos grandes escritores retrataron a Don Teófilo con su pluma certera. Por ejemplo, el inmortal Don Juan Ramón Jiménez, que recibió el Premio Nobel de Literatura por sus conversaciones con su universal Platero, retrató

así a Don Teófilo: «Para mí la medida más alta de un hombre, está en su capacidad de salvar, salvar un sello de correos, una palabra buena, una hoja seca. Teófilo Hernando es de los que salvan. Ama y guarda todo, lo mayor y lo menor, con delectación de niño ávido, no en balde él cree, científico, en todo, desde la influencia de los astros, hasta la última hipótesis juvenil. Esta inquietud ansiosa le da su aspecto simpático de chico travieso, de buen chico pillastre, pálida, rosada cara risueña y seguridad de captación y entre bromas y veras, derrama luego así el tesoro de su experiencia y de su ciencia captada entre libros, de los que es tan enamorado, o en su no menor amor de la naturaleza plena».

Azorín (José Martínez Ruiz), el escritor de prosa sutil nacido en Monóvar (Alicante), hablaba con frecuencia en sus novelas de dos médicos escondidos tras los nombres de doctor Facundo Irala (don Teófilo Hernando) y del doctor Demetrio García de Rodas (don Gregorio Marañón). En una de sus novelas retrató así a Don Teófilo: «El doctor Facundo Irala es nervioso, vivaz en sus ademanes, va captando diríamos por grados la realidad, se ve que de un pormenor pasa a otro y de éste a un tercero y así entre aparentes titubeos, entre tanteos, apenas iniciados, llega a un juicio exacto irreprochable, con la mano derecha según su ademán habitual se rasca ligeramente la sien».

Pero quizás el mejor retrato de la personalidad de Don Teófilo salió de su propia pluma, en un opúsculo suyo publicado en homenaje a Don Gregorio a los seis años de su muerte y que lleva por título “Marañón y la tolerancia”. Escribía Don Teófilo: «La tolerancia, según el diccionario, consiste en el respeto y consideración hacia las opiniones ajenas, aunque sea con dolor, ya que tolerar significa también “sufrir” y “llevar con paciencia”... No es fácil la situación íntima del hombre liberal, tolerante. En presencia de grupos de ideas encontradas ve en todas la parte de verdad y de error que defienden. No se decide por el uno ni por el otro y al adoptar una actitud intermedia generalmente corre el peligro de perder por los dos lados. Sin embargo, lo justo suele ser tomar esta actitud intermedia que significa ponderación, equilibrio de lo que solo es capaz el hombre liberal y generoso».

Bibliografía

1. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 1st edition, 1940. USA.
2. Hernando, T. (1930). Prólogo al texto "Terapéutica y Farmacología Experimental", de B. Lorenzo Velázquez, pp. V-VIII, editado pro Tip. De Senén Martín Díaz, Madrid.
3. Hernando, T. (1934). La enseñanza de la medicina en España. Consejo Nacional de Cultura del Gobierno de España. Las ideas de Don Teófilo se recogieron en el informe que el doctor Burnet publicara en el "Bulletin Trimestriel de l'Organisation d'Hygiene de la Societé des Nations", vol. II, 1933.
4. Hernando, T. (1952). Cajal el hombre. Revista IBYS, X (nº 3): 99 – 108.
5. Hernando, T. (1958). Psicofarmacología y remedios atarácticos. Insituto IBYS, Madrid.
6. Hernando, T. (1974). El comienzo de la farmacología clínica y su misión. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 91, cuaderno tercero, Madrid.
7. Hernando, T. y Marañón, G. (1915-1921). Manual de Medicina Interna, 3 tomos. Madrid, Librería Gutenberg de José Ruiz.
8. Jiménez Díaz, C. (1952). "Don Teófilo, catedrático visto por un alumno". En: V.V.A.A. Homenaje ofrecido al profesor Dr. Teófilo Hernando por sus amigos y discípulos: 13 -16. Madrid, Hernando.
9. Laín Entralgo, P. (1982). "Teófilo Hernando". En: T. Hernando. Dos estudios históricos (vieja y nueva medicina): 9-13. Madrid, España-Calpe.
10. López-Muñoz, F. y Álamo, C. (2007). Historia de la psicofarmacología. Ed. Med. Panamericana. p.p. 174-177.
11. Rodríguez Arias, B. (1973). Discurso de contestación del doctor Belarmino Rodríguez Arias al discurso de recepción de Don Teófilo como Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Barcelona, 1 de julio de 1973.
12. Sánchez García, P. (2003). Don Teófilo Hernando. Actualidad Farmacol. Terap. (AFT) 1: 8-9.
13. Vega Díaz, F. (1976). [Conferencia]. En: Asociación de Especialidades Médicas. Homenaje en memoria del profesor Teófilo Hernando Ortega: 21-32.



“Los científicos necesitamos especialmente la imaginación... no bastan las matemáticas ni la lógica : necesitamos algo de estética y poesía...”

María Mitchell

“CABALLO DE TROYA” PARA LA TROMBOLISIS VASCULAR

Por su largo tiempo de circulación, los glóbulos rojos se han propuesto para ser usados como transportadores para mejorar el rendimiento, prolongar la vida media y la biodisponibilidad de los fármacos en el flujo sanguíneo. En este caso los eritrocitos son un agente ideal para el desarrollo de fármacos, ya que recorren cientos de kilómetros durante su vida media (100-120 días). Por ejemplo, la carga intracelular de fármacos y antígenos en glóbulos rojos mejora la actividad de estas moléculas ante necrófagos y células presentadoras de antígeno en animales. No obstante la carga de agentes terapéuticos en los eritrocitos tiene un límite ya que muchos fármacos no difunden o lo hacen en baja concentración a través de su membrana. Los agentes terapéuticos encapsulados no tendrían efecto.

En teoría esta limitación podría ser superada mediante el acoplamiento de agentes a la superficie de la membrana del eritrocito. Recientemente Muzykantov y colaboradores han mostrado la primera prueba del principio para el desarrollo de esta estrategia en Nature Biotechnology, demostrando que esta hipótesis puede variar el perfil terapéutico del activador plasminogénico de tejido (tPA) en la profilaxis de la trombosis vascular (un trombo sanguíneo que se desarrolla en la arteria y permanece en su sitio).

Existen tratamientos que lisan los trombos (fibrinólisis), como el tPA, que son buenos para el tratamiento agudo de episodios de isquemia post-trombótica, como el infarto de miocardio, pero no se pueden usar para la profilaxis debido a que tienen una vida media corta y disuelven tanto los trombos preexistentes como los nacientes (idealmente los nacientes deben ser objetivo selectivamente).

Al complejar tPA en el eritrocito se forma un complejo estable que es un potencial agente trombo-profiláctico en modelos animales de trombosis venosa y arterial. El complejo tPA-eritrocito extiende la duración de la actividad fibrinolítica del tPA y es 20 veces más selectivo que el tPA libre en la lisis de trombos nacientes respecto de los preexistentes.

La inyección preventiva del complejo tPA-

eritrocito disuelve los trombos oclusivos muy rápidamente, actuando incluso sobre aquellos resistentes a la fibrinólisis por tPA libre inyectado antes o después de la trombosis. Los autores dicen que esta estrategia funciona de tal modo que el complejo se dirige a los trombos preformados, relativamente impermeables, y a los tejidos extravasculares, reduciendo por lo tanto el riesgo de hemorragia; el complejo circula durante un largo periodo de tiempo y es incorporado dentro de los trombos nacientes iniciando la lisis desde dentro (fibrinólisis de trombos “Caballo de Troya”)

Probar que el método funciona en otros modelos preclínicos y clínicos es importante, pero una pregunta más interesante sería cuantos otros agentes podrán mejorar sus perfiles terapéuticos a través del acoplamiento a eritrocitos.

Rafael León Martínez
ITH, UAM

ANTAGONISTAS DEL CCR5, UNA NUEVA CLASE TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, cerca de 40 millones de personas están infectadas actualmente con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Sólo en el último año han fallecido unos 3 millones de personas a causa de esta enfermedad.

Hasta ahora existían 4 tipos de compuestos para tratar la infección:

- Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH.
- Inhibidores de la proteasa viral.
- Inhibidores de fusión. El único compuesto de este tipo autorizado hasta ahora es Fuzeon (Roche), pero presenta el inconveniente de que se administra mediante inyección subcutánea.

Sin embargo, el 18 de septiembre de 2007, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) dio luz verde a la comercialización de Celsentri (Pfizer), cuyo principio activo

es maraviroc. Se trata del primer medicamento oral perteneciente a una nueva clase terapéutica para el tratamiento del VIH, los antagonistas del CCR5. El maraviroc se une selectivamente al co-receptor humano de quimiocinas CCR5 impidiendo la entrada en las células del VIH-1 con tropismo CCR5. Este compuesto no presenta actividad antiviral *in vitro* frente a virus que pueden utilizar CXCR4 como co-receptor de entrada (virus con tropismo dual o con tropismo CXCR4).

Su uso está indicado en adultos infectados sólo por VIH-1 con tropismo CCR5, en combinación con otros antirretrovirales. Esta indicación se basa en los datos obtenidos en dos ensayos clínicos (MOTIVATE 1 y 2), en los que los pacientes que recibieron maraviroc y que optimizaron su régimen de tratamiento experimentaron descenso en la carga viral y, además, un aumento de sus células CD4.

A pesar de que ya existe cierta variedad de medicamentos antivirales, este fármaco ataca la enfermedad de una forma única y supone una importante opción adicional de tratamiento para pacientes infectados por VIH-1 con tropismo CCR5. Esperemos que en un breve espacio de tiempo los pacientes infectados por virus con tropismo dual o con tropismo CXCR4 puedan contar con una opción similar, mientras seguimos esperando la aparición de una cura definitiva.

Elena Escalona
ITH, UAM

ANTI-TNF: TERAPIA BIOLÓGICA PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN

Enfermedad Inflamatoria Intestinal es un término general que se aplica a enfermedades que afectan al tubo digestivo como colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn (EC).

La EC (descrita por primera vez por Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), y publicada en 1932 por Burril Bernard "Crohn") se caracteriza por una inflamación crónica granulomatosa en la mucosa y submucosa que ataca el ileon derecho y colon terminal ocasionando dolores abdominales, diarrea, adelgazamiento y pérdida del apetito. El origen exacto de la enfermedad es desconocido, pero se conocen factores genéticos y ambientales que aumentan el riesgo de padecerla. Además, recientemente ha sido determinada la asociación de la enfermedad con un gen del cromosoma 16.

En España hay aproximadamente 70.000 personas con EC y su incidencia ha sido multiplicada

por cinco en los últimos 15 años, afectando generalmente a jóvenes entre 20-30 años.

Actualmente, la enfermedad no es curable, pero sí controlable. El uso de glucocorticoides o inmunosupresores siguen siendo la base del tratamiento farmacológico, además de las llamadas terapias biológicas que utilizan anticuerpos anti-TNF (infliximab y adalimumab). El Factor de Necrosis Tumoral (TNF: tumor necrosis factor) pertenece al grupo de las citocinas liberadas por el sistema inmune que ejerce un papel en la activación local del endotelio vascular y liberación de óxido nítrico induciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento.

Las funciones del TNF se deben a su unión a receptores celulares localizados en los neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. Se conocen dos receptores para el factor de necrosis tumoral denominados TNF-R1 (o CD120a) y TNF-R2 (o CD129b). El TNF-R1, encontrado en la porción extracelular, se une preferentemente al TNF soluble estando estructuralmente relacionado con el NGF (factor de crecimiento neuronal) y con el antígeno humano CD-40. La porción intracelular del TNF-R1 contiene el llamado "dominio" de muerte que está implicado en los procesos que llevan a la muerte celular programada. Sin embargo, el TNF-R2 también puede iniciar la muerte celular estimulando el TNF-R1. Los dos receptores pueden activar las vías de transducción de señales del factor nuclear kappa B o de las cinasas activadas por proteínas mitogénicas. Estas opciones de múltiples señales permiten al TNF promover una gran variedad de respuestas celulares, como la apoptosis en la proliferación celular, o la movilización de los leucocitos.

En la enfermedad de Crohn, los receptores de TNF solubles se encuentran sobre-expresados haciendo que el número de moléculas de TNF disponibles para activar las células mononucleares esté reducido.

El adalimumab (Humira®, Abbott) es un anticuerpo anti-TNF monoclonal humano, a diferencia del otro fármaco anti-TNF el infliximab (Remicade®) que es quimérico (de origen humano y una pequeña parte de ratón). Su origen completamente humano explica el hecho de que el adalimumab induzca menos reacción inmunoalérgica que el infliximab. En el pasado octubre, la industria farmacéutica Abbott anunció los resultados de su estudio de fase III que demuestran la remisión clínica inducida por el adalimumab en pacientes con EC que dejaron de responder o eran intolerantes a infliximab.

Humira®, además de ser el primer medicamento biológico autoadministrado para el tratamiento de la EC, es utilizado en tratamientos de varias enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, artritis psorásica y espondilitis anquilosante.

Juliana Martins
ITH, UAM

NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Tres nuevos medicamentos (rituximab, abatacept y tocilizumab) marcan, según recientes estudios, una nueva era en el tratamiento de la artritis reumatoide, ofreciendo nuevas opciones a los pacientes que no responden a los tratamientos tradicionales.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica y progresiva, caracterizada por la inflamación de la membrana que recubre las articulaciones. Esta inflamación afecta a la funcionalidad y forma de la articulación, provocando dolor, rigidez e hinchazón y, finalmente, la incapacidad funcional y un deterioro articular irreversible. La AR puede acortar la esperanza de vida cuando afecta a órganos vitales, y menos de la mitad de los enfermos de AR pueden seguir desempeñando su profesión o sus actividades con normalidad al cabo de 10 años.

Aunque la AR es objeto de innumerables investigaciones, la etiología y patogénesis de la enfermedad sigue siendo desconocida. Está claro, sin embargo, que las citocinas, principalmente el TNF- α e IL-1 β , juegan un papel importante en la activación de la inflamación en la membrana sinovial, liderando la destrucción articular, desempeñando un papel regulador sobre las otras citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento expresados en las articulaciones afectadas. No es sorprendente, entonces, que estas citocinas sean dianas terapéuticas en el desarrollo de los tratamientos actuales.

Por otro lado, la terapia de la AR también implica el uso de analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides, que reducen el dolor y la rigidez, mejorando la funcionalidad. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato, sulfasalazina, leflunomida y anakinra mejoran los síntomas, pero son incapaces de detener la destrucción articular, aunque retrasan la progresión de los daños.

Así pues, las terapias basadas en agentes biológicos anti-TNF- α presentan las mayores ventajas.

Sin embargo, no todos los pacientes responden a los tratamientos disponibles actualmente, existiendo la necesidad de nuevas opciones más efectivas.

Rituximab y abatacept ofrecen otra alternativa terapéutica, mostrando una aproximación de tratamiento diferente. El primero, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20, presente en la membrana de las células B, que parecen jugar un papel central en la artritis reumatoide al ser las responsables directas de la inflamación, logrando romper la cascada inflamatoria en esta enfermedad. El abatacept es una proteína recombinante humana que se une a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígeno, inhibiendo la interacción de éstas con la proteína CD 28 de las células T, previniendo así uno de los co-estímulos necesarios para la activación de los linfocitos T, que intervienen en el proceso inflamatorio.

Por su parte, el tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido al receptor de la IL-6. Este fármaco tiene como diana una de las sustancias mediadoras de la inflamación, la IL-6, cuya actividad es significativamente más elevada en pacientes con AR. Además, el incremento de dicha actividad está relacionado con la elevación de reacciones de fase aguda y de otros signos de inflamación, como la fiebre y la anemia. Adicionalmente, la IL-6 está implicada en la generación de anticuerpos (incluyendo el factor reumático). No es sorprendente pues que el bloqueo de la IL-6 se convierta en una diana clínica de interés en el tratamiento de la AR.

Ensayos clínicos realizados en pacientes con estos tres fármacos concluyen que su utilización reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide, mejora la función física y estado de salud de los pacientes y retrasa la progresión del daño articular, tanto administrados como tratamiento único como combinados con metotrexato. Rituximab y abatacept ya han sido aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide, mientras que tocilizumab está siendo evaluado en la actualidad en ensayos clínicos de fase III.

Estos nuevos medicamentos ofrecen más opciones de tratamiento para los pacientes de artritis reumatoide, aunque los investigadores señalan que existen aún muchos pacientes que no responden adecuadamente tanto a los tratamientos ya establecidos como a los novedosos, lo que indica la necesidad de seguir estudiando nuevas posibilidades de terapia y tratamiento para aumentar la tasa de remisión e incluso la cura de esta enfermedad. Esa esperanza sigue latente.

Anabel Sánchez
ITH, UAM



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.

Abreviaciones: el Imperio de la Confusión

Sr. Director:

He leído su interesante e intrigante artículo “Abreviaturas, siglas y acrónimos” (Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007; 5: 43). Según López-Piñero (Introducción a la terminología médica, ed Masson, Barcelona, pp 188-190), en los documentos médicos aparecen cuatro tipos de abreviaciones:

1. **Símbolos químicos, biológicos, matemáticos y del Sistema Internacional de Unidades**, que, sin duda, siguen planteando dificultades polisémicas. En mi opinión, g, por gramo, no es una abreviatura como Vd. se pregunta, si no un símbolo.

2. **Siglas**, son representaciones de una palabra o conjunto de palabras mediante la letra inicial de cada una. El abuso de las siglas nos ha llevado al deterioro del lenguaje médico con grave repercusión en el método clínico, la relación médico-enfermo y en la comunicación profesional y científica. Las siglas son también polisémicas y, a veces, la confusión llega a extremos notables. Martín Lázaro (Manual de Siglas Médicas por Especialidades, ed Zugarto, Madrid, 2004, pp 5-6) detalla un ejemplo: PCR, para un inmunólogo significaría Proteína C Reactiva, para un cardiólogo Parada Cardio-Respiratoria, y para un biólogo “Polimerase Chain Reaction”.

El imperio de las siglas (Pérez Peña, An Med Interna 1994; 3:107-108), mezcla de otros idiomas y especialidades, se ha convertido además en el imperio de la confusión.

3. **Acrónimos**, vocablos formados con letras o sílabas de varias palabras, que tienden a convertirse en substantivos. No se consideran siglas.

4. **Abreviaturas**, representan una palabra con algunas sus letras, comenzando por la inicial. López-Piñero advierte, con acierto, que son cúmulos caóticos de letras, números y signos de incontables publicaciones médicas. Y también, podemos añadir, en las historias clínicas. Por ejemplo, en el informe de Urgencias de un enfermo ingresado constaba la siguiente exploración física: EF C y O Col NH-P-C Orofaringe (-) Tórax AC: TsRs Ss AR: MVC Abdomen B Dp M Ng PPRD (-) I(-) EPdc Neuro PCN ROTn No meníngeos. La Semiología y Propedéutica Clínica interpretada como una sopa de letras.

Mi sugerencia para el nuevo nombre de esta Sección es “Abreviaciones frecuentemente usadas” o simplemente “Abreviaciones”, o de forma explícita “Abreviaciones: símbolos, siglas, acrónimos y abreviaturas”.

La terminología médica tiene el riesgo de desaparecer, sin ningún “Al Gore del cambio climático” que la auxilie. Por cierto, el calentamiento global puede acabar con las palabras de Neruda: “Podrán cortar todas las flores, pero no podrán detener la primavera”.

El lenguaje médico, sedimento de 25 siglos de medicina científica, con profunda unidad por su origen grecolatino, y la literatura, son importantes en la formación humanista del médico y necesarios para la relación clínica con el enfermo.

Francisco Javier Barbado Hernández
Jefe de Sección de Medicina Interna, Tutor de Docencia Hospital Universitario La Paz y Universidad Autónoma de Madrid

Correspondencia:

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

Uso correcto de algunos términos farmacológicos y médicos

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

- **ADN** (DNA)
- **AINE** (AINES es erróneo; la sigla AINE es válida para el singular y el plural)
- **Aleatorio** (randomizado)
- **Aleatorizar** (randomizar)
- **Aleteo** (flutter)
- **Aumento regulado** (up-regulation)
- **Bradicipina** (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** (protein quinasa, protein kinasa)
- **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



"El hallazgo afortunado de un buen libro puede cambiar el destino de un alma"

Marcel Prévost.

Noticias

Fármacos huérfanos, antibióticos y receta electrónica, prioridades para el Ministerio de Sanidad en la 2ª edición del Programa de Formación en Uso Racional de Medicamentos

El Programa de Formación Continuada en Uso Racional del Medicamento nació en 2006 como elemento principal de una estrategia formativa de carácter integral, estable y permanente en el tiempo. El Consejo de Ministros, a propuesta del Ministerio de Sanidad, ha aprobado la segunda edición de dicho programa que contará este año con un presupuesto reducido de 38 millones de euros, por los 70 de la edición precedente.

En su segunda edición, el Plan mantiene las áreas de acción prioritaria de 2006 (medicamentos genéricos, formación e información en principios activos nuevos y acciones relacionadas con las enfermedades producidas por el consumo de drogas), y además, se centrará en otras tres áreas de acción prioritaria: los medicamentos huérfanos, el uso adecuado de antibióticos y la receta electrónica.

Carrera profesional del personal investigador

Por otro lado, el Consejo de Ministros ha dado luz verde al proyecto de Reglamento de carrera profesional del personal de investigación de los Organismos Públicos de Investigación (OPI) dependientes del Ministerio de Educación y Ciencia. Este acuerdo establece un modelo de carrera común para todos los organismos de investigación y pretende dar respuesta a las necesidades específicas que en materia de selección y

promoción del personal presenta la actividad de los Organismos Públicos de Investigación para llevar a cabo sus funciones de forma competitiva a nivel internacional. El objetivo final es el diseño de una carrera investigadora homogénea para todos los organismos públicos de investigación, coherente con el sistema de carrera de la Universidad, que sea exigente y atractiva desde sus inicios.

El CSIC se convertirá en Agencia Estatal

El Gobierno dio el visto bueno al anteproyecto por el que el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) se convierte en Agencia Estatal. El marco para el desenvolvimiento de la actividad del CSIC será un contrato de gestión por cuatro años con el Gobierno, que responderá a un plan de actuación cuatrienal siguiendo los estándares internacionales y con asesoramiento externo de expertos en los diferentes ámbitos de la investigación. Se pretende que el CSIC desarrolle su actividad basándose en la gestión transparente y por objetivos, en la evaluación interna y externa de sus resultados, en los incentivos al rendimiento del personal y

en la responsabilidad del mismo. Tanto el Plan de Actuación como el Contrato de Gestión especificarán los objetivos a perseguir, los resultados a obtener y la gestión a desarrollar. Igualmente, incluirán los planes necesarios para alcanzar los objetivos indicando los marcos temporales correspondientes y los indicadores para evaluar los resultados. De igual modo, el personal del CSIC estará formado por funcionarios y contratados laborales y, en consonancia con la Ley del Estatuto Básico del Empleado Público de 2007, la Agencia Estatal CSIC establecerá los mecanismos para el desarrollo de carreras profesionales de su personal.

**Dr. Jesús Miguel
Hernández Guijo**

Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid

c.e.: jesusmiguel.hernandez@uam.es

Sanofi Pasteur MSD aporta nuevos datos sobre la vacuna del VPH

Desde el mes de septiembre se encuentra comercializada la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), Gardasil, de Sanofi Pasteur MSD. Los nuevos resultados de un estudio modelo presentados en la conferencia Eurogin sugieren que la vacunación contra los tipos 6 y 11 del virus del papiloma humano junto con los tipos 16 y 18 incrementan y aceleran notablemente los beneficios de los programas de inmunización contra el cáncer de cuello de útero y otras enfermedades genitales relacionadas con este agente infeccio-

so. Según el estudio modelo, la prevención de las enfermedades relacionadas con los tipos 6 y 11 del virus del papiloma humano logró una disminución precoz de estas enfermedades y de los gastos asociados. Hasta el 99 por ciento de los casos de enfermedad y hasta el 98 por ciento de los gastos asociados evitados durante los cinco primeros años después de la vacunación fueron atribuidos a la prevención de las lesiones precoces de cuello de útero, relacionadas con los tipos 6 y 11 y de las verrugas genitales.

Zeltia obtiene un incremento de 5,3 por ciento en su facturación

El Grupo Zeltia ha alcanzado un importe neto de cifra de negocio de 44,8 millones de euros a 30 de junio de este año, lo que representa un 5,3 por ciento de incremento sobre el mismo período del ejercicio anterior. El volumen más significativo de las ventas de la compañía procede del sector de química de gran consumo que asciende a 41 millones de euros, mientras que las ventas del sector de biotecnología cifran en este período 3,5 millo-

nes de euros. La inversión en I+D del Grupo Zeltia ha ascendido hasta junio de este año a 25,4 millones de euros, un 4 por ciento superior al mismo período del año anterior. En esta ocasión es Neuropharma, una de las filiales del grupo, la protagonista del mayor incremento - un 29 por ciento - como consecuencia del inicio de los ensayos clínicos con el segundo de sus compuestos en estudio para la enfermedad de Alzheimer, NP-61.

La guía actualizada de la OMS refuerza el papel de Tamiflu como tratamiento de primera línea contra la gripe aviar

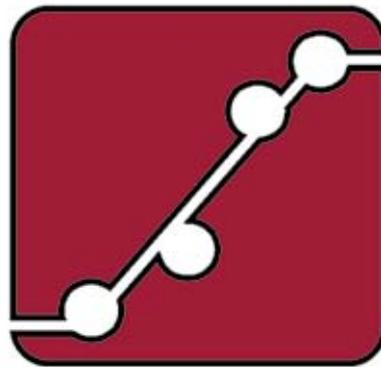
A través de la guía actualizada contra la gripe aviar publicada en su página web, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reforzado el papel de Tamiflu (oseltamivir), de Roche, como antiviral de elección recomendada para el tratamiento de pacientes infectados por el H5N1. Los expertos consideran que la pandemia de gripe humana es inminente y que podría ser desencadenada por la

cepa altamente patógena del virus de la gripe H5N1, que, hasta la fecha, ha infectado a 321 personas, provocando 194 muertes en todo el mundo. Tamiflu es el único inhibidor de la neuraminidasa que ha sido empleado en el tratamiento de casos humanos del H5N1 y es el único antiviral que la OMS recomienda fuertemente para el tratamiento de pacientes infectados por este virus.

GlaxoSmithKline presenta su estudio CombAT

Los laboratorios GlaxoSmithKline (GSK) ha presentado su estudio CombAT, que demuestra que la combinación de Avidart (dutasterida) y Tamsulosina proporciona una mejoría significativa en los pacientes de hiperplasia benigna de próstata (HBP) mayor que cualquier monoterapia. Es el primer estudio que demuestra un beneficio en la mejoría de los síntomas de HBP con terapia de inhibición en los primeros doce meses de tratamiento. El objetivo de eficacia al segundo año con el

tratamiento combinado ha demostrado que la combinación de ambos medicamentos proporciona una mejoría significativa de los síntomas que cualquier otro fármaco sólo. Avidart, uno de los fármacos que forma parte de esta combinación, es un medicamento del grupo GSK que reduce los niveles de la hormona masculina (DHT) para disminuir el volumen de la glándula prostática, disminuye la presión en la uretra, mejora los síntomas urinarios y detiene la progresión de la HBP.



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>

Congresos

CONGRESOS

24-25 Enero 2008

3rd Annual International Conference on "Predictive Human Toxicity and ADME/TOX Studies", Brussels, Belgium

<http://www.socesfar.com>

2008

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

<http://www.socesfar.com>

17-23 Julio 2010

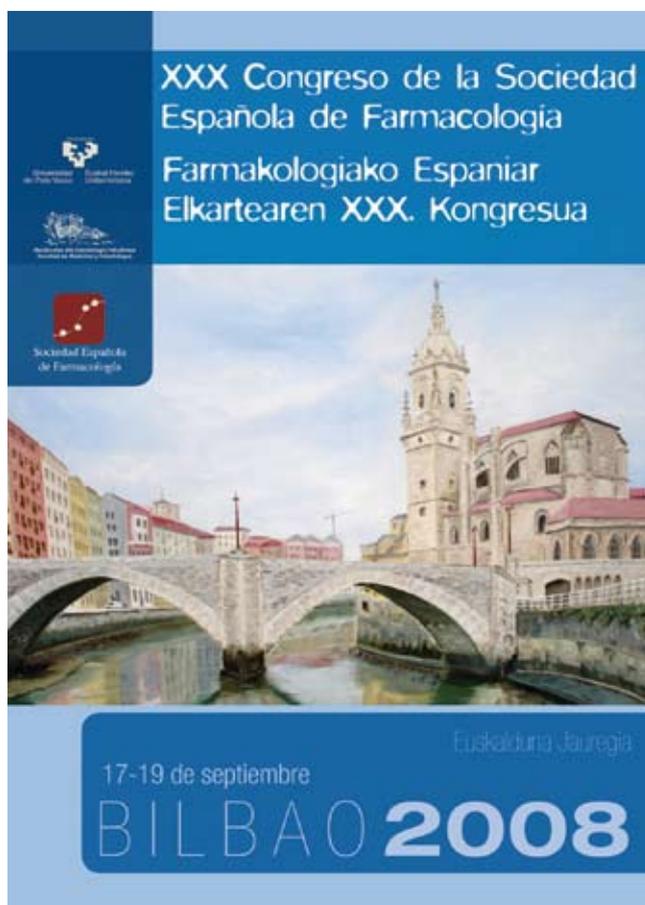
6th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk>

12-15 Octubre 2008

Congreso Latinoamericano de Farmacología, Coquimbo, IV Región, Chile

<http://www.iuphar2010.dk>



16-19 Septiembre 2008

30 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Bilbao

<http://www.socesfar.com>

En el pasado XXIX Congreso de la SEF, se produjeron las siguientes modificaciones en la junta de la SEF

PRESIDENTE:
Francisco Zaragoza García

TESORERO:
José Alfón Coriat

VICEPRESIDENTE:
Jesús Frías Iniesta

VOCAL:
Clara Faura Giner
Teresa Millán Rusillo

SECRETARIO:
Marcel.lí Carbó Banús

VOCAL:
Santiago Cuellar Rodríguez
José Antonio González Correa

High glucose increases IL-1 β induced cellular adhesion in human endothelial cell: role of NF- κ B

¹Azcutia V, ¹Romacho T, ²Abu-Taha M, ¹Cercas E, ³Nevado J, ²Sanz MJ, ⁴Lu scinskas FW, ¹Peiró C, ¹Sánchez-Ferrer CF.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que afecta a más de 170 millones de personas en todo el mundo y cuya prevalencia aumenta drásticamente a causa de los nuevos hábitos en la dieta y en el estilo de vida (1). Como principal causa de morbi-mortalidad entre los pacientes diabéticos se encuentra la vasculopatía diabética (2), caracterizada por una disfunción endotelial que da lugar a la alteración de las respuestas vasodilatadoras dependientes de endotelio (3-4). Asimismo, la expresión incrementada de diferentes marcadores inflamatorios han llevado a considerar la diabetes mellitus como una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado que cursa con elevados niveles de citocinas pro-inflamatorias circulantes como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) o interleucina 1 β (IL-1 β) (5-6), así como con un aumento en la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (7). Estas moléculas desempeñan un papel fisiológico fundamental en el reclutamiento y en la migración de leucocitos hacia el espacio subendotelial ante un evento inflamatorio. Sin embargo, estas moléculas también intervienen en estados patológicos tales como la formación y establecimiento de lesiones ateroscleróticas (8). Igualmente, se ha descrito una mayor actividad del factor nuclear κ B (NF- κ B), factor que promueve la transcripción de múltiples genes implicados en procesos inflamatorios (9).

Estudios previos han considerado la hiperglucemia como la principal causante de las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes mellitus (10). Sin embargo, ante la creciente evidencia de un estado inflamatorio presente en la vasculopatía diabética, cabe pensar en un papel fundamental de los diferentes marcadores pro-inflamatorios, que darían lugar a la expresión elevada de las moléculas de adhesión.

En trabajos anteriores, nuestro grupo ha demostrado que la IL-1 β induce la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 de manera concentración-dependiente. Por su parte, la elevación de D-glucosa en el medio, hasta 22 mM, no modifica la expresión de estas moléculas, pero potencia el efecto de la IL-1 β en presencia de 5,5 mM de D-glucosa.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar el efecto de la IL-1 β y/o altas concentraciones de D-glucosa en la adhesión de células leucocitarias HL60 a las células endoteliales de vena de cordón umbilical humano (HUVEC), utilizando para ello un modelo *in vitro*.

Asimismo, quisimos ver si el factor de transcripción NF- κ B, está implicado en el aumento de dichas moléculas y si la elevación de D-glucosa en el medio es capaz de promover su activación y posterior translocación al núcleo o es necesario un estado inflamatorio previo como ocurre en el caso de la expresión de VCAM-1 e ICAM-1.

¹Azcutia V, ¹Romacho T, ²Abu-Taha M, ¹Cercas E, ³Nevado J, ²Sanz MJ, ⁴Luscinskas FW, ¹Peiró C, ¹Sánchez-Ferrer CF.

¹ Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

² Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

³ Unidad de Investigación, Servicio de Geriátria, Hospital Universitario de Getafe.

⁴ Center for Excellence in Vascular Biology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA.

METODOLOGÍA

Cultivos celulares

Se establecieron cultivos celulares de HUVEC tras su extracción por digestión enzimática a partir de cordones umbilicales humanos. Posteriormente, se caracterizaron las células obtenidas tanto por su aspecto morfológico como por inmunofluorescencia indirecta frente al factor VIII. Una vez establecidos cultivos confluentes, las HUVEC cultivadas basalmente con 5,5 mM de D-glucosa fueron tratadas durante 18 horas con 5 ng/ml de IL-1 β y/o 16,5 mM adicionales de D-glucosa o L-glucosa con el propósito de alcanzar una concentración final de 22 mM.

Adhesión leucocitaria al endotelio

Se analizó la adhesión de células leucocitarias HL60 al endotelio mediante una cámara de flujo. Las HL60 se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino (10%). Para el ensayo se hicieron pasar 5×10^5 células/ml a través de una cámara de flujo, permitiendo entrar en contacto las HL60 con el endotelio previamente tratado según el protocolo experimental descrito en el apartado anterior. El flujo establecido para estos ensayos fue de 0,52 ml/min, dando lugar a la generación de fuerzas de rozamiento equivalentes a 0,5 dinas/cm².

Activación de NF- κ B

Para analizar la activación de NF- κ B, se cuantificó la cantidad de NF- κ B translocado al núcleo celular mediante ensayos de retardo en gel (EMSA) tras el tratamiento de las HUVEC a diferentes tiempos (1, 4, 6 y 18 horas). A su vez se visualizó la translocación de este factor al núcleo por inmunofluorescencia indirecta frente a la subunidad p65.

Para analizar la posible implicación del factor NF- κ B, se utilizó su inhibidor ditiocarbamato de pirrolidina (PDTC) y se cuantificó la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 por citometría de flujo.

RESULTADOS

El tratamiento de las HUVEC con IL-1 β 5 ng/ml dió lugar a una adhesión incrementada de las células HL60 (30 veces más respecto 5,5 mM D-glucosa). El mero aumento de la concentración de D-glucosa en el medio hasta 22 mM no modificó la adhesión leucocitaria en comparación con aquellas tratadas basalmente con 5,5 mM D-glucosa. Sin embargo, potenció el efecto

ejercido por la IL-1 β (100 veces más respecto 5,5 mM D-glucosa).

Asimismo, la IL-1 β incrementó la activación de NF- κ B de manera bifásica, siendo una activación temprana y más marcada tras la primera hora de tratamiento (22 veces más respecto del basal) y una activación más tardía a las 6 h (8 veces respecto del basal). Aunque 22 mM D-glucosa sola no indujo en ningún tiempo estudiado la activación de NF- κ B, se mantuvo la activación inducida por IL-1 β , e incluso se incrementó significativamente a las 6 h con respecto a IL-1 β en medio con 5,5 mM D-glucosa (10 veces más respecto del basal).

Para determinar la implicación del factor de transcripción NF- κ B en la expresión de dichas moléculas de adhesión, se pretrataron las HUVEC con PDTC (100 μ M). En el caso de VCAM-1, el tratamiento con PDTC abolió por completo la expresión de VCAM-1 inducida por IL-1 β . Sin embargo, PDTC no inhibió la expresión de ICAM-1.

DISCUSIÓN

Muchos autores afirman que la principal causante de las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes mellitus es la hiperglucemia característica de esta enfermedad metabólica (10). Sin embargo, el efecto que pueda ejercer la D-glucosa en la expresión de las moléculas de adhesión está aún por determinar. Algunos autores apuntan que la elevación de glucosa *per se* puede aumentar la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, tanto en modelos celulares (11) como en estudios con pacientes diabéticos (7, 12). Sin embargo, otros autores afirman que la mera elevación de la glucosa no es suficiente para ejercer un efecto perjudicial, sino que estaría actuando conjuntamente con algún otro estímulo presente en el suero de los pacientes diabéticos (13). Actualmente, la diabetes mellitus está considerada como una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado, donde se han encontrado elevados niveles de marcadores proinflamatorios. Se sabe que las citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 β , inducen la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, implicadas en la formación de lesiones ateroscleróticas (14).

Los resultados obtenidos en estudios previos de nuestro grupo apoyan esta última hipótesis. Así, la IL-1 β aumentó la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 de una manera dependiente de la concentración (de 0,1 a 10 ng/ml). Aunque la mera elevación de la concentración de D-glucosa

no fue capaz de modificar los niveles de estas moléculas, la combinación de IL-1 β (5 ng/ml) y 22 mM D-glucosa resultó en una potenciación de la expresión tanto de VCAM-1 como de ICAM-1 respecto de lo obtenido en un medio con 5,5 mM D-glucosa. Esta potenciación no se debió en ningún caso al aumento de la osmolaridad, ya que el análogo no metabolizable de la D-glucosa, la L-glucosa, no produjo dicha potenciación. Estos resultados se confirmaron en un estudio funcional *in vitro*, en el que la IL-1 β aumentó la adhesión de células leucocitarias HL60 a las HUVEC. La elevación de D-glucosa *per se* no produjo ningún cambio en la adhesión celular respecto de 5,5 mM de D-glucosa, pero potenció el efecto visto con IL-1 β .

Igualmente, verificamos que el factor de transcripción NF- κ B, cuya implicación en estados inflamatorios está ampliamente descrita, estaría mediando al menos el aumento de VCAM-1 pero no así el de ICAM-1. Los resultados obtenidos en HUVEC indican que la IL-1 β promueve la activación de NF- κ B, siendo esta activación máxima a 1 hora. La D-glucosa no indujo la activación de NF- κ B, pero aumentó la activación inducida por la citoquina. Este incremento de la activación de NF- κ B se reflejaría en la potenciación de la expresión de VCAM-1 por parte de la D-glucosa.

Nuestros datos sugieren que la elevación de la D-glucosa por sí sola no constituye un estímulo suficiente para inducir la activación de

NF- κ B, y por tanto la expresión de VCAM-1 e ICAM-1, sino que debe coexistir con otros estímulos de carácter inflamatorio para dar lugar a un efecto perjudicial. Asimismo, es necesario un estado inflamatorio previo para que el aumento de la D-glucosa, aún siendo transitorio, favorezca un aumento del reclutamiento leucocitario por parte del endotelio vascular, promoviendo la infiltración de éstos hacia el espacio subendotelial y dando lugar a la formación y progresión de lesiones ateroscleróticas. Tanto la hiperglucemia como la inflamación aparecen conjuntamente en la vasculopatía diabética, con lo que un tratamiento anti-inflamatorio sumado a la reducción de la glucemia podría mejorar el pronóstico de las complicaciones vasculares en pacientes diabéticos.

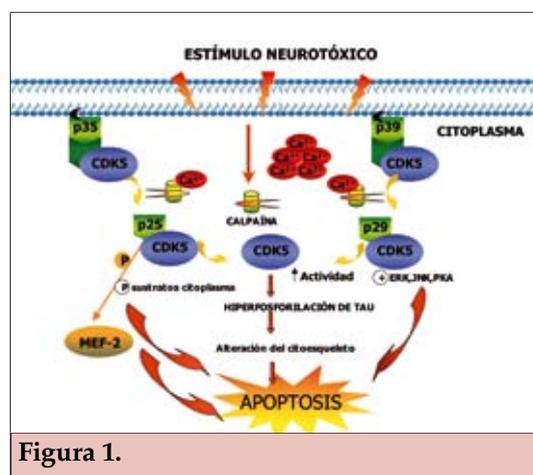


Figura 1.

BIBLIOGRAFIA

1. WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004.
2. WINOCOUR PH, FISHER M. Prediction of cardiovascular risk in people with diabetes. *Diabet Med* 20:515-527, 2003.
3. HINK U, TSILIMINGAS N, WENDT M, MÜNZEL T. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in Diabetes Mellitus. *Treat Endocrinol* 2:293-304, 2003.
4. CLAPP BR, HINGORANI AD, KHARBANDA RK, MOHAMED-ALI V, STEPHENS JW, VALLANCE P, MACALLISTER RJ. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardio Res* 64:172-178, 2004.
5. ARAS R, SOWERS JR, ARORA R. The proinflammatory and hypercoagulable state of Diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med* 6:84-97, 2005.
6. FISMAN EZ, MOTRO M, TENENBAUM A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovasc Diabetol* 12:2:11, 2003.
7. MARFELLA R, ESPOSITO K, GIUNTA R, COPPOLA G, DE ANGELIS L, FARZATI B, PAOLISSO G, GIUGLIANO D. Circulating adhesion molecules in Humans: role of Hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 16;101(19):2247-51, 2000.
8. KRIEGLSTEIN CF, GRANGER N. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens* 14:44S-54S, 2001.
9. BIERHAUS A, SCHIEKOFER S, SCHWANINGER M, ANDRASSY M, HUMPERT PM, CHEN J, HONG M, LUTHER T, HENLE T, KLÖTING I, MORCOS M, HOFMANN M, TRITSCHLER H, WEIGLE B, KASPER M, SMITH M, PERRY G, SCHMIDT AM, STERN DM, HÄRING HU, SCHLEICHER E, NAWROTH PP. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. *Diabetes* 50:2792-2808, 2001.
10. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HA, MATTHEWS DR, MANLEY SE, CULL CA, HADDEN D, TURNER RC, HOLMAN RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 12: 405-412, 2000.
11. PICONI L, QUAGLIARO L, DA ROS R, ASSALONI R, GIUGLIANO D, ESPOSITO K, SZABÓ C, CERIELLO A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2:1453-1459, 2004.
12. SAMPSON MJ, DAVIES IR, BROWN JC, IVORY K, HUGHES DA. Monocyte and Neutrophil adhesion molecule expression during acute hyperglycemia and after antioxidant treatment in type 2 diabetes and control patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1:1187-1193, 2002.
13. RASMUSSEN LM, SCHMITZ O, LEDET T. Increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured endothelial cells exposed to serum from type 1 diabetic patients: no effects of high glucose concentrations. *Scand J Clin Lab Invest* 62:485-493, 2002.
14. COUFFINHAL T, DUPLAÁ C, MOREAU C, LAMAZIÈRE JM, BONNET J. Regulation of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Interleukin-1 in Human Vascular Smooth Muscle Cells

Papel de PKC ζ en la estimulación de ERK5 por GPCRs acoplados a proteínas G α_q y su repercusión en hipertrofia cardiaca

Carlota García-Hoz^{1,2}, Michel Herranz³, Maria Teresa Díaz-Meco^{2,4}, Jorge Moscat^{2,4}, Federico Mayor Jr.^{1,2} and Catalina Ribas^{1,2}.

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) median las acciones de diversos mensajeros que desempeñan un papel importante en la función del sistema cardiovascular [1]. Estos receptores regulan una red ampliamente interconectada de rutas bioquímicas incluyendo el control de la actividad de diversos miembros de la familia de las MAPKs (mitogen-activated protein kinases). Se ha observado recientemente que un nuevo miembro de las MAPKs, ERK5, relacionado con la hipertrofia cardiaca, puede ser activado por GPCRs [2,3]. El mecanismo por el cual los GPCRs activan ERK5 no está resuelto, aunque existen evidencias de que esta regulación puede venir mediada a través de las subunidades G α_q , un componente clave de la señalización cardiovascular (Figura 1). El principal objetivo en este trabajo ha consistido en caracterizar la activación de la vía de ERK5 por GPCR acoplados a G q . Así, nuestros resultados muestran por primera vez una interacción funcional entre G α_q y PKC ζ y describen el papel que juega dicha interacción en la activación de ERK5 por GPCRs en células epiteliales y en cardiomiocitos, así como en el desarrollo de hipertrofia cardiaca.

constitutivamente, el cual indujo fosforilación de ERK5 en ausencia de agonista. Del mismo modo, otro mutante de G α_q activo constitutivamente y que a su vez es incapaz de interactuar con su efector clásico PLC β , provocó el mismo resultado, lo que nos permitió sugerir que PLC β no parece intervenir en esta activación. Otros autores han descrito como ERK5 puede ser activado por GPCRs en células epiteliales. Consistentemente con nuestros datos, la activación de ERK5 se ha visto que puede ser mimetizada con la sobreexpresión de un mutante de G α_q activo constitutivamente pero no con la sobreexpresión de mutantes activos constitutivamente de otras subunidades G α (G α_i , G α_s , G α_{12}) o subunidades $\beta\gamma$. Además dicha activación fue independiente de las vías de señalización de Ras y Rho [2,3].

Carlota García-Hoz,
Michel Herranz,
Maria Teresa Díaz-Meco,
Jorge Moscat,
Federico Mayor Jr., and Catalina Ribas.

C.F. Sánchez-Ferrer, C. Peiró
1Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, Spain, 2Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", CSIC-UAM, Universidad Autónoma de Madrid, Spain, 3Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, Spain, 4Department of Genome Science, Genome Research Institute, University of Cincinnati, USA,

En primer lugar, empleando distintos sistemas, se comprobó que la activación de diferentes receptores acoplados a G α_q inducen fosforilación y por tanto activación de la quinasa ERK5. Además, descartamos que la fosforilación de ERK5 fuera consecuencia de la transactivación de receptores con actividad tirosina quinasa por los GPCRs. El papel de G α_q en esta activación se confirmó mediante la utilización de un mutante de G α_q activo

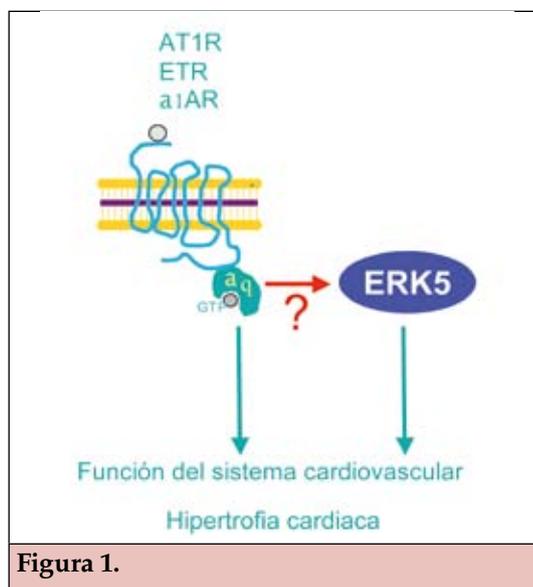


Figura 1.

Seguidamente, nos planteamos si del mismo modo que PKC ζ interviene en la activación de ERK5 por EGF [4], también podría tener un papel relevante en la activación de ERK5 a través de GPCR. En este sentido, se ha observado que diversos agonistas que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G α_q , inducen una translocación de PKC ζ desde el citoplasma a la membrana en diferentes tipos celulares [5,6,7,8] indicando que PKC ζ participa en distintos procesos iniciados por G α_q . Nuestros experimentos demostraron que G α_q y PKC ζ interactúan tanto "in vitro" como "in situ", sugiriendo que PKC ζ podría ser un efector directo de G α_q . Por otra parte, experimentos de coimmunoprecipitación con proteínas endógenas sugieren la existencia de una asociación dependiente de estímulo y específica, ya que no tiene lugar con los otros tipos de PKCs atípicas ni con subunidades G α de otras familias. Además, la ausencia de activación de ERK5 mediante la inhibición farmacológica específica de PKC ζ y en fibroblastos embrionarios y cardiomiocitos obtenidos de ratones deficientes en PKC ζ , parecen indicar que la fosforilación de ERK5 inducida por receptores acoplados a G α_q es dependiente de la presencia y actividad de PKC ζ .

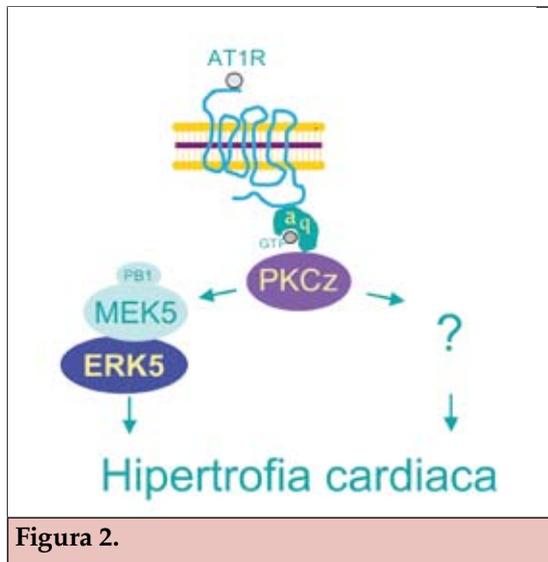


Figura 2.

Las quinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRKs) y las proteínas moduladoras denominadas arrestinas desempeñan un papel clave en la rápida modulación de la funcionalidad y la dinámica intracelular de receptores tras la activación por agonista, así como permiten el reclutamiento y regulación de otras proteínas celulares, iniciando nuevas vías de señalización, por lo que son tanto moduladores como componentes esenciales de la transducción de señales mediada por GPCR [9]. De en-

tre estas proteínas, la quinasa GRK2 presenta un especial interés por la alteración de sus niveles y funcionalidad en situaciones patológicas como el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia cardíaca o la hipertensión [10]. Se ha descrito que la señalización mediada por G α_q puede ser modulada por GRK2 [11]. GRK2, a través de su dominio de homología a RGS (dominio RH), es capaz de interactuar con G α_q impidiendo que se una a su efector PLC β [11]. En este sentido, el dominio RH de GRK2 es también suficiente para inhibir la asociación entre PKC ζ y G α_q . Sin embargo, no parece que PLC β y PKC ζ se unan a G α_q en la misma región, puesto que un mutante de G α_q incapaz de interactuar con PLC β sí lo hace con PKC ζ promoviendo, además, activación de ERK5. Serán necesarias nuevas investigaciones para conocer en detalle la arquitectura y dinamismo del complejo G α_q /PKC ζ /MEK5 y el control que GRK2 pueda ejercer sobre dicho complejo.

La hipertrofia cardíaca inducida por agentes que actúan a través de G α_q involucra una compleja red de señales bioquímicas que se inician tras la activación del receptor [12,13]. Entre estas señales podemos encontrar la activación de PLC β con la consecuente activación de PKCs clásicas y nuevas y la movilización de calcio que modula la señal de calcineurina/NFAT. Por otra parte, la quinasa ERK5 también se ha demostrado que está implicada en el desarrollo de hipertrofia cardíaca [14, 15, 16]. Con el fin de confirmar la posible relevancia de la vía de activación G α_q /PKC ζ /MEK5/ERK5 en el desarrollo de esta patología, se procedió a inducir hipertrofia en ratones deficientes en PKC ζ y ratones silvestres mediante la administración crónica de angiotensina II utilizando mini bombas osmóticas. Los animales deficientes en PKC ζ tratados con angiotensina II no desarrollaron hipertrofia, en contraposición con los ratones silvestres. En este sentido, hemos observado la ausencia de activación de ERK5 mediada por angiotensina en cardiomiocitos obtenidos de ratones deficientes en PKC ζ . Por tanto, el hecho de que ratones deficientes en PKC ζ no desarrollen hipertrofia cardíaca en respuesta a angiotensina II podría indicar que la activación de ERK5 por receptores acoplados a G α_q sería necesaria para el desarrollo de hipertrofia cardíaca, aunque en ningún caso podemos descartar que la ausencia de PKC ζ pueda alterar otras vías causantes de hipertrofia (Figura 2). Futuros estudios nos permitirán explorar la implicación de esta nueva interacción G α_q /PKC ζ en otras vías de señalización dependientes de la activación de GPCRs.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2005-03053), Fundación Ramón Areces, La Red Cardiovascular (RECAVA) del Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto Carlos III (RD06-0014/0037), Comunidad de Madrid (S-SAL-0159-2006) y la MAIN European Network (LSHG-CT-2003-502935). C.R. tiene de un contrato "Ramón y Cajal".

BIBLIOGRAFIA

- Heineke J and Molkentin JD (2006) Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:589-600.
- Fukuhara S, Marinissen MJ, Chiariello M and Gutkind JS (2000) Signaling from G protein-coupled receptors to ERK5/Big MAPK 1 involves G α q and G α 12/13 families of heterotrimeric G proteins. Evidence for the existence of a novel Ras AND Rho-independent pathway. *J Biol Chem* 275:21730-6
- Marinissen MJ, Servitja JM, Offermanns S, Simon MI and Gutkind JS (2003) Thrombin protease-activated receptor-1 signals through Gq- and G13-initiated MAPK cascades regulating c-Jun expression to induce cell transformation. *J Biol Chem* 278:46814-25.
- Diaz-Meco MT and Moscat J (2001) MEK5, a new target of the atypical protein kinase C isoforms in mitogenic signaling. *Mol Cell Biol* 21:1218-27.
- Takeishi Y, Jalili T, Ball NA and Walsh RA (1999) Responses of cardiac protein kinase C isoforms to distinct pathological stimuli are differentially regulated. *Circ Res* 85:264-71.
- Godeny MD and Sayeski PP (2006) ANG II-induced cell proliferation is dually mediated by c-Src/Yes/Fyn-regulated ERK1/2 activation in the cytoplasm and PKCzeta-controlled ERK1/2 activity within the nucleus. *Am J Physiol Cell Physiol* 291:C1297-307.
- Muscella A, Greco S, Elia MG, Storelli C and Marsigliante S (2003) PKC-zeta is required for angiotensin II-induced activation of ERK and synthesis of C-FOS in MCF-7 cells. *J Cell Physiol* 197:61-8.
- Cogolludo A, Moreno L, Bosca L, Tamargo J and Perez-Vizcaino F (2003) Thromboxane A2-induced inhibition of voltage-gated K⁺ channels and pulmonary vasoconstriction: role of protein kinase C ζ . *Circ Res* 93:656-63.
- Ribas C, Penela P, Murga C, Salcedo A, Garcia-Hoz C, Jurado-Pueyo M, Aymerich I and Mayor F, Jr. (2006) The G protein-coupled receptor kinase (GRK) interactome: Role of GRKs in GPCR regulation and signaling. *Biochim Biophys Acta*.
- Penela P, Murga C, Ribas C, Tutor A, Peregrin S and Mayor F, Jr. (2007) Mechanisms of regulation of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 69:46-56.
- Christopher V. Carman, Jean-Luc Parent, Peter W. Day, Alexey N. Pronin, Pamela M. Sternweis, Philip B. Wedegaertner, Alfred G. Gilman, Jeffrey L. Benovic, and Tohru Kozasa (1999) Selective regulation of G α (q/11) by an RGS domain in the G protein-coupled receptor kinase, GRK2. *J Biol Chem*, 274:34483-34492.
- Dorn GW, 2nd and Force T (2005) Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 115:527-37.
- Harris DM, Eckhart AD and Koch WJ (2006) G α q and its Aktions. *J Mol Cell Cardiol* 40:589-92.
- Nicol, R.L., Frey, N., Pearson, G., Cobb, M., Richardson, J. and Olson, E.N.(2001). Activated MEK5 induces serial assembly of sarcomeres and eccentric cardiac hypertrophy. *Embo J*. 20, 2757-2767.
- Xu, B.E., Stippec, S., Lenertz, L., Lee, B.H., Zhang, W., Lee, Y.K. and Cobb, M.H.(2004). WNK1 activates ERK5 by an MEK2/3-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* 279, 7826-7831.
- Takeishi, Y., Huang, Q., Abe, J., Glassman, M., Che, W., Lee, J.D., Kawakatsu, H., Lawrence, E.G., Hoyt, B.D., Berk, B.C. and Walsh, R.A.(2001). Src and multiple MAP kinase activation in cardiac hypertrophy and congestive heart failure under chronic pressure-overload: comparison with acute mechanical stretch. *J. Mol. Cell Cardiol.* 33, 1637-1648.

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:

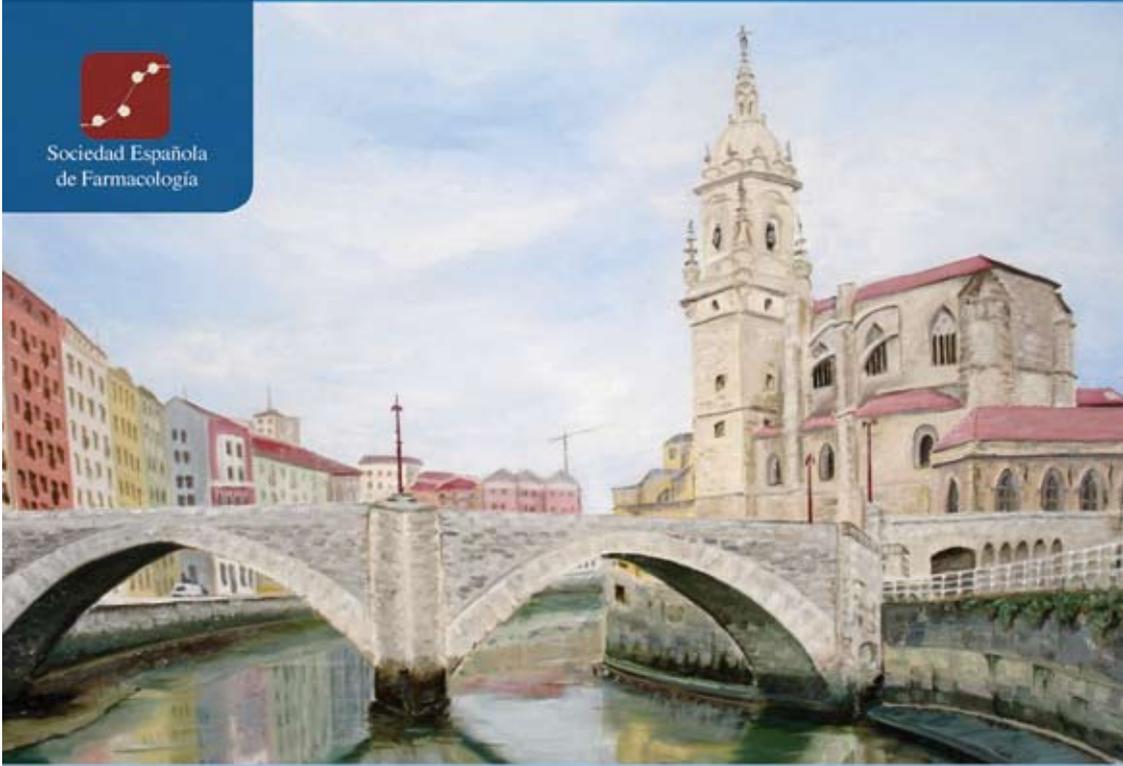
Luis Gandía Juan.
Redactor Jefe. Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029-Madrid
Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20
c.e.: luis.gandia@uam.es

XXX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

Farmakologiako Espaniar Elkartearen XXX. Kongresua



Sociedad Española de Farmacología



Euskalduna Jauregia

17-19 de septiembre

BILBAO 2008