

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

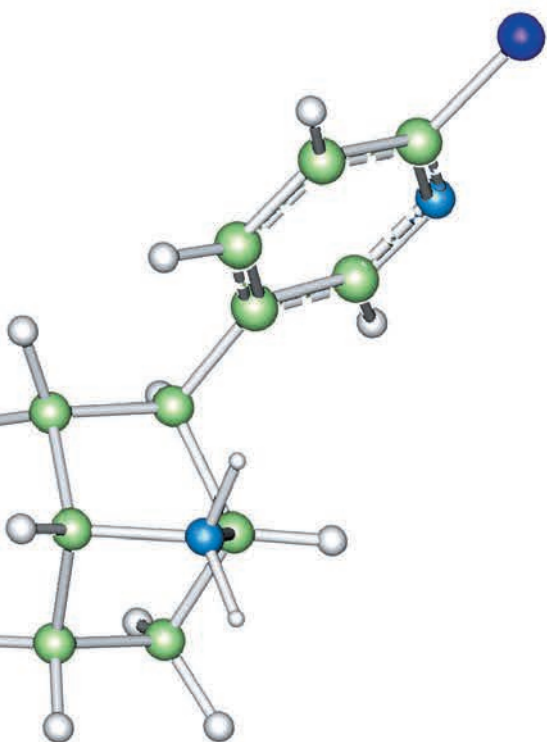
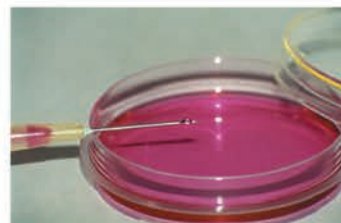
VOL.13 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

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 a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
Telf./fax: 914 973 120
ith@uam.es

I F TEÓFILO HERNANDO

Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio Gonzalez Correa

CONSEJO ASESOR

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 911 923 700

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

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego

Teléfono: 911 923 700

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

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Telf./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

Telf./Fax: 91 497 31 21 / 3680

correo-e: ith@uam.es

http://www.ifth.es

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesar.com
www.iqb.es/farmacologia/revista/
www.ifth.es

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidente:

María Isabel Loza García

Secretario:

Ricardo Caballero Collado

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Mª Concepción Peiró Vallejo

María José García Barrado

Jesús Reviriego Fernández

María Álvarez de Sotomayor Paz

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidente:

María Isabel Loza García

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Teresa Millán Rosillo

Catalina Alarcón de la Lastra

Josep Vergés Milano

Ricardo Caballero Collado

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Salaices Sánchez

Clara Faura Giner

Regina Múzquiz Vicente-Arche

Juan López Belmonte

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Clara Faura Giner (Alicante), Jesús Flórez Beledo (Santander), 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 Artelejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), 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); Rafeale Carraro (Madrid). Geriátrica 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); Cyril Rozman Borstnar (Barcelona), 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). Oncología: Manuel González Barón (Madrid). Otorrinolaringología: Javier Gavilán Bouza (Madrid); Pediatría: Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid). Psiquiatría: Jesús Valle Fernández (Madrid). Reumatología: José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). Urología: Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento, preferentemente.

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas.

ISSN: 1698-4277



Vol 13 Nº2

Índice

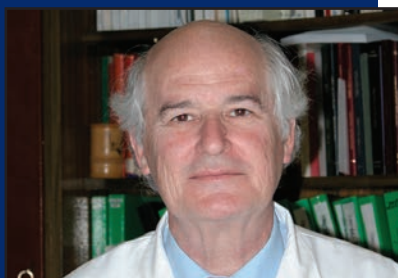


77

77

EDITORIAL DE LA PRESIDENTA

La SEF se implica con la Asociación
Latinoamericana de Farmacología (ALF)



79

79

EDITORIAL DEL DIRECTOR

FARMADRID-24 en el CEU



88

81

CUENTOS FARMACOLÓGICOS

Un laboratorio marino (2)

88

FARMACOTERAPIA

Estrategias de tratamiento precoz para la
enfermedad de Alzheimer

91

FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

102

CASOS FARMACOTERÁPICOS

102. Fotosensibilidad por furosemida

107. ¿Podría haber una asociación entre la
talasemia y el desarrollo de tumores óseos
malignos?

junio 2015



109

109 ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

- 109. Tratamiento intraarterial para el accidente cerebrovascular isquémico agudo
- 113. Delamanid para tratar la tuberculosis multirresistente

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología	
DATOS PERSONALES	
NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
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)

131

116 ERRORES DE MEDICACIÓN

Interacción de levofloxacin con acenocumarol

119 FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

131 LA SEF INFORMA

- 133. La Comisión de Jóvenes Investigadores informan..
- 134. La Comisión de Jóvenes Investigadores opina..
- 138. 36º Congreso de la SEF (Programa preliminar)



138

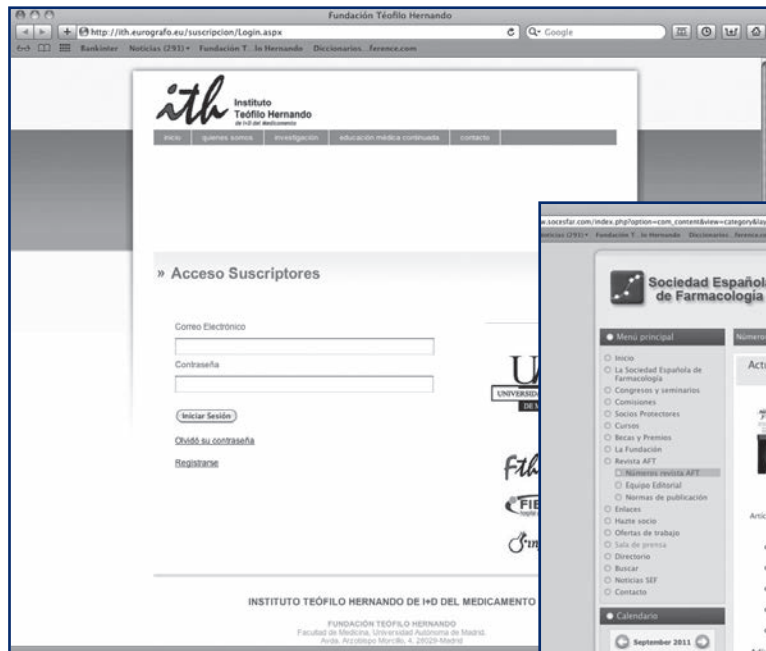
158 NORMAS PARA LOS AUTORES

Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

Dese de alta en las direcciones web www.socesfar.com y www.ifth.es



Sus datos son de carácter personal y serán tratados de acuerdo con lo que dispone la normativa en vigor sobre Protección de Datos. Puede hacer uso de su derecho de oposición, acceso, rectificación, cancelación y revocación de sus datos enviando un correo-e a: ith@uam.es o dándose de baja en los portales de internet.



Mª Jesús Sanz

Catedrática del
Departamento de
Farmacología. Universidad
de Valencia.

**La SEF intentará
participar
activamente
en el XXI
Latinamerican
Congress of
Pharmacology
2016**

La SEF se implica con la Asociación Latinoamericana de Farmacología (ALF)

Queridos amigos,

Como ya os indicamos, uno de los principales objetivos de nuestro programa lo constituía la internacionalización de nuestra Sociedad. Dentro de este importante objetivo, se incluía la potenciación de las relaciones con Latinoamérica.

En este sentido, la Sociedad Española de Farmacología participó el pasado mes de Junio en el Congreso Internacional "Immunopharmacology 2015" organizado por la IUPHAR y la Sociedad Cubana de Farmacología y celebrado en Varadero, Cuba. Por una parte, se presentaron dos ponencias al Simposio de Aterosclerosis en el que participaron investigadores locales e internacionales. Por orden cronológico, la primera comunicación presentada por la SEF la defendí yo misma y se tituló "Combined sub-optimal doses of rosuvastatin and bexarotene impairs angiotensin II-induced arterial mononuclear cell adhesion and atherosclerosis lesion formation" y la segunda fue impartida por la Dra. Peiró (Universidad Autónoma de Madrid) y se tituló "Visfatin/NAMPT, vascular inflammation and endothelial senescence: a role in atherosclerosis?". Ambas contaron con elevada audiencia y suscitaron interesantes discusiones. Fue grato comprobar el elevado nivel de los conferenciantes y la calidad de los resultados presentados en el Simposio.

También en el seno del Congreso se celebró la reunión anual de la Asocia-

ción Latinoamericana de Farmacología (ALF) a la que fue invitada la SEF. En ella, el actual Presidente de la ALF, Prof. René Delgado (Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos y Universidad Médica de La Habana), Presidente de la Sociedad Cubana de Farmacología, cedió el puesto a la Profa. Maria Christina Avellar (Universidad Federal de Sao Paulo), Presidenta de la Sociedad Brasileña de Farmacología. Estuvieron representados Brasil, Chile, Colombia y Cuba y se quedó en contactar con Méjico, Argentina, Perú y Centroamérica. Uno de los principales objetivos de la ALF es la potenciación de la Farmacología en Latinoamérica, ya que algunos países de la región carecen aún de Sociedad Farmacológica. El principal objetivo era constituir una asociación tan fuerte como la EPHAR. Queda mucho trabajo por realizar, pero el entusiasmo de las Sociedades participantes ayudará a llevar adelante la tarea. La nueva Presidenta presentó el XXI Latinamerican Congress of Pharmacology que tendrá lugar en las Cataratas de Iguassu del 4-8 Octubre de 2016 y se hará coincidir con el 50 aniversario de la Sociedad Brasileña de Farmacología. La Presidenta pretende promover lazos entre la Sociedad Brasileña y otras Sociedades Latinoamericanas así como con otras Sociedades a nivel mundial, incluida nuestra Sociedad. Por ello, la SEF intentará participar activamente en esta reunión y contactará con la Sociedad Portuguesa de Farmacología para fomentar la participación de España y Portugal.

**El Profesor
Jesús Flórez
Beledo,
Catedrático
de
Farmacología
de la
Universidad
de Cantabria,
galardonado
con el Premio
a la Mejor
Trayectoria
Científica en
Farmacología,
en la primera
edición del
mismo**

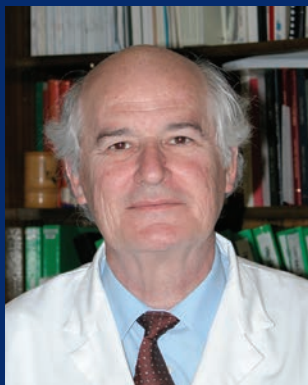
Por otra parte y dado que la inmunofarmacología es una importante área en nuestro campo, ya que contamos con un buen número de investigadores en nuestra Sociedad dedicados a distintos aspectos de esta disciplina, también acudimos a la reunión de la Sección de Inmunofarmacología (ImmuPhar Section) de IUPHAR en Varadero. Este encuentro contó con la representación de Brasil, Cuba, Colombia, España, Italia e Israel y fue conducida por su Presidenta, Francesca Levi-Schaffer (Hebrew University of Jerusalem). En esta reunión, la Presidenta proporcionó información de la Sección y sus objetivos. La Sección cuenta con tres subcomités: 1) Anticuerpos como agentes terapéuticos; 2) Dianas moleculares para fármacos inmunomoduladores (orientación molecular) 3) Dianas en patologías asociadas a inmunidad (orientación patológica). Por ello en esta reunión se nos ha solicitado y animado a que nuestros miembros se adhieran a esta Sección IUPHAR y sus subcomités a través de su página web: <http://iuphar.us/index.php/sections-subcoms/immunopharmacology>. Paralelamente, se está confeccionando la Junta Internacional de Asesores y ya se ha solicitado a la SEF su presencia en este comité. Asimismo se acordó que los participantes en el encuentro contactarían con grupos de investigación de países aún no incluidos en la Sección, como Alemania, Estados Unidos o Canadá, para reforzar la representación internacional de esta Sección de la IUPHAR. Anticiparos también que, a través del contacto establecido con el Prof. Riccardi (Università degli Studi di Perugia, Presidente della Società Italiana di Farmacologia (SIF) de 2009-2011 y Secretary of ImmuPhar Section), esperamos poder realizar un congreso conjunto entre la SEF y la Sociedad Italiana de Farmacología en un futuro no muy lejano. Podréis comprobar que estos cinco días en Cuba dieron mucho de sí y fueron muy productivos para nuestra Sociedad.

Cambiando ya de tema, recordaros que la Junta Directiva por unanimidad, ha decidido otorgar el Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología, en la primera edición del mismo, al Profesor Jesús Flórez Beledo, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Cantabria, Miembro de la SEF y Presidente de la misma de 1986 a 1989. Los méritos del Prof. Flórez en nuestra disciplina son ampliamente conocidos por la mayoría de nosotros. El Prof. Flórez ha desarrollado una intensa y gran labor tanto en la docencia como en la investigación Farmacológica, además de haber sido ya distinguido por numerosos foros y asociaciones. El premio le será otorgado en la sesión especial establecida para ello en el seno del 36 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología a celebrar en Valencia del 16 al 18 de septiembre de este año.

Finalmente, haceros saber que ya se resolvieron las becas y ayudas convocadas por la SEF para la Organización de Cursos y Reuniones Científicas, al amparo de la Fundación Española de Farmacología, financiándose la gran mayoría de ellas.

Un afectuoso saludo y espero veros en breve en Valencia,

María Jesús Sanz


Antonio García García

Catedrático del Departamento de Farmacología. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid

130 asistentes y 62 comunicaciones de buena factura farmacológica, fueron los protagonistas de Farmadrid-24, un indicador de la vitalidad de esta reunión de amigos

FARMADRID-24 en el CEU

El profesor Luis Fernando Alguacil Merino nos convocó a 130 farmacólogos de la Comunidad de Madrid en el magnífico Campus de Montepríncipe de la Universidad CEU San Pablo. El motivo no fue otro que la presentación oral de 62 comunicaciones de buena factura farmacológica, expuestas por jóvenes doctores y posdoctorados. El formato de las presentaciones fue impecable y los jóvenes, más nerviosos los primerizos y más desenvueltos los que repetían, se ajustaron al tiempo asignado de 10 minutos, que se acompañaron de 5 minutos de discusiones animadas que también protagonizaron los jóvenes.

Todo un ejemplo de buen hacer, de entusiasmo y de excelente organización. Luis Fernando y sus colaboradores hicieron una magnífica labor y los veteranos de las distintas universidades y centros de investigación madrileños tuvieron la sensibilidad suficiente para transmitir a sus jóvenes colaboradores la idea de que Farmadrid es un foro de calidad farmacológica que vale la pena apoyar. Eché en falta, sin embargo, que algunos veteranos farmacólogos no nos acompañaran ese caluroso 2 de julio pasado, un día repleto de ciencia y de amistad sin que, dadas las excelentes instalaciones del CEU, sintiéramos las inclemencias del sofocante verano.

A primera hora hubo nada menos que cuatro sesiones simultáneas sobre enfermedades neurodegenerativas, cardiovascular, adicción y estrés oxidativo-excitabilidad celular. A media mañana, tras el reparador café con bollos, se celebraron 3 sesiones paralelas sobre neurotoxicidad-neuroprotección, inflamación-estrés oxidativo y farmacología clínica. Antes de la comida tuvimos una espectacular conferencia sobre innovación tecnológica y estrategia interdisciplinar para el estudio de la enfermedad de Alzheimer, impartida por Javier de Felipe (Instituto Cajal), quien deleitó a jóvenes y mayores con sus esplendurosos vídeos sobre el funcionamiento del cerebro. Por la tarde tuvimos tiempo para celebrar otras cinco sesiones, dos antes del café de media tarde sobre más

neurotoxicidad y neuroprotección y más farmacología clínica, y tres últimas sesiones sobre mitocondrias y metabolismo energético, avances en la terapéutica antitumoral y reciclado vesicular, excitosis y sinapsis. Terminó la Jornada con una breve sesión de clausura y premios a las mejores comunicaciones. ¡Una gozada farmacológica madrileña!

¿Que qué faltó en FARMADRID-24? Pues quizás lo mismo que le falta a nuestra querida y mortecina Sociedad Española de Farmacología, la SEF. Faltaron el empuje de los veteranos que solo asisten a congresos y reuniones cuando van de divos invitados; faltaron más farmacólogos clínicos que, sin embargo, si que vinieron un puñado de ellos; faltaron más farmacólogos del área cardiovascular, que otros años nos han acompañado en gran número; faltaron representantes de la industria farmacéutica y su apoyo, más intelectual que pecuniario, pues FARMADRID se celebra, con 1000 ó 2000 euros para cafés y la comida, en instalaciones universitarias o de centros de investigación que no nos cobran alquiler por sus locales. Pero también estuvimos sobrados de ilusión y entusiasmo; de preguntas inteligentes formuladas a los ponentes por los jóvenes de la sala; de amistad entre distintos grupos que, además de su valor intrínseco, es un caldo de cultivo para el establecimiento de colaboraciones; de ciencia farmacológica de altura.

Confieso mi frustración por no haber podido escuchar a los 62 jóvenes investigadores que presentaron sus trabajos en FARMADRID-24. Pero en una solo jornada, que es el estilo impuesto por las comunicaciones orales, que ha desterrado los paneles, no es posible organizarla de otra manera. Pero al menos puedo comentar algunos aspectos de las sesiones a las que pude asistir. Fue sin duda dominante la neuropsicofarmacología y la neurociencia, con estudios básicos acerca del papel de la microglía, la neuroinflamación y el estrés oxidativo en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas y el ictus y, como complemento a esta aproximación, hubo comunicaciones de química médica con la exposición de nuevos compuestos con potencial neuroprotector en esas enfermedades. Esta actividad, estudios de patogénesis, nuevas dianas farmacológicas y diseño-síntesis de nuevos compuestos con potencial neuroprotector en las enfermedades neurodegenerativas y el ictus, es un ejemplo preclaro de la multidisciplinariedad inherente a la I+D del medicamento. No en vano, estas comunicaciones procedían en gran número de los grupos de Manuela García López, Javier Egea, Rafael León y Cristóbal de los Ríos, del Instituto Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid. También contribuyeron a enriquecer estas sesiones el grupo de cannabinoides de medicina de la Universidad Complutense de J.A.Ramos, J. Fernández Ruiz y C. García. La preciosa sesión “Nuevos horizontes en el estudio de las adicciones” estuvo dominada por las originales comunicaciones del grupo de Emilio Ambrosio (Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Educación a Distancia) con temas de autoadministración de drogas y el estudio del posterior síndrome de abstinencia. También hubo algunas comunicaciones de investigadores del CEU sobre leptina, adicción al alimento y obesidad mórbida (Luis Fernando Alguacil, Nuria del Olmo, Mariano Ruiz Gayo)

La neuropsicofarmacología estuvo representada por los investigadores que trabajamos en mecanismos básicos de la transmisión sináptica y la comunicación neuronal. Dominaron este tema dos modelos, la célula cromafín (Luis Gandía, A. G. García, Juan Fernando Padín y Jesús Hernández Guijo, del Instituto Teófilo Hernando) y los sinaptosomas (José

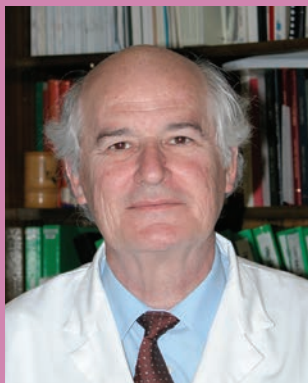
Sánchez Prieto y Magdalena Torres, de la Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense). Los aspectos relacionados con señales de calcio, excitosis, mitocondria y reciclado de vesículas sinápticas fueron algunos de los temas expuestos.

Aunque solo pude asistir a alguna comunicación, la sesión de farmacología cardiovascular fue nutrida y estuvo bien representada por los grupos de Mercedes Salaices y Ana Briones (Departamento de Farmacología, Medicina de la UAM), Carmen Valenzuela (Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”), María Jesús Alonso (Universidad Rey Juan Carlos), entre otras. La hipertensión el estrés oxidativo, los canales de potasio en el músculo liso vascular y el endotelio fueron algunos de los temas tratados en esta sesión.

No quiero pasar por alto la doble sesión de farmacología clínica, con temas relacionadas con farmacogenética en la psoriasis y la hepatitis C, los polimorfismos asociados a la farmacocinética de los antipsicóticos atípicos y antidepressivos (Francisco Abad y Dolores Ochoa, Hospital Universitario de La Princesa) y los estudios de utilización de medicamentos y deshabitación tabáquica (Luis Fernando Alguacil) o la disregulación del sistema endocannabinoide en el Síndrome de Dravet (Medicina de la Complutense). Hubo también algunas comunicaciones sobre vehiculación de fármacos en nanopartículas, de la Facultad de Farmacia de la Complutense.

Me gustaría dar crédito a los jóvenes farmacólogos, uno a uno, que con tanta ilusión elaboraron y presentaron su trabajo de muchos meses y hasta de años. Conozco a muchos de ellos y sigo la evolución de su trabajo en las sucesivas ediciones de Farmadrid, que cumple su cuarto siglo en julio de 2016. Algo que dura 25 años adquiere vocación de permanencia con el paso del tiempo. A rey muerto, rey puesto. Pensemos, pues, en Farmadrid-25 que va a organizar el profesor Luis Gandía Juan el jueves 30 de junio de 2016 en algún agradable lugar de Madrid. Gracias doctor Alguacil y colaboradores. Gracias doctor Gandía y colaboradores.

Farmadrid 25 se celebrará en julio de 2016 en algún lugar con encanto de la Villa y Corte



Antonio García García

Catedrático del Departamento de Farmacología. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid

Un laboratorio marino (2)

En el verano de 1994 conté mis experimentos más recientes a un puñado de investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ottawa. Fue en el marco de los seminarios del departamento de farmacología que entonces dirigía José María Trifaró. Aficionado a la investigación desde su época de estudiante de medicina en Buenos Aires, cuando José María acabó su doctorado William Douglas le acogió en su laboratorio de la Universidad de Yale para continuar su formación posdoctoral. Con él se aficionó a la célula cromafín cuyos estudios posteriores, primero en la Universidad McGill de Montreal y luego en la de Ottawa, fueron determinantes para conocer la estructura y función del citoesqueleto en la regulación de la liberación por exocitosis de la adrenalina.

Recuerdo la presentación que sobre mi trabajo hizo Trifaró. Relató la común afición cromafín que nos había hecho amigos de congresos y visitas mutuas a nuestros respectivos laboratorios y mi dedicación al estudio de los canales iónicos, el calcio y la neurosecreción. Me sorprendió que destacara como algo extraordinario de mi curriculum la dirección de unas decenas de tesis doctorales pues, normalmente, en las universidades canadienses y norteamericanas, el número de tesis que dirigen los profesores no es tan alto. Imagino que los científicos de la audiencia pensarían que en la decimonónica universidad española, las tesis doctorales se consiguen con poco esfuerzo y mediocre ciencia. Quizás se habrían sorprendido aún más si aquellos científicos de Ottawa hubieran sabido que en 2015, el número de tesis que he dirigido, la mayoría con otros colaboradores, alcanza las setenta. Si bien la mayoría de ellas han visto la luz en revistas internacionales más o menos afortunadas, otras no han pasado la frontera de las universidades en las que he trabajado. Espero estudiar en algún momento la correlación existente entre la calidad del trabajo reali-

zado por esos setenta colaboradores y el camino que han seguido desde que codirigiera con el profesor Pedro Sánchez García mi primera tesis doctoral a Francisco Pelayo Cortines en la Universidad de Valladolid, que defendiera en 1975; más tarde, el doctor Pelayo sería profesor titular de farmacología en la Universidad Complutense.

Mi seminario de Ottawa versó sobre algunos experimentos electrofisiológicos que condujeron al concepto de la multiplicidad de subtipos de canales de calcio activables por el voltaje y su función reguladora de la secreción catecolaminérgica de la célula cromafín de varias especies animales, incluida la humana. Este dilatado trabajo que había iniciado en la Universidad de Alicante en el periodo 1982-1987, lo potencié de forma extraordinaria cuando pude introducir las técnicas electrofisiológicas de patch-clamp en mi laboratorio de la Universidad Autónoma de Madrid, con la inapreciable ayuda de Erwin Neher. Creo que a pesar de sentir el nerviosismo generado por mi "inglés murciano" y el compromiso de hablar ante otros científicos fisiólogos, neuroquímicos y farmacólogos

de la Universidad de Ottawa, pude expresar con claridad mis ideas sobre la heterogeneidad de los canales de calcio en la célula cromafín y la función de cada tipo de canal en la regulación del calcio que dispara la secreción catecolaminérgica. Recuerdo que el coloquio fue fluido y que José María lo estimuló desde su profundo conocimiento del campo de la neurosecreción.

La segunda etapa de mi viaje norteamericano fue Montreal. Trifaró había tenido la amabilidad de invitarme a participar como ponente en un simposio sobre aspectos moleculares y celulares de la neurosecreción, en el marco de la reunión trienal de la IUPHAR, que así se denomina a la Federación Internacional de Sociedades de Farmacología. El simposio se celebró en un aula de 2000 asientos, que los congresistas llenamos para escuchar a Robert F. Furchgott y Salvador Moncada que hablaron de sus últimas aportaciones sobre la identificación del óxido nítrico como el factor relajante vascular de origen endotelial. También hubo una asistencia nutrida a la conferencia de José María Palacios que presentó un mapa detallado de la distribución cerebral de distintos receptores para neurotransmisores, y a la de Leslie Iversen que se refirió a su trabajo sobre receptores de benzodiazepinas, la etiopatogenia de las crisis de ansiedad del tipo de ataques de pánico y su tratamiento con ansiolíticos benzodiazepínicos. Sentía gran admiración por Iversen desde que en los años setenta del siglo XX escuchara uno de sus seminarios en la Universidad Cornell de Nueva York. Leí y releí una de sus clásicas monografías sobre la caracterización farmacológica y cinética del sistema de captación del neurotransmisor fisiológico noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. A nuestro simposio, centrado fundamentalmente en el modelo neurosecretor de la célula cromafín, acudieron alrededor de un centenar de congresistas que en aquella inmensa aula parecían como encinas dispersas por los extensos campos de Extremadura. En el simposio participamos Hans Winkler de la Universidad de Innsbruck en Austria, Tri-

faró, Arun Wakade (Universidad de Detroit) y yo. A pesar de la escasa audiencia lo pasamos muy bien.

Mount Desert Island

Finalizado el congreso de la IUPHAR volé desde Montreal a Boston. Allí subí con cierto temor a un pequeño avión de hélice que me llevó hasta el aeropuerto de Bangor en Mount Desert Island, un paradisíaco rincón al norte del estado de Maine cercano a la Nueva Escocia canadiense. En el pequeño aeropuerto me esperaban Luis Gandía y Baldomero Lara, dos jóvenes colaboradores que hacían estancias posdoctorales en los EEUU. Cuando llegamos al Laboratorio Marino de Mount Desert Island quedé impresionado por las cabañas de madera, sumergidas en un denso bosque y rodeadas de gigantes cas hayas. A mi llegada a la cabaña en la que se hospedaban los miembros del grupo de Martín Morad, Luis me presentó a Lars Cleeman quien me acomodó en una buhardilla de techos bajos por la que tenía que andar con la barbilla apoyada en el pecho. Luis me prestó unas sábanas y una funda de almohada. Era verano y el calor húmedo aconsejaba dormir con las ventanas abiertas, protegidas con mosquiteras. Estas redes metálicas debían tener una eficacia limitada ya que aquella noche me despertó el inconfundible sonido de los mosquitos, que se aprovecharon del novato para alimentarse.

Un aplauso al sol

Una sabia costumbre compartida por todos los seres humanos es la de explorar el nuevo lugar que visitamos. Tras mi agitada primera noche en la cabaña de madera salí al amanecer a dar un paseo. Me sorprendió encontrar abierta la puerta de la cabaña. Más tarde Lars me decía que allí no se cerraba nada, ni de noche ni de día. Aquel primer amanecer me condujo por distintos edificios de madera que eran

laboratorios, el edificio central de administración, salas de reuniones y el restaurante. El terreno era escarpado y subí a una pequeña colina para ver el Océano Atlántico. Mi sorpresa fue grande al ver a un numeroso grupo de jóvenes investigadores que también observaban el mar en silencio. Me sorprendió aún más cuando al asomarse el sol por el horizonte azul del agua y completar su redondez, tamaño acontecimiento fuera agasajado por los jóvenes con un cerrado aplauso al que me uní. Me dijeron que antes de desayunar, muchos de ellos subían a aquel cerro para ver nacer el sol de cada día. Fue la primera de las fuertes emociones que sentí durante mi visita al Laboratorio Marino de Mount Desert Island.

Después de mi paseo había quedado con Luís y Baldomero para desayunar. El restaurante era un salón con grandes mesas y bancos de madera corridos, sin respaldo. Cada cual se preparaba su desayuno, con las provisiones que había en la cocina, a la que todo el mundo tenía libre acceso. Martín Morad se unió a nosotros, me dio la bienvenida y hablamos de algunos proyectos que podíamos desarrollar juntos. Conocía a Martín desde hacía unos años. Le encontré por vez primera en un congreso sobre fármacos calcio-antagonistas que organizó en un lujoso hotel a orillas del lago Maggiore, en el norte de Italia. Martín era hiperactivo y transmitía entusiasmo en todo cuanto hacía. En el desayuno nos contó que estaba a punto de publicar su artículo número veinte en *Science*, una de las revistas científicas más importantes y competitivas. Lo iba a celebrar por todo lo alto, aseveró. Predijo con cierta prepotencia que de nuestra colaboración saldría un manuscrito que publicaríamos en *Science*. En efecto, de nuestra colaboración salió un trabajo que no vio la luz en *Science* sino en la revista *American Journal of Physiology*. Por entonces Luís y Baldomero colaboraban con Martín y Lars en un proyecto encaminado a discernir las diferencias que había, en el control de la contracción, entre el corazón del tiburón y el de los mamíferos, concretamente el de la rata. El corazón del tibu-

rón solo posee una aurícula y un ventrículo y carece de la enzima ATPasa en su retículo sarcoplásmico. Esto difiere notablemente del corazón de los mamíferos, que posee dos aurículas y dos ventrículos y una poderosa ATPasa que permite regular el aporte del calcio necesario para la contracción y relajación cardíacas.

La adrenalina del tiburón

Por aquel entonces estaba yo interesado en explorar los mecanismos que regulan la rápida liberación de adrenalina a la circulación en respuesta a una situación de estrés. Pensé que sería interesante localizar las células cromafines de la glándula adrenal del tiburón para comparar su función secretora con la de los mamíferos. Martín me dijo que los niveles circulantes de adrenalina de este escualo son los más altos de todas las especies animales estudiadas. Ello acució mi interés y al día siguiente fui con su joven colaboradora Jing Fang a una gran plataforma de madera de la que suspendían varias jaulas de peces sumergidas en el mar. Jing descendió a saltos por unos frágiles escalones que conducían a la plataforma que a modo de muelle flotaba en el mar. Sobre una tosca mesa dejó una bandeja y abrió con decisión una pesada trampilla en el suelo de la plataforma. Se tumbó boca abajo y con una red cónica atrapó a uno de los peces. El pez se retorció con violencia pero la joven, que parecía ser de armas tomar, sujetó con un pie la cola del pez y con su mano izquierda presionó su cabeza contra la madera del muelle. Con un bisturí practicó una pequeña incisión en la parte posterior de la cabeza e introdujo por la médula espinal un largo alambre que paralizó al pez. Lo colocó sobre la mesa, lo abrió con el bisturí, extrajo el corazón y lo puso en un matraz con suero. La joven subió la escalera a saltos y corriendo llevó el matraz a un pabellón de madera ubicado a medio centenar de metros del muelle. Cuando volvió encontró a un puñado de gaviotas que se disputaban los restos del pez. Las ahuyentó con gritos y movimien-

tos de brazos y arrojó los restos del pez a un cubo cerrado. Abrió de nuevo la trampa y repitió la operación para obtener un nuevo corazón del *Squalus acanthia*, una especie de pequeño tiburón de medio metro de longitud que servía de modelo experimental a varios grupos de investigadores.

Una vez que extrajo el corazón, Jing me ayudó a localizar el riñón. Pensé que sería parecido al de la rata o el cobayo, pero mi sorpresa fue grande cuando me señaló una especie de cinta roja que se extendía longitudinalmente por la cavidad abdominal. En los mamíferos, la glándula suprarrenal se ubica encima del riñón. Por ello me desorientó ese alargado riñón del tiburón y, a pesar de recorrer minuciosamente con una lupa toda la estructura renal, no encontré algo parecido a una glándula adrenal. Supe más tarde que las células cromafines que fabrican, almacenan y liberan la adrenalina se agrupaban en pequeños acinos extendidos por toda la cavidad abdominal. Mis intentos sucesivos no tuvieron éxito por lo que abandoné, no sin pesar, mi idea de cultivar las células cromafines del tiburón para estudiar su fisiología comparada con las de los mamíferos, que se sirven de un heterogéneo panel de canales iónicos para controlar de manera exquisita la liberación de adrenalina a la circulación en situaciones de estrés, de lucha o de huida.

Algunas preguntas de fisiología comparada

Una interesante actividad del laboratorio marino eran los seminarios y el marco informal (todo allí era informal) en el que discurrían. Se hacían al aire libre a las ocho de la mañana, frente al mar, con donuts y café incluidos. Algunos llevábamos nuestra silla y otros preferían sentarse sobre la hierba. James L. Boyer, el ponente de uno de aquellos seminarios, trabajaba en la Universidad de Yale y le interesaba descifrar los mecanismos moleculares implicados en la génesis de los ácidos

biliares. Por entonces se sabía que en el hepatocito de los mamíferos existían dos transportadores para los ácidos biliares; el uno funcionaba mediante un sistema de cotransporte con sodio y el otro ejercía de transportador para aniones orgánicos y ácidos biliares y era independiente de sodio. También se conocía que el tiburón y otras especies marinas solo contenían uno de esos dos transportadores, el independiente de sodio. Por ello, James estaba intentando clonar los transportadores del tiburón y de la rata para conocer su estructura. Una vez que ultimó esa clonación pudo expresarlos en oocitos de rana para conocer sus características funcionales. El seminarista se esforzó por explicar sus experimentos a un nivel muy elemental, que hizo asequibles a todos. Imagino que lo haría así pensando en la numerosa clientela juvenil, aunque a los mayores también nos vino bien. Una vez más la fisiología comparada había servido para conocer la evolución de determinados procesos biológicos.

A Mount Desert Island también acudían científicos interesados en la fisiología del riñón. Un modelo muy estudiado allí era la glándula rectal, un órgano que posee poderosos sistemas de transporte de aniones y cationes que permiten al tiburón liberarse del exceso de sal. Obviamente, los peces que viven en hipersalinidad tienen que evitar que su medio interno se haga hiperosmolar. Patricio Silva estudiaba el trasiego de iones de esta glándula para comprender mejor la fisiología del transporte de iones en el riñón. Me contó que en 1923 Eli Kennerly Marshall descubrió que el colorante rojo fenol se secretaba activamente por el riñón de los mamíferos; este experimento fue el primero en demostrar con claridad el fenómeno del transporte activo en un tejido. En 1925 vio en un artículo que el pez *Lophius piscatorius* poseía un riñón sin glomérulos y por ello, en 1926 pasó el verano en Mount Desert Island acompañado de un estudiante, Allen Grafflin. Aquel verano no lograron obtener peces vivos pero al siguiente volvieron al laboratorio marino para realizar un experimento crucial en el riñón aglo-

merular del *L. piscatorious*: encontraron que había excreción renal de sales en ausencia total de glomérulos. Ello constituyó la base para la demostración de que la orina se formaba no solo por filtración glomerular sino también mediante fenómenos de secreción y reabsorción que acontecen a nivel de los túbulos renales. De nuevo, este ejemplo ilustra la utilidad de los modelos biológicos marinos más sencillos para comprender la fisiología de los más complejos órganos de los mamíferos.

La langosta, la paella y la Isla del Oso

La langosta era el plato central de la cocina de Maine. Desde la costa se distinguían las boyas de distintos colores que marcaban el territorio de cada pescador. Las jaulas, trampas de una sola dirección, ubicadas en el fondo del mar, estaban asidas a las boyas por una cuerda. Lars Cleeman y su hijo George nos esperaban al atardecer en una pequeña cabaña de madera, una especie de merendero tipo playa española. La carta era estrecha y corta: grandes almejas cocidas al vapor y gigantescas langostas hervidas en agua de mar durante veinte minutos. Degustamos las dos "delicias". En las rústicas mesas de madera, armados con los instrumentos "quirúrgicos" adecuados, entablamos una endiablada lucha contra los mosquitos del atardecer y las patas, cabeza y abdomen de los crustáceos para, tras arduo trabajo, ingerir cualquier parte blanda que podíamos extraer de ellos. Mis manos y las de Lars, Luís, Baldomero y George se impregnaron pronto de líquido y del olor al Atlántico Norte. La cerveza la compramos en el supermercado y la llevamos al merendero que no vendía alcohol porque los impuestos hacían de tan sencillo comercio un negocio poco rentable. Mucha cerveza, una encarnizada batalla para extraer de las numerosas patas y de las cavidades del crustáceo algo comestible y sabroso, y los jugos resbalando por la muñeca hasta el codo, eran ingredientes habituales en la vida de los turistas veraniegos que visitaban Maine.

La cabaña que compartía con otros científicos tenía una cocina razonable y una sala de estar con una gran mesa de pino. Quise corresponder a Martin y sus colaboradores sus atenciones y me atreví a invitarles a una merienda-cena a la española. Un atardecer caluroso y húmedo nos sentamos alrededor de aquella mesa una docena de visitantes del Laboratorio Marino para degustar una paella hecha con ingredientes norteamericanos. El arroz era moreno, delgado y alargado, lejos de esa morfología típica del de Calasparra o Valencia, más corto, grueso y blanco. En Bar Harbor, el pequeño núcleo de población más concurrido de la isla, encontré empedrador, atún fresco, almejas y gambas de razonable tamaño. Y lo más difícil, conseguí un gramo de azafrán importado de La Mancha con un texto aludiendo a las excelencias de la tierra de Don Quijote. Hizo de paellera una enorme y profunda sartén que me prestaron en el restaurante.

Si resultó curiosa la experiencia de preparar una paella en condiciones adversas (que por cierto salió con el arroz suelto en su punto y un pelín caldosa, lo que hizo las delicias del personal), más curiosos fueron los doce personajes que nos dimos cita allí para degustarla. Martin Morad, el director del grupo de investigación que visité, era de origen iraní, estudió medicina en Suiza y luego fue a los EEUU para hacer un doctorado; a la sazón era profesor de farmacología en la Universidad Georgetown de Washington. Lars Cleeman trabajaba con Martin desde hacía veinte años; era de origen danés y como Martin estaba nacionalizado en los EEUU y también era investigador en Georgetown. Su hijo quinceañero George pasaba el verano con él ayudándole a preparar microelectrodos para ganarse unos dólares. Jing Fan era de Guangzhou, cerca de Hong Kong; había hecho en China su tesis doctoral en medicina y estaba realizando su posdoctorado con Martin. Fabiola era una joven, rubia y bella abogada de origen belga, esposa de Martin. Joshua Garren era una estudiante de segundo curso de medicina que pasaba un año haciendo ciencia para lograr los créditos prácticos nece-

sarios para su carrera. Derreiann McDermott era un técnico de laboratorio de origen vietnamita (a pesar de su nombre irlandés), que también se había nacionalizado en los EEUU. Satomi Adochi era una posdoctoranda japonesa, que venía acompañada por su marido abogado, Takashi Akahane. Quedamos los tres españoles de la mesa de los doce, Luís Gandía (Universidad Autónoma de Madrid), Baldomero Lara (Universidad de Córdoba) y yo. Seguramente nunca se habían dado cita en torno a una “paella norteamericana”, gentes de tan diversa procedencia y condición. En la asombrosa capacidad para acoger esa heterogeneidad de cabezas bien amuebladas reside, seguramente, el éxito científico, tecnológico y económico de los EEUU, un crisol de razas, religiones, culturas y lenguas de lo más variopinto. El inglés era la única vía de comunicación.

Martin acostumbraba a ofrecer a sus invitados una barbacoa en su Isla del Oso. La mañana del domingo nos citó en el puerto para llevarnos a su hogar veraniego en una lancha Zodiac. Cuando ví cómo se hundía en el agua conforme íbamos subiendo la decena de invitados pensé que la lancha no iba a poder con todos. Aunque nos separaban de la isla unos pocos minutos de navegación, dudé si la barbacoa merecía pasar por el riesgo de un naufragio. Una pareja de científicos alemanes parecían más satisfechos con la experiencia; me comentaron que era una suerte que el hombre todavía no hubiera podido domesticar los mares del planeta para destruirlos.

Fabiola nos recibió efusivamente y tras ofrecernos un café nos llevó a dar un paseo por la isla, una montañita poblada de árboles en medio del mar, que recorrimos por un sendero de la costa. Luís, Baldomero y otros valientes se atrevieron a darse un chapuzón en las frías aguas del Atlántico Norte. En la isla solo había una casa y un faro. La casa la habitaban Martin y Fabiola durante el verano de cada año. Cuando Martin “compró” la isla, en el contrato figuraba que la tendría en usufructo durante un máximo de 99 años, con la única condición de mantener en buen estado la casa y el faro. La isla era propiedad estatal y solo la cedía temporalmente. En el transcurso

de la barbacoa tuvimos una inesperada visita. Una gaviota volaba en círculos sobre los comensales cuando, de pronto, descendió bruscamente y cogió un trozo de melocotón de la ensalada de frutas. Remontó el vuelo y volvió de nuevo a visitarnos para llevarse una galleta. Y así estuvo repitiendo sus incursiones sin que Fabiola se alterara lo más mínimo; estaba acostumbrada a estas visitas.

El viejo y el mar

Una mañana ví desde el laboratorio el barco pesquero que traía nuevo material biológico para los investigadores. Fui al muelle para observar el procedimiento que seguían los pescadores para trasladar varias de las especies marinas desde el estanque del barco hasta las jaulas sumergidas en el mar. Cada grupo de investigación tenía asignada su jaula acuario. En el laboratorio se utilizaba como modelo experimental la raya o pez torpedo; la enorme densidad de receptores nicotínicos de su órgano eléctrico permitió a Jean Pierre Changeux (Instituto Pasteur, Paris) adelantar su purificación y caracterización molecular. Me pareció curioso observar una estrella de mar que envolvía a un mejillón que lograba abrirlo tras horas de paciente trabajo para, finalmente, comer su masa muscular. Pero lo más sorprendente fue un enorme tiburón que ocupaba de lado a lado toda la popa del barco. Fue inevitable que lo asociara al enorme pez contra el que luchó encarnizadamente, hasta dominarlo, el protagonista del delicioso relato de Ernest Hemingway, “El viejo y el mar”. La acción se desarrolla en La Habana -Cuba- y su protagonista se llama Santiago, aunque todo el mundo lo llama El viejo. Santiago es un pescador ya envejecido que lleva un buen tiempo sin conseguir pesca alguna. Un buen día, decide salir solo de pesca y consigue atrapar un enorme pez espada con el que tendrá que luchar puesto que éste lo arrastra mar adentro debido a su gran tamaño. La lucha con el pez dura tres días, en los que Santiago recuerda su vida pasada, recuerda cuando la suerte estaba de su lado y conseguía una gran pesca. También recuerda a Manolín, un muchacho que le había estado ayudando hasta hace poco a pes-

car. Manolín ya no le ayudaba porque sus padres le alejaron de él por su mala racha en el oficio. Sin embargo, el joven siempre estaba dispuesto a ayudarlo y atenderle cuando fuese necesario. Cuando llega al puerto, El viejo está agotado, hambriento y herido por lo que se dirige inmediatamente a su pequeña cabaña a descansar. Al día siguiente, se encuentra con que todos están asombrados por su gran hazaña a pesar de que el gran pez haya llegado casi sólo en espinas pues sufrió el ataque de varios tiburones. Luego, ve a Manolín, quien le promete volver a pescar con él, ya que el muchacho se entristece al ver su estado físico.

Los laboratorios marinos tuvieron gran auge entre los años cuarenta y sesenta del siglo XX. Durante el verano muchos grandes científicos de la talla de Alan Hodgkin, Peter Baker, Bernard Katz, Ricardo Miledi o José del Castillo acudían al laboratorio de biología marina de Nápoles, al de Woodshole en Massachusetts, al de Viña del Mar en Chile o al de Mount Desert Island para establecer conceptos sobre comunicación neuronal y transmisión sináptica que hoy se encuentran en todos los libros de texto médicos. Con dos de estos modelos, el axón y la sinapsis gigante del calamar, estos y otros muchos científicos hicieron experimentos que permitieron sentar las bases iónicas del potencial de membrana y el potencial de acción. También esclarecieron la naturaleza de la neurotransmisión y la comunicación entre neuronas y las células inervadas por ellas, lo que facilitó la búsqueda de fármacos que en las décadas siguientes enriquecerían de manera formidable la neuropsicofarmacología.

La invención de las técnicas electrofisiológicas de patch-clamp por Erwin Neher y Bert Sakmann en el Instituto Max-Planck de Biofísica de Membranas en Gotinga, y su incorporación a partir de 1981 a multitud de laboratorios de todo el mundo, permitió registrar las corrientes eléctricas de neuronas y otras pequeñas células de mamíferos. Ello mitigó la necesidad de acudir a los laboratorios de biología marina para

trabajar con neuronas gigantes. Sin embargo, la fisiología comparada continúa siendo fundamental para entender el funcionamiento de las células, tejidos, órganos y sistemas y por ello los laboratorios marinos continuaron con su actividad investigadora veraniega. Además, en Mount Desert Island también se desarrollaban líneas de investigación más aplicadas relacionadas con la toxicología; se trataba de prevenir contaminaciones producidas por el vertido de residuos medioambientales en el mar, tipo cadmio, mercurio o plomo.

En el avión que me devolvía a Madrid pensaba en el enorme atractivo que tenía la práctica de la ciencia. Me consideraba un hombre de suerte por tener la oportunidad de visitar lugares tan interesantes y conocer a personas de culturas e inquietudes tan diversas. Pensaba también en cual sería la razón de que un país como España, rodeado de costas mediterráneas y atlánticas, con una tradición pesquera milenaria y el consumo de pescado más importante de Europa (y del mundo, tras Japón), con un turismo de sol y playa de primera magnitud, con una historia de aventuras marinas colosales, me preguntaba, digo, por qué no teníamos un par de laboratorios de biología marina del peso de Mount Desert Island, Nápoles o Woodshole. Pensaba que estos laboratorios atraerían a competentes investigadores nacionales y extranjeros, incentivando así el interés científico por la biología marina. De hecho, las miles de especies marinas comenzaban a investigarse como fuentes de nuevas estructuras químicas con actividades biológicas diversas; esas estructuras podrían inspirar el diseño, síntesis y desarrollo de nuevos medicamentos. Pensaba también en una poesía que se relacionara con el mar; me vino a la cabeza la del gaditano Rafael Alberti: "Si mi voz muriera en tierra/llevadla al nivel del mar/ y dejadla en la ribera./Llevadla al nivel del mar/ y nombradla capitana/de un blanco bajel de guerra./ Oh mi voz condecorada/ con la insignia marinera:/ sobre el corazón un ancla /y sobre el ancla una estrella / y sobre la estrella el viento /y sobre el viento una vela!"

Sarahí VALDEZ ACOSTA,
Francisco ABAD SANTOS
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario la Princesa,
Madrid

Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer

De acuerdo con los investigadores de la séptima conferencia anual sobre ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer (Filadelfia, 20-22 de noviembre, 2014) la mayor parte de los esfuerzos en desarrollar tratamientos efectivos se ha centrado en las primeras etapas de esta enfermedad cuando los síntomas aún no son evidentes, sin olvidar las necesidades de los pacientes con demencia.

La prevención de la enfermedad de Alzheimer mediante el tratamiento precoz

Después de una serie de estudios se ha demostrado que los daños en el cerebro se inician 10 o 20 años antes de que los pacientes con enfermedad de Alzheimer comiencen a mostrar signos de pérdida de memoria y otros deterioros.

En el momento en que aparecen los síntomas, se ha producido una degeneración extensa del cerebro, por lo que se han comenzado a diseñar estrategias de tratamiento que abordan la enfermedad en personas que todavía no han presentado deterioro cognitivo pero tienen alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Se han realizado diferentes enfoques para identificar a las personas con alto riesgo llevando al diseño de cuatro programas de investigación de tratamiento.

La Colaboración para la Prevención de Alzheimer (CAP) una asociación que comprende estos cuatro programas, se creó para promover el uso de herramientas comunes, compartir conocimientos y aprovechar las sinergias para que los datos que surgen de los cuatro ensayos puedan informar sobre el campo de investigación y acelerar el desarrollo de

tratamientos más eficaces.

Dos de los socios, la Unidad de Herencia Dominante de Alzheimer Trials Network (DIAN-TU) y la Iniciativa para la Prevención del Alzheimer (API) han puesto en marcha ensayos en personas que tienen mutaciones genéticas que desarrollarán la enfermedad de Alzheimer a los 40 ó 50 años de edad.

La API es un programa de investigación con la colaboración del instituto Banner Alzheimer (BAI), que evalúa tratamientos prometedores, con el objetivo de posponer, reducir el riesgo o prevenir la aparición clínica de la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios preclínicos de tratamiento se centran en las personas sin deterioro cognitivo, que en función de su edad y antecedentes genéticos, tienen un riesgo inminente de desarrollar síntomas de enfermedad de Alzheimer. En los objetivos también se incluye si una vez establecido el deterioro cognitivo éste puede ser frenado; se pretende relacionar los efectos de los biomarcadores de un tratamiento a los resultados clínicos.

La API APOE4 (apolipoproteína E4) evaluará también un medicamento modificador de amiloide en la terapia de inmu-

Hoy se buscan biomarcadores que permitan el diagnóstico precoz del alzheimer; el problema es qué hacer tras su diagnóstico

nización en pacientes de 60 -75 años de edad, homocigotos para APOE4, que tienen riesgo genético alto para desarrollar enfermedad de Alzheimer en edades más avanzadas.

La evidencia sugiere que aproximadamente un tercio de las personas mayores clínicamente asintomáticas acumulan péptido β -amiloide que se asocia con anormalidades funcionales y de imágenes estructurales, niveles elevados de proteína fosfo-tau en líquido cefalorraquídeo, y aumento de la tasa de deterioro cognitivo, en consonancia con las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer.

El Estudio A4 es un ensayo de prevención secundaria cuyo objetivo es comprobar la hipótesis de que un tratamiento anti-amiloide puede enlentecer el deterioro cognitivo en los individuos de edad avanzada con elevada carga amiloide que se encuentran en mayor riesgo de progresión hacia las fases sintomáticas de la enfermedad. Por ello se está utilizando un estudio de imagen, tomografías por emisión de positrones (PET), para identificar a las personas que muestran los primeros signos de enfermedad de Alzheimer. Todos estos estudios están utilizando tratamientos que se dirigen a la proteína amiloide que se deposita en forma de placas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

El estudio TOMMORROW también incluirá a personas con un mayor riesgo genético de enfermedad de Alzheimer y pondrá a prueba un medicamento que se usa para tratar la diabetes mellitus, pioglitazona a dosis bajas, que ha demostrado retrasar el deterioro cognitivo.

El gantenerumab es un anticuerpo monoclonal humano anti- β -amiloide diseñado para unirse con alta afinidad a las placas amiloide beta, con lo que puede prevenir la formación de placas de amiloide y promover su eliminación mediante la participación de la microglia.

El gantenerumab está incluido en el estudio SCarlet RoAD, un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con

placebo, aleatorizado de dos años de duración actualmente en marcha en 24 países, con cerca de 800 pacientes incluidos para poner a prueba la eficacia y seguridad en pacientes con enfermedad de Alzheimer prodrómica (definida por la pérdida de memoria junto con la evidencia biomarcador de enfermedad de Alzheimer, pero en ausencia de demencia).

Nuevas estrategias de tratamiento para enfermedad de Alzheimer en su fase leve a moderada

Aunque varios ensayos clínicos de fármacos dirigidos al péptido β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada no han demostrado beneficios clínicos significativos, las empresas farmacéuticas se han llevado señales positivas de estos ensayos para continuar la evaluación de estos compuestos.

Un grupo de investigadores dirigido por el neurólogo Stephen Salloway, informa de los últimos hallazgos de dos estudios de crenezumab, un anticuerpo que se dirige a todas las formas de β -amiloide. El estudio probó diferentes dosis y vías de administración (subcutánea e intravenosa) y los pacientes se sometieron a 3 PET para determinar si el fármaco afecta el depósito de amiloide en el cerebro.

Un equipo de investigadores dirigido por el Dr. R. Scott Turner, presentó un informe sobre un estudio multicéntrico para probar la seguridad y eficacia de resveratrol en enfermedad de Alzheimer. El resveratrol es una fitoalexina presente en las uvas y en productos derivados como vino rojo y mosto, y en otros alimentos como las ostras, cacahuete y las nueces.

Para evaluar sus efectos, se midieron los niveles en el LCR de diferentes formas de la proteína amiloide. Los resultados preliminares del estudio muestran que el resveratrol penetra en el cerebro y estabiliza el depósito progresivo de amiloide, lo que sugiere que puede retardar su depósito.

El resveratrol es seguro y bien tolerado en individuos con demencia leve a moderada

El amiloide beta continúa siendo el punto de mira del tratamiento del alzheimer; sin embargo, los $A\beta$ -escépticos son cada vez más numerosos

En el alzheimer habría que pensar algo muy distinto a las corrientes dominantes que se centran en dianas relacionadas con el Ab o la proteína tau. ¿Pero qué otras dianas, las relacionadas con la microglía, la neuroinflamación o el estrés oxidativo?

por enfermedad de Alzheimer. La mayor parte de eventos adversos fueron gastrointestinales incluyendo náuseas, diarrea y pérdida de peso.

El tratamiento de los síntomas más preocupantes en la enfermedad de Alzheimer

Los síntomas neuropsiquiátricos afectan a la mayoría de pacientes con demencia en todos los niveles de gravedad. Estos síntomas como agitación, agresión, depresión y psicosis son perjudiciales para los pacientes y cuidadores, pero actualmente no hay medicamentos aprobados para su tratamiento.

Un producto de combinación (dextrometorfano y quinidina) AVP-923 (NUEDEXTA®), está en ensayo clínico para el tratamiento de la agitación en enfermedad de Alzheimer. Estos medicamentos están indicados para el tratamiento de la labilidad emocional con afectación pseudobulbar (PBA). Se cree que el mecanismo de acción también puede reducir la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El análisis provisional de este estudio, que fue diseñado para evaluar la seguridad de diferentes dosis sugirió que el fármaco fue bien tolerado y produjo beneficios sintomáticos que médicos y cuidadores consideran significativo.

Bibliografía

1. <http://www.ctad-alzheimer.com/07-download/Congres2014/CTAD-20-Nov-2014-press-release.pdf>.
2. Tariot P, Lopera F, Langbaum JB, et al. The Alzheimer's Prevention Initiative.
3. Sperling R, Gessert D, Belsha A, et al. Aisen Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's study(A4).
4. Welsh-Bohmer KA, Burns DK, Brannan SK, et al. TOMMORROW Study.
5. Scheltens P, Boada M, Dorflinger E, et al. Baseline patient characteristics from the phase 3 Scarlet Road Trial, a Study of Gantenerumab in patients with prodromal AD.
6. Honigberg L, Clayton D, Cho W, et al. Biomarker results from the Crenezumab anti-AB phase 2 biomarker trial.
7. Turner RS, Thomas RG, Craft S, et al P. Aisen Resveratrol is safe and well tolerated and stabilizes plasma and CSF AB40 levels in mild moderate AD.

Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de marzo de 2015
Ref: MUH (FV), 3/2015

La codeína, que se transforma en morfina en el organismo, ha producido varios casos de reacciones adversas graves, algunas mortales

La codeína es un opioide que se encuentra autorizado para el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada y de la tos improductiva. La codeína se metaboliza a morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Algunas personas son genéticamente metabolizadores ultrarrápidos, lo que implica que transforman la codeína en morfina más rápidamente y que, por tanto, tienen más posibilidades de presentar intoxicación por morfina. El porcentaje de metabolizadores ultrarrápidos es variable y depende del origen étnico.

Tras la notificación de varios casos graves, algunos de ellos mortales, de niños que habían sufrido intoxicación por morfina tras haber recibido codeína como analgésico, en el año 2013 se realizó una revisión de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contenían codeína indicados para el tratamiento del dolor en la población pediátrica (puede consultarse esta información al completo en la NI MUH (FV), 17/2013).

Una vez finalizada dicha revisión, se inició una nueva evaluación considerando que los riesgos detectados podrían ser extrapolables a la utilización de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica. Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Existe escasa evidencia científica que avale el uso de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en niños, siendo estos procesos en la mayoría de los casos de carácter autolimitado.
- Aunque la intoxicación por morfina puede producirse a cualquier edad, los niños menores de 12 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína,

pudiendo resultar tales reacciones especialmente graves en aquellos que son metabolizadores ultrarrápidos. Este riesgo también es aplicable a aquellos pacientes que independientemente de la edad presenten compromiso de la función respiratoria por patologías subyacentes.

- El abordaje terapéutico de la tos crónica en niños deberá ser preferentemente etiológico.
- Son de aplicación las recomendaciones anteriores de la evaluación de codeína como analgésico, tanto para los pacientes metabolizadores ultrarrápidos como para las mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

La AEMPS, en base a esta revisión beneficio-riesgo llevada a cabo, ha realizado las siguientes recomendaciones:

- No utilizar codeína en menores de 12 años de edad, en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 ni en mujeres durante la lactancia.
- No se recomienda el uso de codeína en pacientes de 12 a 18 años de edad que presenten compromiso de la función respiratoria.

En cuanto al uso de codeína en población pediátrica en España, la información procedente de la Base de datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) de la AEMPS indica que el uso de codeína en niños de entre 2 y 11 años es mayoritariamente como antitusígeno siendo prácticamente inexistente en menores de 2 años.

Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de abril de 2015
Ref: MUH (FV), 4/2015

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) autorizado para el tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada, tratamiento de la fiebre y el tratamiento sintomático de procesos reumáticos e inflamatorios. Actúa mediante la inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa (COX), reduciendo la síntesis de prostaglandinas. El dexibuprofeno es el enantiómero activo de ibuprofeno y sus usos son equiparables, aunque ambos no son equipotentes.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del riesgo cardiovascular asociado a la administración por vía sistémica de ibuprofeno. Esta revisión es continuación de las realizadas anteriormente que concluyeron que el uso de los AINE en general se asocia a un pequeño incremento del riesgo cardiovascular (ver Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV), 15/2012).

Adicionalmente, el PRAC ha evaluado la potencial interacción entre ibuprofeno/dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico (AAS) cuando este último se administra a dosis bajas en prevención cardiovascular.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Los datos procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis confirman que la administración de dosis altas de ibuprofeno (iguales o mayores a 2.400 mg/día) se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial, siendo este riesgo equiparable al de los inhibidores de la COX-2 a dosis estándar.
- La información disponible no sugiere que dosis de ibuprofeno de hasta 1.200 mg/día, que son las generalmente utilizadas en su uso como analgésico/antiinflamatorio ocasional o antitérmico, se asocien a un incremento de riesgo cardiovascular.
- Respecto a la potencial interacción con el ácido acetil salicílico, los estudios farmacodinámicos indican que ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Aunque los datos epidemiológicos disponibles hasta la fecha no sugieren que tal interacción resulte clínicamente significativa, no puede excluirse la posibilidad de

que el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno.

- Todas las conclusiones anteriores son igualmente aplicables a dexibuprofeno, teniendo en cuenta que no son equipotentes y 2.400 mg de ibuprofeno equivalen a 1.200 mg de dexibuprofeno.

Respecto al uso actual en España de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno, los datos de prescripción disponibles en la base de datos BIFAP, indican que menos del 2% de los pacientes a los que se prescribe ibuprofeno reciben dosis de 2.400 mg/día mientras que para dexibuprofeno, que se utiliza mucho menos que ibuprofeno, la proporción de pacientes a los que se prescribe una dosis alta (1.200 mg/día) es mayor.

De acuerdo a las conclusiones anteriormente expuestas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **En pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular se evitará la administración de:**
 - **ibuprofeno a dosis altas (2.400 mg diarios o superiores).**
 - **dexibuprofeno a dosis altas (1.200 mg diarios o superiores).**
- **Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, principalmente si se requieren dosis altas, se deberán considerar los factores de riesgo cardiovascular del paciente.**
- **Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. En el caso de utilizar dexibuprofeno, se recuerda que la dosis equivale a la mitad de la dosis de ibuprofeno.**

Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida: fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con lesión renal aguda

Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida son agentes de contraste que se emplean tanto en adultos como niños durante la realización de resonancias magnéticas (RM) de cabeza y cuello, aparato locomotor, tórax, abdomen, pelvis y espacio retroperitoneal, así como de mamografía-RM y angiografía-RM.

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es un riesgo conocido asociado al uso de estos agentes de diagnóstico. En 2010 se llevó a cabo un arbitraje, que concluyó con la inclusión del riesgo de FSN en pacientes con insuficiencia renal, con trasplante hepático, en neonatos y en lactantes.

Adicionalmente comenzaron a realizarse revisiones acumuladas anuales de los casos de FSN y en la tercera revisión acumulada de Omniscan (gadodiamida) se decidió incluir como una contraindicación separada el uso en pacientes con fallo renal agudo con el objetivo de clarificar la ficha técnica.

Tras tener en cuenta las pruebas disponibles, el PRAC ha concluido que debe contraindicarse el uso de gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida en pacientes con insuficiencia renal severa (FRG<30 ml /min /1,73 m²) o lesión renal aguda

Paroxetina y agresividad

ISRS y reacciones de agresividad parecen ir de la mano

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y se piensa que su acción antidepressiva y su eficacia en el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad social/fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post-traumático y trastorno de angustia, se deben a la inhibición específica de la recaptación de serotonina por las neuronas cerebrales.

La posible asociación entre la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina y agresividad no es una señal de seguridad nueva y es un asunto sometido a revisión por los procedimientos de Farmacovigilancia; la ficha técnica y el prospecto de los antidepressivos ISRS contienen advertencias a este respecto en niños y adolescentes menores de 18 años.

Por ello, el PRAC solicitó al laboratorio innovador de paroxetina, que presentara una revisión de todos los casos de agresión o sugestivos de ello, recogidos en todas las fuentes de datos incluyendo, notificación espontánea, literatura, y ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos de la revisión de la literatura científica, los datos de ensayos clínicos, los casos notificados en la revisión acumulada, el posible mecanismo de acción y las decisiones tomadas en fármacos de la misma clase, el PRAC ha decidido incluir esta reacción adversa en la información de producto de todos los medicamentos que contienen paroxetina.

Toxicidad mitocondrial por valproato y sustancias relacionadas:

El hepatotóxico valproato no debe utilizarse en ciertas enfermedades mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de alteraciones que resultan de la modificación genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias. Sus síntomas son variados y heterogéneos y pueden incluir, entre otros, fallo del control motor, debilidad muscular y dolor, problemas gastrointestinales, retraso en el desarrollo, enfermedad cardíaca, hepática o respiratoria, diabetes mellitus y convulsiones. En pacientes con mitocondropatías previas los tratamientos antiepilépticos susceptibles de producir toxicidad mitocondrial pueden empeorar los síntomas de enfermedad mitocondrial. Recientemente, uno de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de ácido valproico genérico en Alemania generó una señal de seguridad que relacionaba el uso de valproato con toxicidad mitocondrial. Como consecuencia de ello, se realizó una evaluación en profundidad de esta posible relación causal y a la luz de los datos

aportados por los titulares de las autorizaciones de comercialización así como del asesoramiento prestado por el grupo de trabajo «Farmacogenómica», el PRAC llegó a la conclusión de que existe evidencia suficiente para respaldar una asociación causal entre el uso de valproato y el empeoramiento de enfermedades mitocondriales subyacentes, incluido el riesgo de hepatotoxicidad, que se produce sobre todo en pacientes que padecen mutaciones de la polimerasa gamma. En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen valproato (y sustancias relacionadas) con esta información, en particular la contraindicación de su uso en pacientes con enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones de la polimerasa gamma.

Litio y tumores renales sólidos

El litio está indicado para la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión mayor recurrente.

A raíz de una señal de seguridad generada en Alemania que relacionaba la administración de litio con el desarrollo de tumores renales sólidos, se inició a nivel europeo, una revisión de la información disponible sobre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos de tumores renales notificados des-

de la comercialización, así como la totalidad de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos preclínicos del producto.

En base a toda esta información el PRAC concluyó que existe evidencia científica suficiente para afirmar que el litio a largo plazo puede inducir la aparición de microquistes, oncocitos y carcinomas del túbulo colector en pacientes con insuficiencia renal severa.

Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de diciembre de 2014 Ref: MUH (FV) 19/2014

Atención a la hipogammaglobulinemia y a las bronquiectasias asociadas al uso de micofenolato mofetilo asociado a la de otros inmunosupresores

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático.

Una revisión reciente llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento, ha puesto de manifiesto que el micofenolato mofetilo administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. A lo largo de la misma revisión, se puso de manifiesto que para el micofenolato sódico también deben ser considerados los citados riesgos.

Es conocido que el descenso de las inmunoglobulinas incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes, al tiempo que se asocia con una menor esperanza de vida y un mayor riesgo de sufrir rechazo agudo del trasplante. La acción inhibitoria que el micofenolato mofetilo ejerce sobre los linfocitos, se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia de estos pacientes.

El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. Cabe mencionar que también se han producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales.

En España se encuentran comercializados con micofenolato mofetilo: Cellcept®, Myfenax® y numerosos genéricos. Con micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado Myfortic®.

Dado lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.
- Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es/>

Soluciones cutáneas de clorhexidina: lesiones químicas incluyendo quemaduras en bebés prematuros

El antiséptico clorhexidina, masivamente utilizado, puede producir quemaduras químicas, sobre todo en niños recién nacidos

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), asesorado por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos, ha evaluado el uso de las soluciones de clorhexidina como método antiséptico previo a la realización de procedimientos invasivos, y su asociación en neonatos a la aparición de quemaduras químicas. En el curso de la evaluación realizada se ha revisado toda la información disponible procedente tanto de la bibliografía publicada como de la notificación espontánea de reacciones adversas.

El PRAC ha considerado necesario enfatizar ante los profesionales sanitarios las precauciones de uso en relación con este asunto, por lo que ha recomendado actualizar las fichas y los prospectos de los medicamentos que contienen clorhexidina, incluyendo información con las siguientes advertencias y recomendaciones:

- Existe riesgo de que se produzcan quemaduras químicas graves cuando se utilizan soluciones de clorhexidina, tanto de base acuosa como alcohólica, en recién nacidos.
- El riesgo parece ser mayor en niños pre-

término, especialmente en aquellos que nacieron antes de la semana 32 y que se encuentran en las primeras 2 semanas de vida.

- Se deberá utilizar la menor cantidad posible de clorhexidina y se evitará en todo momento que el producto se acumule en los pliegues cutáneos del paciente o debajo del mismo. Cualquier exceso de solución, así como cualquier material empacado con el producto que se encuentre en contacto directo con la piel del paciente deberá ser retirado. Cuando sea necesario colocar un vendaje oclusivo en zonas previamente expuestas a clorhexidina, se deberá tener especial cuidado en asegurarse de que en la piel no queda un exceso de producto.
- Se deberá prestar especial atención a los recién nacidos a los que se les haya aplicado desinfección con clorhexidina para detectar y tratar lo más precozmente posible cualquier reacción adversa cutánea que aparezca.

Trabectedina y riesgo de fuga capilar

El síndrome de fuga capilar (SFC) es un trastorno muy poco frecuente caracterizado por ataques de extravasación plasmática y colapso vascular (hipotensión), acompañado de hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los episodios varían en gravedad y frecuencia y pueden ser mortales.

El PRAC ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y

publicaciones en la literatura científica sobre la aparición de SFC en pacientes tratados con el agente antineoplásico trabectedina (Yondelis®). Con la evidencia disponible, se ha concluido que existe una posible relación de causalidad entre la aparición de SFC y la administración de trabectedina y que debe informarse de ésta a los profesionales sanitarios a través de la ficha técnica del producto.

Pomalidomida (▼ Imnovid®): riesgo de toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 24 de abril de 2015
Ref: MUH (FV), 5/2015

La pomalidomida es un agente inmunomodulador que, en combinación con dexametasona, se encuentra indicada en pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En la revisión llevada a cabo como parte del proceso de evaluación periódica de la seguridad de este medicamento, se ha identificado que pomalidomida puede provocar toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Ya era conocido que pomalidomida puede producir elevaciones de los niveles de alanina-aminotransferasa y bilirrubina. Sin embargo, durante la revisión realizada se observaron casos de toxicidad hepática grave, principalmente de hepatitis aguda, que requirieron de la hospitalización del paciente y la suspensión del tratamiento. Según los datos disponibles, parece que los 6 primeros meses de tratamiento es el periodo de mayor riesgo de aparición de reacciones hepáticas graves.

Los casos de insuficiencia cardíaca y acontecimientos relacionados, entre los que se incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y edema agudo de pulmón, tuvieron lugar principalmente en pacientes con patología cardíaca preexistente o factores de riesgo asociados y en la mayoría de los casos se desarrollaron durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida.

Asimismo se observaron casos de EPI y neumonitis. Generalmente la aparición de los síntomas respiratorios tuvo lugar durante los 6 primeros meses de tratamiento con pomalidomida si bien existen casos descritos en los que el cuadro clínico tuvo lugar hasta 18 meses después de haber comenzado el tratamiento. Se ha observado que habitualmente,

la EPI desaparece tras la suspensión definitiva de pomalidomida y la administración de terapia con corticoides.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Monitorizar periódicamente la función hepática de los pacientes durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.**
- **En caso de que sea necesario el tratamiento en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o con factores de riesgo, vigilar la evolución del paciente o la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.**
- **Descartar EPI en caso de inicio repentino o empeoramiento de los síntomas pulmonares de pacientes que se encuentren en tratamiento con pomalidomida. El tratamiento con pomalidomida deberá interrumpirse mientras se investiga el cuadro clínico sugestivo y sólo deberá**
- **Finalmente, se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es/>.**

Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de ▼ Harvoni[®], y la combinación de ▼ Sovaldi[®] más ▼ Daklinza[®], con amiodarona

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 27 de abril de 2015
Ref: MUH (FV), 6/2015

Acaba de finalizar la revisión europea acerca del posible efecto bradicardizante de la administración conjunta de determinadas combinaciones de medicamentos frente a la hepatitis C con amiodarona.

En concreto y hasta abril de 2015, se han notificado un total de ocho casos de bradicardia severa o bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni[®] (sofosbuvir y ledipasvir), y con la combinación de Sovaldi[®] (sofosbuvir) y Daklinza[®] (daclatasvir), en pacientes que se encontraban en tratamiento previo con el citado antiarrítmico. En tres de estos casos se estaba administrando amiodarona y Harvoni[®] y en los cinco restantes amiodarona más una combinación de Sovaldi[®] y Daklinza[®]. Uno de los ocho pacientes falleció a causa de una parada cardiaca y dos precisaron de la implantación de un marcapasos.

En todos los casos, el inicio de la bradicardia tuvo lugar dentro de las primeras 24 horas después de instaurar el tratamiento frente a la hepatitis C. En dos pacientes la reintroducción de la terapia antiviral en el contexto del tratamiento continuado con amiodarona provocó la recurrencia de la bradicardia. En un paciente la reintroducción del tratamiento frente a la hepatitis C después del primer episodio dio lugar a un nuevo cuadro de bradicardia a pesar de haber retirado la amiodarona 8 días antes, pero no volvió a recurrir cuando se reintrodujo el tratamiento frente a la hepatitis C 8 semanas después de retirar el antiarrítmico.

El mecanismo de acción subyacente no ha podido establecerse. Se están investigando casos adicionales que implican el uso combinado de sofosbuvir con diferentes antivirales de acción directa como aclastavir o ledipasvir, así como otros en los que los pacientes no se encontraban en tratamiento con amiodarona.

En base a lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Realizar seguimiento de aquellos pacientes en tratamiento con amiodarona a los que se les instaure terapia concomitante con Harvoni[®] o con una combinación de Sovaldi[®] y Daklinza[®]. Asimismo y dada la prolongada vida media de este antiarrítmico, se deberá vigilar también a aquellos pacientes que inicien terapia con los citados antivirales y hayan suspendido amiodarona en los meses previos.**
- **En pacientes que se encuentren en tratamiento con Harvoni[®] o con una combinación de Sovaldi[®] y Daklinza[®], administrar amiodarona, sólo si otros antiarrítmicos están contraindicados o no han sido tolerados por el paciente.**
- **Si su administración es inevitable, los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, especialmente durante la primera semana de tratamiento. A aquellos que presenten alto riesgo de desarrollar bradicardia se les realizará la monitorización en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas posteriores a la instauración concomitante de amiodarona.**
- **Informar a los pacientes que se encuentren en tratamiento con amiodarona y Harvoni[®] o con amiodarona más Sovaldi[®] y Daklinza[®] acerca del riesgo de bradicardia, y advertirles de que deben consultar con un médico, en caso de experimentar síntomas sugestivos.**

Riesgo de alergia y reacciones cutáneas por ambroxol y bromhexina

El ambroxol y la bromhexina son agentes mucolíticos que reducen la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión en procesos catarrales y gripales. Ambos están indicados para el tratamiento de adultos y niños a partir de 2 años.

Se ha llevado a cabo en Europa una revisión del perfil de seguridad de ambroxol y de bromhexina tras la notificación de reacciones alérgicas y cutáneas graves asociadas a la administración de ambroxol. Estas reacciones incluían eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrolisis tóxica epidérmica y exantema pustuloso agudo generalizado. El ambroxol es un metabo-

lito de la bromhexina, por lo que el riesgo de reacción anafiláctica y de reacciones cutáneas graves es aplicable también a esta última.

En la revisión de la literatura científica llevada a cabo se identificaron varios casos similares. Si bien el riesgo de presentar estas reacciones es bajo, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos para incluir el riesgo de reacciones cutáneas graves. Se incluirá asimismo, la **recomendación de interrumpir el tratamiento inmediatamente si aparecen síntomas de hipersensibilidad o reacciones cutáneas.**

Hiperprolactinemia por aripiprazol

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos por el aripiprazol tiene consecuencias: la hiperprolactinemia

El aripiprazol es un antipsicótico empleado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños de más de 15 años y para tratar episodios maníacos en pacientes mayores de 13 años con trastorno bipolar.

La prolactina es una hormona peptídica producida por la glándula pituitaria anterior asociada a la lactancia y el embarazo. Los niveles altos de prolactina por encima de 200 ng/ml sugieren adenoma de la pituitaria productor de prolactina. Cuando los niveles son altos pero no alcanzan los 200 ng/ml están asociados a embarazo y lactancia, a la toma de determinados medicamentos, o a determinadas patologías.

La Agencia Europea de Medicamentos generó una señal de seguridad a raíz de la notificación de varios casos de hiperprolactinemia asociados a la administración de aripiprazol.

El PRAC llevó a cabo una evaluación de la posible relación entre los niveles elevados de prolactina y el uso de aripiprazol. Tras revisar los casos procedentes de notificación espontánea, así como los datos procedentes de los ensayos clínicos y de la literatura científica, ha acordado que se incluya el riesgo de hiperprolactinemia en la ficha técnica y en el prospecto de todos los medicamentos que contengan aripiprazol.

Osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos intravenosos

Tras la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia del medicamento Aclasta® (ácido zoledrónico), se van a introducir nuevas medidas para minimizar el riesgo ya conocido de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Si bien el riesgo de ONM asociado al uso de ácido zoledrónico es bajo, se va a llevar a cabo la actualización de la información de producto y se va a establecer una tarjeta recordatorio con información importante y recomendaciones para el paciente sobre este asunto.

En esta tarjeta se recordará a los pacientes la necesidad de informar a su médico acerca de cualquier problema dental

que presenten antes de iniciar el tratamiento, de mantener una buena higiene dental, y acudir a su médico y a su dentista si aparece cualquier molestia, así como de informar a este último sobre el tratamiento con Aclasta.

Estas medidas se implementarán para Aclasta (ácido zoledrónico) y se adoptarán en futuras revisiones a lo largo de este año y el siguiente para otros bifosfonatos intravenosos empleados para el tratamiento de la osteoporosis o para la prevención de complicaciones óseas asociadas a tumores, así como para denosumab.

Eventos cardiovasculares asociados a medicamentos con alto contenido en sodio

A raíz de un estudio publicado en 2013 que mostraba la relación entre sodio y problemas cardiovasculares y en particular hipertensión arterial, se inició una revisión del posible impacto del contenido de sodio como excipiente de los medicamentos para mejorar su solubilidad (en general preparados efervescentes, dispersables o para preparar soluciones).

Una vez finalizada dicha revisión, el PRAC acordó que los medicamentos con alto contenido en sodio, definido como una dosis diaria igual o superior a 17 mmol (20% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS), y que se emplean en tratamientos a largo plazo (>1 mes) o se usan habitualmente (más de dos días a la

semana), deben tener claramente especificado que se trata de medicamentos con un alto contenido en sodio.

Dicha información se considera relevante para aquellos pacientes que siguen dietas bajas en sodio. La advertencia permitirá a los profesionales sanitarios y a los pacientes elegir el tratamiento más adecuado en función de su riesgo cardiovascular individual y de la disponibilidad de formulaciones bajas en sodio.

La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados por los criterios mencionados, serán actualizados en un periodo máximo de 12 meses a partir de la publicación de nueva guía de excipientes.

Agresión y comportamiento agresivo con aripiprazol

El aripiprazol es un antipsicótico empleado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños de más de 15 años y para tratar episodios maníacos en pacientes mayores de 13 años con trastorno bipolar.

Durante el periodo post comercialización del medicamento se han notificado un número significativo de casos de agresión relacionados con el uso de aripiprazol. Adicionalmente en la bibliografía científica ya ha-

bía sido descrito un posible mecanismo biológico para esta asociación, relacionado con la activación dopaminérgica por aripiprazol en ciertas áreas cerebrales.

Tras la revisión de toda la información disponible tanto en la literatura científica como en los casos notificados y su plausibilidad biológica, se ha decidido incluir agresión como reacción adversa en la información de producto.

Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) por amiodarona

El titular de la autorización de comercialización de uno de los medicamentos genéricos de amiodarona generó una señal de seguridad sobre el riesgo de presentar Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) asociado al uso de dicho principio activo. Esta señal estaba descrita en la información de producto para la formulación oral pero no para la intravenosa.

Se realizó una revisión de todos los casos pro-

cedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas para ambas formulaciones así como una revisión de la literatura científica publicada.

Tras tener en cuenta los datos disponibles, el PRAC concluyó que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre amiodarona y SIADH independientemente de cuál sea la formulación administrada.

Hipertensión arterial pulmonar con interferón alfa y beta

Como consecuencia de una señal de seguridad generada en Francia en base a casos notificados, que relacionaba la administración de interferón alfa y beta con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, se inició a nivel europeo, una revisión de la información disponible sobre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos notificados desde la comercialización, así como la totalidad

de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos clínicos y no clínicos del producto.

En base a toda esta información el PRAC concluyó que con la evidencia científica disponible no se puede excluir una relación de causalidad entre el uso de interferones e hipertensión pulmonar arterial.

Esther Martín Auriolés¹,
Francisca Padín López¹, José
Julio Reyes de la Vega², José
Pedro de la Cruz Cortés²,
José Antonio González
Correa².

¹Unidad de Gestión Clínica
"La Roca", Distrito Sanita-
rio Málaga-Guadalhorce.

²Grupo LIAIT, Departamento
de Farmacología, Facultad
de Medicina. Universidad de
Málaga

Fotosensibilidad por furosemida

MOTIVO DE CONSULTA:

FSN, mujer de 82 años de edad, acude a consulta de atención primaria por presentar erupción pruriginosa en zona del escote y ambos brazos, de una semana de evolución.

Se inicia tratamiento con antihistamínicos y corticoides y se deriva a especialista en dermatología.

ANTECEDENTES PERSONALES:

Alérgica a tramadol, etofenamato de aplicación tópica, calcio parenteral y montelukast.

Asma persistente-severa corticodependiente de 15 años de evolución, hipertensión arterial, insuficiencia aórtica moderada, insuficiencia cardíaca leve (grado I-II NYHA), trombosis venosa profunda en MID, osteoporosis, glaucoma intervenido quirúrgicamente.

TRATAMIENTO HABITUAL:

Enalapril 20 mg, 1cp/24 h
AAS 100 mg, 1cp/24 h
Symbicort Turbohaler (Terbutalina/Budesonida) 160/4,5 µg, 2 aplicaciones/12 h
Bromuro de Ipratropio 500 µg, 1 aplicación/12 h
Lormetazepam 1mg, 1 cp/24 h
Omeprazol 20 mg, 1 cp/24 h
Simvastatina 20 mg, 1 cp/24 h
Latanoprost 0,005%, 1 gota/12 h

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Hace 4 meses se inicia tratamiento con furosemida por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

En los últimos 15 días, previos a la consulta, la paciente refiere prurito intenso y erupción cutánea. La exploración realizada el día de la consulta pone de

manifiesto: lesiones eritematosas con edema subcutáneo, acompañadas de lesiones por rascado (algunas impetiginizadas).

La exploración física es normal, sin que se evidencia edema uvular ni otros signos hipersensibilidad.

Diagnóstico dermatológico: dermatitis fotoalérgica probablemente secundaria a furosemida.

Se suspende la administración del diurético y se inicia tratamiento con prednisona 30 mg/día, administración oral, durante 10 días y pauta de retirada progresiva (15 mg/día durante 5 días y 7,5 mg/día durante 3 días).

EVOLUCIÓN DEL CASO:

A los tres días se evidencia mejoría aparente de la erupción en zona del escote y brazos.

No presenta signos de descompensación cardíaca por lo que se decide no pautar ningún diurético.

Se mantiene tratamiento habitual.

DISCUSIÓN:

Una vez establecido el diagnóstico de dermatitis fotoalérgica se notifica dicha reacción adversa vía telemática a través de la web de la AEMPS.

El diagnóstico diferencial de las erupciones cutáneas pruriginosas incluyen el uso de medicamentos. Entre ellos, el sospechoso de producir la reacción adversa descrito en el presente caso (ver tabla 1).

La fotosensibilidad inducida por fármacos tienen dos mecanismos de producción: fototoxicidad y fotoalergia. La fototoxicidad no está mediada por mecanismo de inmunidad, mientras que la fotoalergia requiere una sensibilización inmunitaria. La

Tabla 1. Fármacos relacionados con fotosensibilidad

Reacciones de fototoxicidad	
Grupo farmacológico	Fármacos
Antibióticos	Fluoroquinolonas Ácido Nalidíxico Tetraciclinas Sulfonamidas
Antifúngicos	Griseofulvina
Fármacos sistema cardiovascular y diuréticos	Amiodarona Quinidina Nfedipino Diltiazem Amlodipino Furosemida Tiazidas
AINE	Naproxeno Piroxicam
Fármacos psicoactivos	Fenotiacinas Prototriptilina
Psoralenos	8-Methoxypsoraleno 5-Methoxypsoraleno
Retinoides	Isotretinoína Acitretina
Agentes terapia fotodinámica	Foscan Visible Fotofrin
Reacciones de fotoalergia	
Antimicrobianos	Quinolonas Sulfonamida
Antimicóticos	Griseofulvina
Antipalúdicos	Quinina
Diuréticos	Tiazidas
AINE	Piroxicam
Hipoglucemiantes	Sulfonilureas
Antihistamínicos	Difenhidramina
Laxantes	Bisacodilo
Vitaminas	B ₆

fotosensibilidad de los medicamentos administrados por vía sistémica se produce a través de un mecanismo de fototoxicidad, mientras que el mecanismo de fotoalergia es común en medicamentos de administración tópica. Aunque también puede acontecer fotoalergia tras administración por vía sistémica. En cualquier caso, el primer paso del proceso radica en que la energía absorbida por el fármaco o un metabolito provoca la producción de un radical fotosensibilizante (existen diferentes mecanismos implicados que exceden el objetivo de este caso). En el caso de la fototoxicidad, el efecto puede ser directo o través de diversos mecanismo de producción de daño. En la fotoalergia, la presencia de una sustancia fotosensibilizante, que por la acción de la luz solar se metaboliza o adquiere un estado activado, se comporta como un alérgeno o un hapteno y produce una reacción alérgica en un individuo previamente sensibilizado.

Las lesiones típicas de la fotosensibilidad por fármacos difieren en el caso de la fototoxicidad o la fotoalergia. En las primeras, la lesión típica es un eritema tipo quemadura solar. Mientras que en la fotoalergia, las lesiones son más polimorfas: pápulas, vesículas, lesiones eczematosas y pueden sobrepasar las zonas descubiertas.

El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica (exposición a una determinada sustancia previa a la exposición lumínica). Y, por supuesto, por la clínica: en la fototoxia las lesiones recuerdan a un eritema solar exagerado, y en fotoalergia las lesiones recuerdan al eczema alérgico de contacto. Clínicamente las lesiones suelen estar localizadas en áreas fotoexpuestas, pero se extienden más allá de estas zonas para afectar a zonas cubiertas.

La prueba del fotoparche es útil en fotoalergias. Cada sustancia se aplica por duplicado, una zona se irradia y la otra no; si la zona irradiada es positiva y la otra no, existirá fotoalergia. Ocasionalmente, la fototoxicidad puede producir positividad en la prueba del fotoparche.

La lesión observada en la paciente que ilustra el caso coincide con las características descritas para las reacciones fotoalérgicas, si bien la furosemida se caracteriza por presentar (muy poco frecuente) reacciones de fototoxicidad. Dentro del grupo de diuréticos, la aparición de fotoalergia se ha descrito (también con escasa frecuencia) para el grupo de las tiazidas. En cualquier caso, la ficha técnica de furosemida no establece distinción entre ambos mecanismos, recogiendo sólo la fotosensibilidad como reacción adversa.

Resulta importante valorar la medicación prescrita en ancianos con cierta periodicidad. Dado que, en ocasiones, el empleo de ciertos medicamentos pueden suponer un riesgo mayor que el beneficio que aporta. En este caso, la descompensación de la insuficiencia cardiaca fue desencadenada por un episodio de reagudización respiratoria limitada en el tiempo. Sin embargo, se mantuvo el uso de furosemida durante 4 meses. Tiempo suficiente para que se produjese la lesión fotosensible anteriormente descrita.

Bibliografía:

- Dawe RS. Drug-Induced Photosensitivity. *Dermatol Clin* 2014; 32:363–368
- Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:262–9.

Elena GARCÍA CASTILLO,
Tamara ALONSO PÉREZ,
Enrique ZAMORA GARCÍA.
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La
Princesa

Uso de acetazolamida en pacientes EPOC

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 75 años, hipertenso y dislipémico en seguimiento en consultas de Neumología por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con obstrucción grave del flujo aéreo (FEV1 390 ml: 35%) y en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), broncodilatadores y diuréticos de asa (furosemda).

El paciente acude a Urgencias por cuadro de tos con expectoración verdosa, fiebre de 38.5°C y aumento de disnea de 5 días de evolución. Asimismo, en las últimas 48 horas asocia disminución de diuresis, aumento de edemas y ortopnea. A la exploración física destaca leve aumento de la presión venosa yugular, taquipnea y a la auscultación pulmonar ruidos de secreciones en vías respiratorias altas y crepitantes bibasales. Se realizó analítica de sangre donde destacaba leucocitosis con desviación izquierda, cifras de creatinina de 1.5 mg/dl, PCR de 180 mg/L y un ProBNP de 850 pg/ml. Se realizó un electrocardiograma donde se objetivó una taquicardia sinusal, sin alteraciones agudas de la repolarización y una radiografía de tórax donde no se evidenciaban infiltrados parenquimatosos, pero sí signos de insuficiencia cardíaca (hilios prominentes, redistribución vascular y derrame pleural derecho). El paciente ingresó en planta con el diagnóstico de infección respiratoria y cuadro de insuficiencia cardíaca secundaria recibiendo tratamiento con oxigenoterapia a alto flujo, broncodilatadores, corticoides, antibioterapia intravenosa (levofloxacino) y diuréticos de asa intravenosos (furosemda).

EVOLUCIÓN

El paciente a su llegada a Urgencias presentaba la siguiente gasometría: pH 7.36, PCO2 56 mmHg, PO2 60 mmHg, bicarbonato 38.5 mmol/L, saturación de oxígeno 90%. Dos días

después de su ingreso, estando en planta presentó empeoramiento respiratorio con la siguiente gasometría: pH 7.33, PCO2 60 mmHg, PO2 65 mmHg, bicarbonato 45 mmol/L, saturación de oxígeno de 91%. ¿Qué es lo que ha sucedido?

DISCUSIÓN

Las alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base se caracterizan por la presencia simultánea de dos o más trastornos. Son habituales en pacientes hospitalizados, y muy especialmente en las unidades de atención a pacientes críticos (1,2). Así, suelen verse en la parada cardíaca o respiratoria, la sepsis, las intoxicaciones, el edema agudo de pulmón, la insuficiencia hepática, la diabetes mellitus o el fracaso multiorgánico. Y ello, sin considerar la coincidencia de varias enfermedades en un mismo paciente, que también puede provocar alteraciones análogas.

El diagnóstico de las alteraciones del ácido-base se establece en base a la historia clínica y a la gasometría arterial. En el caso de acidosis respiratoria se apreciará hipercapnia, elevación variable de la concentración de bicarbonato y, generalmente, pH bajo o en límites bajos. La clínica y el grado de elevación del bicarbonato nos permitirá establecer el carácter agudo o crónico del trastorno, o la presencia de un trastorno mixto. En la acidosis respiratoria aguda el bicarbonato aumenta 1 mEq/l por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO2. En los trastornos crónicos el bicarbonato aumenta 3,5 mEq/l por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO2. Si el bicarbonato es mayor de 40 mEq/l hay un componente añadido de alcalosis metabólica, y si por el contrario, es menor de 10 mEq/l, hay un componente añadido de acidosis metabólica (3).

Uno de los trastornos mixto relativamen-

La acetazolamida, inhibidor de la anhidrasa carbónica, es beneficiosa en la insuficiencia respiratoria hipercápnic de los pacientes con EPOC

te frecuente en pacientes EPOC que reciben tratamiento con dieta hiposódica, diuréticos de asa o tiazídicos o corticoides es la acidosis respiratoria y la alcalosis metabólica asociada (4). Cursa con valores de bicarbonato inadecuadamente elevados para el incremento de la PaCO_2 . Se trata de una combinación peligrosa, dado que la alcalosis metabólica perpetúa la hipoventilación y puede empeorar el proceso respiratorio. Así, en la práctica diaria observamos una tendencia a atribuir de modo automático cualquier elevación del bicarbonato plasmático —con independencia de su cuantía— al mecanismo compensatorio de la acidosis respiratoria. Por ello siempre debemos recordar, que es fundamental la clínica del paciente y el análisis detallado de los mecanismos compensatorios, con el fin de estimar su coherencia (4).

La alcalosis metabólica se inicia generalmente con la pérdida digestiva (vómitos, aspiración nasogástrica) ó renal (diuréticos) de hidrogeniones (H^+). Como estos últimos proceden de la disociación del H_2CO_3 , por cada mEq de H^+ perdido se genera otro mEq de bicarbonato. Dado que la capacidad renal para excretar el exceso de bicarbonato es grande, la alcalosis metabólica sólo se perpetúa cuando coexisten circunstancias como disminución de la volemia eficaz, hipocloremia, hipopotasemia o hiperaldosteronismo, en las que la reabsorción renal de bicarbonato está aumentada. El aumento del bicarbonato plasmático eleva el pH, cuyo mecanismo compensatorio es una hipoventilación que disminuye la PaO_2 e incrementa la PaCO_2 , lo que compromete aún más la situación respiratoria, cuando concurre en un paciente con acidosis respiratoria. El tratamiento habitualmente utilizado en la alcalosis metabólica (cloruro sódico, cloruro potásico, suspensión de los diuréticos) puede no ser prudente en los pacientes con acidosis respiratoria crónica, sobre todo si presentan edemas. En este contexto es cuando la acetazolamida se muestra especialmente eficaz utilizada durante unos días (5).

La acetazolamida es un derivado sulfamídico inhibidor de la anhidrasa carbónica, que se encuentra en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben ambas formas de la enzima,

tanto la que se encuentra en la membrana del borde luminal como la citoplásmica, suprimiendo casi por completo la reabsorción de NaHCO_3 en el túbulo proximal. De este modo, aumenta la eliminación de bicarbonato y consiguientemente la de Na^+ y Cl^- que llegará en gran proporción al asa de Henle. En este sitio, sin embargo, se reabsorbe una alta cantidad de ambos iones, por lo que, en parte, se compensa la acción del diurético; ésta es la razón de que su eficacia diurética, en términos de fracción de Na^+ sea moderada (no más del 5%). En cambio, la fracción de K^+ que se elimina, alcanza el 70%, debido por una parte al aumento de la llegada de Na^+ a zonas distales secretoras de K^+ y por otra al promover la secreción distal de K^+ por las alteraciones de pH intracelular que provoca.

Por tanto, la acetazolamida como inhibidor de la anhidrasa carbónica tiene varios efectos relevantes para la ventilación (6):

- En el cerebro, al bloquear la conversión de CO_2 en bicarbonato en los capilares, puede incrementar localmente la concentración de pCO_2 . Esta elevación junto con la disminución del pH incrementará el centro respiratorio en el cerebro estimulando la ventilación y por tanto disminuyendo la PaCO_2 .
- En el riñón, incrementa la retención de hidrogeniones e incrementa la excreción de bicarbonato, causando una acidosis metabólica al cabo de las horas; esta acidosis metabólica también va a estimular el centro respiratorio.
- En contra de los efectos que incrementan la ventilación, la acetazolamida, bloquea la conversión de bicarbonato en CO_2 en los capilares pulmonares, por lo que reduce la capacidad del pulmón de excretar el CO_2 . Esto podría incrementar la PaCO_2 si la ventilación permaneciera constante. Sin embargo, en sujetos normales, la acetazolamida incrementa la ventilación minuto resultando en una PaCO_2 baja y una PaO_2 más alta.

La acetazolamida ya ha demostrado su utilidad en la insuficiencia respiratoria hipercápnic de los pacientes con EPOC o con síndrome de obesidad-hipoventilación, aún cuando no exista alcalosis metabólica acompañante,

pero es cuando existe esta asociación cuando cobra mayor relevancia terapéutica (7).

En el caso clínico presentado, lo que sucedió fue que el paciente ingresó con un componente de alcalosis metabólica no diagnosticado, que empeoró progresivamente dado las altas dosis de diuréticos de asa administrado y que se asoció a una acidosis respiratoria por el alto flujo de oxígeno recibido y por el agotamiento muscular del paciente. Durante el ingreso en la planta se inició ventilación mecánica no invasiva, se suspendió la furosemida y se instauró tratamiento con 250 mg diarios de acetazolamida durante 3 días mejorando notablemente la situación clínica del paciente y presentando una gasometría arterial a las 48 horas con corrección del trastorno metabólico y de la hipoventilación asociada (pH 7.38, PCO₂ 40 mmHg, PO₂ 65 mmHg, bicarbonato 26 mmol/L y saturación de oxígeno 92%).

En definitiva, podemos afirmar que la alcalosis metabólica complica con frecuencia, y perpetúa, situaciones de acidosis respiratoria, siendo relevante conocer el papel de la acetazolamida en estas situaciones.

REFERENCIAS

1. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 468-73.
2. Schoolwerth AC, Kaneko TM, Sedlacek M, Block CA, Remillard BD. Acid-base disturbances in the intensive care unit: metabolic acidosis. *Semin Dial* 2006; 19: 492-5.
3. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, et al. Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Dial Traspl* 2012; 33 (1): 25-34.
4. Hernández Vázquez J, De Miguel Díez J, Llorente Iñigo D. No todas las hipercapnias precisan ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 333-5.
5. Caramelo C, Albalade M, Tejedor A, Alcázar R, Baldoví S, García Pérez A, Marín M. Vigencia de la acetazolamida en la terapéutica diurética actual: aplicaciones en el edema refractario y la hiperpotasemia relacionada al bloqueo aldosterónico. *Nefrología* 2008; 28 (2): 234-8.
6. Johnson DC. Disorders of ventilatory control. Disponible en: www.uptodate.com ©2015 UpToDate®
7. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, Borge Gallardo L, Mayor Toranzo E. Sobre la importancia de identificar la asociación de alcalosis metabólica con acidosis respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 65-6.

¿Podría haber una asociación entre la talasemia y el desarrollo de tumores óseos malignos?

Rocío PRIETO PÉREZ.
Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital Universitario
de la Princesa.
Intituto Teófilo Hernando,
UAM

Una curiosa historia de una posible asociación genética entre la α -talasemia y tumores óseos

El siguiente caso clínico me lo plantearon hace unas semanas y no pude girar la cabeza ante él.

El caso me lo planteó la hija de una mujer a la que le diagnosticaron un condrosarcoma que evolucionó en las fases finales de la enfermedad como un osteosarcoma. Ambos son tumores óseos malignos primarios.

Como cualquier hija preocupada por la salud de su madre, ella empezó a indagar sobre la enfermedad y sus causas (aún no conocidas aunque se han descrito agentes víricos, químicos y físicos como las radiaciones). Así llegó a la conclusión de que se trata de enfermedades complejas donde la genética juega un papel importante.

Aberraciones cromosómicas entre las cuales está involucrado el cromosoma 16 se han descrito tanto en el osteosarcoma como en el condrosarcoma (Regueiro et al. 2014, Day et al. 1997). Además, los genes supresores de tumores como el gen del retinoblastoma y p53 han sido asociados con el desarrollo de estos tumores. De hecho en la mayoría de los osteosarcomas se encuentra algún tipo de inactivación combinada de ambos genes. p16 es otro regulador del ciclo celular asociado con el condrosarcoma (Samamoto et al. 2014). Además, se han asociado con el osteosarcoma los genes que codifican TGF- β (inhibe al producto del gen del retinoblastoma), HER-2 (se encuentra sobreexpresado en tumores de curso clínico más agresivo), VEGF (involucrado en la angiogénesis tumoral) y la glucoproteína P (implicado en la detoxificación de fármacos).

Teniendo en cuenta que la genética parece tener un papel relevante no es de extrañar que la protagonista de nuestra historia se preguntase: “¿Tengo más papeletas que el resto de la población?” Además, tanto ella como su madre tienen alfa-talasemia y ante ello también se preguntó: ¿Hay una relación entre padecer alfa-talasemia y la probabilidad de desarrollar tumores óseos malignos?

En este punto empieza de nuevo su investigación preguntando a personas con este tipo de tumores si tienen también talasemia. Basada en estos testimonios nuestra protagonista me comenta que encontrar esta relación no es raro, pero que hasta la fecha no hay estudios científicos que la demuestren.

Y yo me pregunto: si la relación parece ser tan aparente ¿cómo es posible que no esté publicado? ¿realmente podría haber una asociación no estudiada? ¿o simplemente se trata del afán de una hija de descubrir si ella va a correr la misma suerte de su madre teniendo en cuenta el difícil diagnóstico de estas enfermedades?

Y aquí empieza mi búsqueda. No podemos cerrar los ojos a las evidencias y más teniendo en cuenta que podemos ayudar a otras personas.

Si buscamos en PubMed (NCBI) “thalassemia” y “osteosarcoma or chondrosarcoma” sólo obtenemos seis resultados que poco tienen que ver con el tema que acontece. Sin embargo, si vemos más allá del título de los artículos e indagamos en su contenido, hay uno que quizás nos pueda aportar algo de información.

Regueiro y colaboradores (2014) muestran un caso clínico de un paciente diagnosticado del síndrome ATR-16. Este síndrome se debe a alteraciones en el cromosoma 16 y suele estar acompañado de alfa-talasemia. Los autores plantean que podría haber una asociación entre el síndrome ATR-16 y el osteosarcoma, pero que no hay nada publicado en la literatura hasta el momento. Y yo me planteo, en caso de existir esta relación, ¿no tendrán nada que ver que el paciente también tenga alfa-talasemia?

La alfa-talasemia es una enfermedad genética ocasionada por falta o mutación de los genes de la alfa-globina, que se encuentran en el cromosoma 16 (recordemos que aberraciones en este cromosoma se han asociado con el desarrollo de tumores óseos malignos). Esto ocasiona una menor producción de alfa-globina, que afecta en la forma en la que el cuerpo produce hemoglobina y disminuye la capacidad de los glóbulos rojos de transportar oxígeno por el cuerpo ocasionando cansancio y otras complicaciones.

La hipoxia induce a los factores de transcripción HIF-1 y HIF-2. Estudios recientes han asociado la sobreexpresión de estos factores con el desarrollo de osteosarcoma y osteoartritis. Parece ser que la activación de las rutas de señalización HIF desempeñan un papel relevante en la progresión de un tumor óseo. Además, Rankin y colaboradores (2011) sugieren que la hipoxia es un regulador central de la biología ósea. Entonces ¿podría ser que la hipoxia ocasionada por una alfa-talasemia provoque una desregulación de la formación ósea y esto pueda dar lugar a la formación de tumores óseos? Aunque no haya nada publicado hasta el momento, a mí desde luego me da que pensar.

Además, el sarcoma de Ewing es otro tipo de cáncer de hueso cuyo desarrollo ha sido asociado con el trasplante de médula ósea para tratar a pacientes con talasemia (Mutafoglu et al. 2000).

En conclusión, probablemente esté arrojando más sombras que luces a la protagonista de esta historia. Porque hay argumentos científicos para pensar que puede estar en lo cierto y que nadie hasta el momento ni siquiera se lo

ha planteado. Quizás me equivoque, el tiempo lo dirá.

En la actualidad somos los reyes de la información, tenemos millones de bases de datos en el sistema de salud, un simple estudio prospectivo quizás sería suficiente para afirmar esta relación o no y quien sabe a lo mejor ayuda al diagnóstico precoz si te llega una paciente con dolores persistentes, con talasemia y con antecedentes de tumores óseos ¿No merecería esta persona una especial atención?

BIBLIOGRAFÍA

1. Regueiro García A, Saborido Fiaño R, González Calvete L, et al. Osteosarcoma and ATR-16 syndrome: Association or coincidence? *An Pediatr (Barc)*; 2014 [Epub ahead of print].
2. Day SJ, Nelson M, Rosenthal H, Vergara GG, Bridge JA. Der(16)t(1;16)(q21;q13) as a secondary structural aberration in yet a third sarcoma, extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*; 1997; 20 (4): 425-7.
3. Sakamoto A. The molecular pathogenesis of dedifferentiated chondrosarcoma. *Indian J Orthop*; 2014; 48 (3): 262-5.
4. Rankin EB, Giaccia AJ, Schipani E. A central role for hypoxic signaling in cartilage, bone, and hematopoiesis. *Curr Osteoporos Rep*; 2011; 9 (2): 46-52.
5. Mutafoglu Uysal K, Olgun N, Sarialioglu F, Kargi A, Cevik N. A case with extraosseous Ewing's sarcoma: a late effect related to bone marrow transplantation for thalassemia or a component of a familial cancer syndrome? *Pediatr Hematol Oncol*; 2000; 17 (5): 415-9.

Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators.

A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015; 372: 11-20. Erratum in: N Engl J Med. 2015; 372: 394.

Tratamiento intraarterial para el accidente cerebrovascular isquémico agudo

La alteplasa intravenosa combinada con la trombolisis intraarterial mejora la recuperación del paciente con ictus isquémico

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La única terapia probada en pacientes con ictus isquémico agudo es la administración de alteplasa (activador tisular del plasminógeno recombinante) en las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas. Sin embargo, este tratamiento presenta numerosas limitaciones como son la estrechez del tiempo de ventana terapéutica y las numerosas contraindicaciones (cirugía reciente, historia de hemorragia intracraneal, anomalías de coagulación...). Además esta técnica parece ser menos eficaz en el tratamiento de oclusiones proximales de las principales arterias intracraneales y estas últimas representan un tercio de los ictus.

Por estas razones el tratamiento intraarterial es considerado como un arsenal potencialmente importante de la terapia para esta patología. La terapia intraarterial se puede dividir en términos generales en disolución química de coágulos con agentes trombolíticos locales y recuperación de coágulos o trombectomía con los dispositivos mecánicos.

Hay numerosos ensayos aleatorios y posteriores metaanálisis que muestran el beneficio de la uroquinasa, sin embargo estos no son aplicables a la clínica actualmente puesto que han aparecido numerosos nuevos tratamientos no comparados. Además hay dudas respecto al diseño y desarrollo de los estudios previos (intervalo relativamente largo antes del tratamiento intraarterial, la ausencia de imagen vascular pretratamiento para confirmar una oclusión proximal intracraneal y el uso limitado de la tercera generación de la trombectomía mecánica con dispo-

sitivos tales como stents recuperables).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

MR CLEAN es un ensayo clínico pragmático, fase 3, multicéntrico con asignaciones de tratamiento aleatorio, tratamiento abierto, y evaluación ciega. Se comparó el tratamiento intraarterial (trombolisis intraarterial, tratamiento mecánico, o ambos) añadido a la atención habitual (que podría incluir administración intravenosa de alteplasa) con la atención habitual solo (grupo control) en pacientes con ictus isquémico agudo y una oclusión arterial proximal intracraneal de la circulación anterior que se confirmó en la imagen del vaso.

Pacientes y centros participantes

El estudio se realizó en 16 centros de los Países Bajos. Los pacientes eran mayores de 18 años (sin límite de edad) con accidente cerebrovascular isquémico agudo causado por una oclusión intracraneal en la circulación arteria anterior. El inicio del tratamiento intraarterial debía ocurrir dentro de 6 horas después del inicio del accidente cerebrovascular.

Los pacientes elegibles tenían una oclusión en la arteria carótida intracraneal distal, arteria cerebral media (M1 o M2), o arteria cerebral anterior (A1 o A2), establecida con tomografía computarizada (TC), angiografía por tomografía computarizada (CTA), angiografía por resonancia magnética (MRA), o angiografía de sustracción digital (DSA), y una puntua-

Coordinado por
Francisco Abad Santos
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital Universitario
de La Princesa C/ Diego de
León, 62 9^ªpl.
28006- Madrid
correo-e:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

ción de 2 o superior en National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Aleatorización

El procedimiento de asignación al azar fue basada en la web, con el uso de bloques permutados. Se estratificó la aleatorización según el centro médico, el uso de alteplasa intravenosa (sí o no), el método de tratamiento previsto (mecánico o de otro tipo), y gravedad del accidente cerebrovascular (NIHSS de ≤ 14 o > 14).

Intervención

El tratamiento consistía en el cateterismo arterial con un microcatéter a nivel de la oclusión y la liberación de un agente trombolítico, trombectomía mecánica, o ambos (a elección del responsable del paciente).

Variables y medidas de seguridad

El resultado primario se midió con la puntuación en la escala de Rankin modificada a los 90 días. Esta escala puntúa sobre 7 siendo 0 la ausencia de síntomas y el 6 la muerte. Una puntuación de 2 o menos indica independencia funcional.

Los resultados secundarios se midieron con la NIHSS a las 24 horas y a los 5 y 7 días, las actividades de la vida diaria medidas con el índice de Barthel y la calidad de vida medida con el cuestionario Euro-Qol Group 5-Dimension Self-Report.

Las variables de seguridad incluyeron complicaciones hemorrágicas, progresión de un accidente cerebrovascular isquémico, nuevo accidente cerebrovascular isquémico en un territorio vascular diferente, y la muerte. Si hubiera deterioro neurológico desarrollado, se requiere un estudio de neuroimagen adicional.

Los neurólogos locales conocían las asignaciones de grupo de tratamiento e informaron de eventos adversos graves a través de la base de datos basada en la Web o por fax o e-mail.

Evaluación clínica y radiológica

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica (incluyendo determinación de la puntuación NIHSS) al ini-

cio, después de 24 horas, y de 5 a 7 días.

Un único investigador del ensayo con experiencia, que no estaba al tanto de las asignaciones en grupos de tratamiento, llevó a cabo las entrevistas de seguimiento a los 90 días por teléfono con el paciente, representante o proveedor de salud.

Esta entrevista proporcionó informes para la evaluación de la modificación de la puntuación Rankin por los colaboradores (concedores de la asignación al grupo de tratamiento).

El comité de imágenes evaluó los resultados en la TC, y el seguimiento de CTA o MRA a las 24 horas para la recanalización del vaso. Todos los estudios de neuroimagen fueron evaluados por dos neurorradiólogos que no tenían conocimiento de las asignaciones de tratamientos por grupos.

Análisis estadístico

Todos los análisis se basaron en la intención de tratar. La variable principal fue el odds ratio ajustado para el cambio de resultado en la escala Rankin modificada; esta proporción se estimó con regresión multivariable logística ordinal.

Las variables fueron ajustadas por los posibles desequilibrios en las siguientes variables pronósticas principales entre el grupo intervención y el grupo de control: edad; severidad (NIHSS) al inicio del estudio; tiempo desde inicio del accidente cerebrovascular a aleatorización; situación con respecto a ictus anterior, fibrilación auricular, diabetes mellitus; y oclusión de la carótida intracraneal terminal (sí vs no).

Ningun resultado fue imputado, a excepción de los valores individuales que tenían faltan de elementos de la NIHSS a las 24 horas y en 5 a 7 días o secreción.

Los pacientes que murieron no eran asignados NIHSS y no se incluyeron en los análisis de dichas puntuaciones. Los odds ratios ajustados y no ajustados comunes se reportan con un 95% intervalos de confianza. Todos los análisis se realizaron con el uso del paquete estadístico Stata / SE, versión 13.1 (StataCorp).

Suponiendo una tasa de cruce 10%, se calculó que una muestra de 500 pacientes (250 pacientes en cada grupo) produciría una potencia de 82%, con un nivel de significación de 0,05, para detectar el efecto que resultó de un tratamiento en un aumento absoluto del 10 puntos porcentuales en la proporción de pacientes con una puntuación de Rankin modificada de 0 a 3 en el grupo de intervención en comparación con la proporción en el grupo de control.

RESULTADOS

Aleatorización y características basales

Entre diciembre de 2010 y marzo de 2014, un total de 502 pacientes fueron aleatorizados en 16 centros holandeses. Dos pacientes, cuyos representantes retiraron su consentimiento inmediatamente después de la aleatorización y la asignación al grupo de control, no podían ser incluidos en el análisis por intención de tratar. La edad media de los 500 participantes en el estudio era 65 años (rango 23 a 96); 292 participantes (58,4%) eran hombres. En total, 233 pacientes (46,6%) fueron asignados al grupo de intervención y 267 pacientes (53,4%) fueron asignados al grupo control.

Los factores de riesgo para un mal resultado, factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, y los aspectos del tratamiento pre-aleatorización se distribuyeron uniformemente entre los dos grupos de tratamiento

Variable principal

Hubo un cambio en la distribución de las puntuaciones en la escala de Rankin modificada a los 90 días en favor del grupo de intervención. El odds ratio común ajustado fue de 1,67 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.21 a 2.30). El cambio hacia los mejores resultados a favor de la intervención fue consistente para todas las categorías de la escala de Rankin modificada, a excepción de la muerte.

Esto supone una diferencia absoluta de 13,5 puntos porcentuales en la tasa de independencia funcional (escala de Rankin modificada de 0 a 2): 32.6% en el grupo de intervención vs. 19.1% en el grupo control.

Variables secundarias

Todos los resultados secundarios clínicos y de imagen favorecían los casos. La puntuación NIHSS después de 5 a 7 días fue, en promedio, 2,9 puntos (95% CI, 1.5 a 4.3) inferior en el grupo de casos que en el grupo control. La ausencia de oclusión residual fue más común en el grupo de casos (141 de 187 pacientes [75,4%]) que en el grupo de control (68 de 207 pacientes [32,9%]).

Se disponía de datos sobre el volumen de infarto para 298 de 500 pacientes; la diferencia entre los grupos en volumen (19 ml; IC del 95%, 3-34) a favor de la intervención grupo. Una buena reperfusión (puntuación TICI modificado, 2b o 3) se logró en 115 de 196 pacientes (58,7%) en el grupo de intervención.

No hubo interacciones significativas entre subgrupos y el efecto del tratamiento, que se mantuvo constante en todos los subgrupos predefinidos.

Seguridad

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la ocurrencia de eventos adversos graves durante el período de seguimiento de 90 días ($p = 0,31$). Sin embargo, 13 de los 233 pacientes (5,6%) en el grupo de intervención tenían signos clínicos de un nuevo ictus isquémico en un territorio vascular diferente dentro de los 90 días, mientras que sólo 1 de los 267 pacientes (0,4%) en el grupo de control lo hicieron. Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 7, 30 o 90 días de seguimiento.

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento de la intervención incluía la embolización en nuevos vasos en 20 de los 233 pacientes (8,6%), disecciones de los vasos relacionadas con el procedimiento en 4 pacientes (1,7%), y las perforaciones de los vasos en 2 pacientes (0,9%).

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que los pacientes con ictus causado por una oclusión de la circulación arterial intracraneal proximal anterior tienen un beneficio con respecto a la recuperación funcional cuando el tratamiento intraar-

terial se administra en las 6 horas después del inicio del accidente cerebrovascular.

Este tratamiento conduce a un aumento clínicamente significativo de la independencia funcional en la vida cotidiana a los 3 meses, sin un aumento en la mortalidad.

Aproximadamente el 90% de los pacientes en cada grupo de tratamiento del estudio de MR CLEAN recibió alteplase intravenosa, haciendo la cohorte similar a la de la Interventional Management of Stroke (IMS) III, en la cual la alteplasa intravenosa sola se comparaba con la alteplasa intravenosa más tratamiento intraarterial. Sin embargo, en el ensayo IMS III, los pacientes tuvieron que ser reclutados y someterse a aleatorización dentro de los 40 minutos después del inicio de alteplasa intravenosa. Este requisito podría haber dado lugar a la inclusión de más pacientes que tuvieron una respuesta favorable a la alteplasa intravenosa que en MR CLEAN, en el que el tiempo medio desde el inicio de alteplasa intravenosa a la aleatorización era considerablemente más largo.

El ensayo MR CLEAN requiere una oclusión intracraneal radiológicamente probada para la elegibilidad del estudio. Cuando el estudio IMS III fue diseñado, la disponibilidad de CTA era todavía limitada, y la presencia de una oclusión arterial proximal era por lo tanto, incierto en un subgrupo de pacientes (el 47% de la población de estudio).

Este estudio se benefició de la disponibilidad generalizada de stents recuperables, que fueron utilizados en el 82% de los pacientes del grupo de intervención. Los ensayos anteriores han sido criticados porque los investigadores podrían haber tratado a muchos pacientes fuera de los ensayos. Esto se reflejó en la baja tasa de reclutamiento en el ensayo IMS III y en el ensayo MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy), que contaba con una inclusión promedio de 1 a 2 pacientes por centro al año.

En contraste, todos centros de accidente cerebrovascular en los Países Bajos que proporcionaron tratamiento intraarterial

durante la ejecución de MR CLEAN participaron en el estudio.

Limitaciones

En primer lugar, la aleatorización fue ligeramente desequilibrada, lo que resulta en más pacientes en el grupo control que en el grupo de intervención. Este desequilibrio es el resultado del tamaño del bloque y múltiples estratificaciones.

En segundo lugar, la tasa de reperusión en MR CLEAN (puntuación TICl modificada de 2b o 3, 58,7%) fue relativamente baja en comparación con las tasas en los últimos estudios de casos, que eran 80% o superiores. Esto puede haber llevado a una subestimación de la tasa de reperusión real entre pacientes con una puntuación TICl modificada de 2b o 3.

En tercer lugar, a pesar del resultado positivo de este ensayo, casi el 9% de los pacientes en el grupo de intervención tenía embolización en nuevos territorios vasculares en DSA. Un total de 30 pacientes (13%) asignados al tratamiento intraarterial también se sometieron a una segunda revascularización simultánea y esta complejidad se debe considerar al interpretar los resultados de los ensayos.

En cuarto lugar, una proporción relativamente baja de los pacientes en el grupo control tenían una puntuación de Rankin modificada de 0 a 2 en la evaluación de seguimiento de 90 días. Tomados en conjunto, esto resultó en una población con un relativamente pobre pronóstico al inicio del estudio.

La ventaja es una amplia generalización de nuestros resultados.

CONCLUSIÓN

El tratamiento intraarterial en pacientes con ictus isquémico agudo causado por una oclusión proximal de la circulación intracraneal anterior fue eficaz y seguro cuando se administra en las 6 horas después inicio del accidente cerebrovascular.

María SORIA RUIZ-OGARRIO
Universidad Autónoma de Madrid

Gler M.T, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E. et al.

Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis
N Engl J Med 2012 Jun 7; 366 (23): 2151-60.

Delamanid para tratar la tuberculosis multirresistente

El grave problema de la tuberculosis multirresistente podría resolverse con el delamanid, un inhibidor de la síntesis de ácido micólico

El delamanid es un inhibidor de la síntesis del ácido micólico derivado del nitro-dihidro-imidazooxazol, que presenta una potente actividad in vitro contra cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes y sensibles al tratamiento habitual.

El objetivo de este ensayo clínico es evaluar la seguridad, el perfil farmacocinético y la eficacia del fármaco en pacientes con tuberculosis multirresistente. Para ello se ha incluido en el estudio a pacientes entre 18 y 64 años con cultivo de esputo positivo para *M. tuberculosis* multirresistente y hallazgos en placa de tórax compatibles con tuberculosis. Se excluyeron del ensayo diversos perfiles: aquellos con una puntuación en la escala de Karnofsky inferior al 50%, los infectados con VIH con un recuento de CD4 inferior a 350 cel/mm³ o los que recibían tratamiento antirretroviral, aquellos que tomaban antiarrítmicos, que tuvieran enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, hallazgos electrocardiográficos de anomalías de conducción o alargamiento del intervalo QT (>450 ms en hombres o >470 en mujeres). Otros criterios de exclusión fueron embarazo, anormalidades en marcadores renales y hepáticos, abuso de sustancias, enfermedades concomitantes e hipersensibilidad a fármacos.

El ensayo clínico fue controlado con placebo, multicéntrico, enmascarado a doble ciego, estratificado y aleatorizado. Se realizó un ingreso hospitalario de 8 semanas de duración con un cultivo de esputo semanal y un periodo añadido de 4 semanas para confirmar el estado del cultivo mientras los pacientes seguían tomando los fármacos de fondo (terapia sin especi-

ficar). La muestra se dividió en 3 grupos y durante las primeras 8 semanas al primero se le administró delamanid 100 mg dos veces al día, al segundo 200 mg dos veces al día y al último placebo.

Las muestras fueron cultivadas tanto en medio líquido (sistema MGIT) como en medio sólido (medio Löwenstein-Jensen) y las bacterias se identificaron mediante métodos de amplificación e hibridación de ADN.

Para evaluar el efecto del fármaco en estudio, la conversión del esputo a negativo para *M. tuberculosis* fue definida como 5 o más cultivos semanales consecutivos negativos para la bacteria.

El estudio farmacocinético se realizó mediante el análisis de muestras sanguíneas en los días 1, 14, 28 y 56. Las evaluaciones de seguridad consistían en un examen físico, medida de constantes vitales, electrocardiograma, análisis de sangre (perfil hematológico, coagulación, marcadores hepáticos, renales y tiroideos) y audiometría una vez a la semana.

En cuanto a los estudios estadísticos, la evaluación de la eficacia se realizó en los pacientes que habían dado positivo para tuberculosis multirresistente y que no tenían criterios de exclusión (grupo con intención de tratar modificado). La variable principal era la proporción de pacientes incluidos en el grupo con intención de tratar modificado en los que hubo conversión de esputo en cultivos de MGIT en 2 meses de tratamiento.

De los 611 con tuberculosis multirresistente sospechada, 481 presentaban los

requerimientos exigidos y se estratificaron en dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de cavidades pulmonares. De los 481 aleatorizados, 402 presentaban los criterios para formar parte del grupo con intención de tratar modificado; 141 recibieron la dosis de 100 mg/12 h, 136 la de 200 mg/12 h y 125 recibieron placebo (tabla 1).

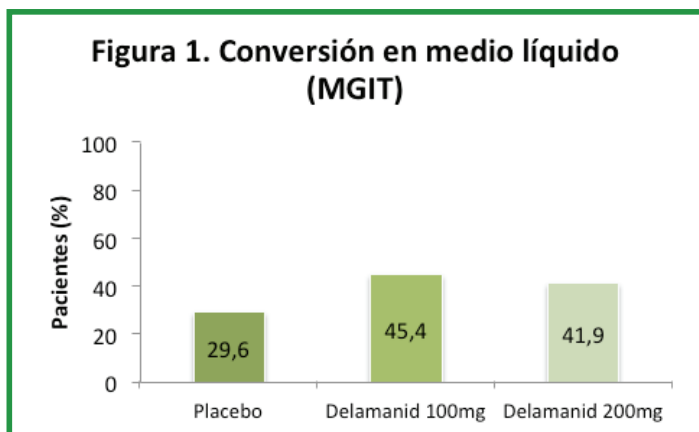
pero sin síncope ni arritmias. Un paciente murió de tuberculosis durante el ensayo.

De los 402 pacientes, la proporción que tuvo conversión de esputo a los 2 meses con la dosis de delamanid de 100 mg dos veces al día fue 45.5%, comparado con el 29.6% del grupo placebo (incremento del 53%; 95% IC, 11 a 112; P=0.008) (figura 1).

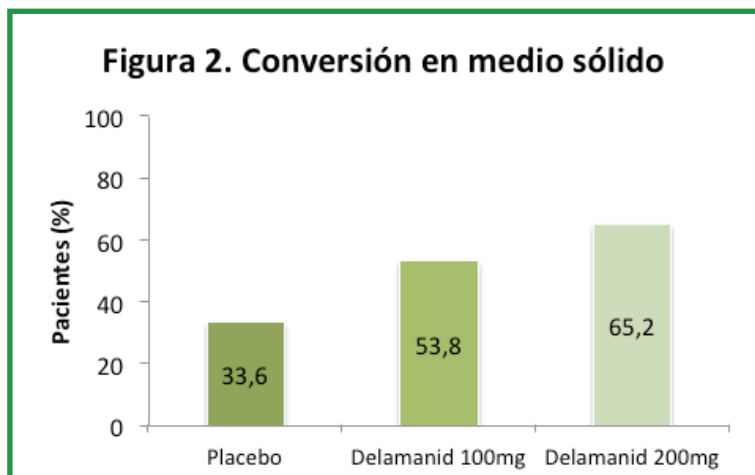
Tabla 1. Características de los pacientes del estudio por intención de tratar				
	Delamanid 100mg (N=141)	Delamanid 200mg (N=136)	Placebo (N=125)	Total (N=402)
Edad				
- Mediana	36	33	35	35
- Rango	19-63	18-63	18-63	18-63
Hombres	91 (64.5%)	95 (69.9%)	89 (71.2%)	275 (68.4%)
IMC				
- Mediana	19.8	19.5	19.5	19.6
- Rango	12-31	12-40	12-31	12-40
Región				
- América	39 (27.7%)	38 (27.9)	39 (31.2%)	116 (28.9%)
- Sudeste asiático	43 (30.5%)	47 (34.6%)	45 (36.0%)	135 (33.6%)
- Noreste asiático	29 (20.6%)	28 (20.6%)	25 (20.0%)	82 (20.4%)
- Europa	30 (21.3%)	23 (16.9%)	16 (12.8%)	69 (17.2%)
Cavidades pulmonares				
- Ausentes	44 (31.2%)	43 (31.6%)	38 (30.4%)	125 (31.1%)
- Unilaterales	60 (42.6%)	56 (41.2%)	60 (48.0%)	176 (43.8%)
- Bilaterales	37 (26.2%)	37 (27.2%)	27 (21.6%)	101 (25.1%)

Catorce pacientes dejaron el estudio como consecuencia de efectos adversos. Se observó que en comparación con el grupo de los 100 mg, el de 200 mg sufrió más efectos secundarios. En los grupos con delamanid se observó alargamiento de QT,

La proporción con conversión de esputo en el grupo de la dosis de 200 mg fue del 41.9% (incremento significativo con respecto al grupo placebo; P=0.04). En los resultados hallados en los cultivos de medio sólido las diferencias de conversión entre las dos dosis del fármaco difieren un poco, siendo más alto el porcentaje en la de 200 mg (figura 2). Por tanto, debemos dudar de las diferencias entre ambas dosis.



La validez externa de estos resultados depende de las características de la población que se ha escogido para el estudio, en nuestro caso el rango de edad es de 18 a 64 años y a eso tenemos que sumarle todos los requisitos de exclusión que han elegido, como presencia de enfermedades concomitantes, resultados de laboratorio



renales y hepáticos anormales, uso de antiarrítmicos, enfermedades cardiovasculares relevantes... Sería interesante ampliar el abanico de pacientes en los que ensayar, conocer la terapia con la que se usó el delamanid y realizar diferentes combinaciones con los fármacos comercializados actualmente hasta encontrar la que mejor se ajuste a este último.

Los autores, pese a dividir a los pacientes en dos grupos, según la presencia o no de cavidades, no nos muestran si hay diferencias entre ellos al aplicar el tratamiento. Según un ensayo retrospectivo publicado en 2013, los pacientes con cavidades van a presentar una tasa de conversión a los 2 meses menor que aquellos que no las presentan (1).

Tras este estudio, se continuó con otro de mayor duración, prosiguiendo con el uso de delamanid hasta los 6 meses y continuando una fase de observación hasta llegar a los 24 meses. Los resultados fueron mejores que los de la terapia de sólo 2 meses de duración, consiguiendo disminuir la mortalidad (siempre combinado con la terapia de fondo) (2).

También se han realizado otros estudios incluyendo pacientes VIH positivos para observar si existen interacciones entre delamanid y la terapia antirretroviral y estas no son significativas.

Después de este análisis, podemos concluir que el delamanid es un buen agente contra la tuberculosis multirresistente debido a su importante eficacia, la poca toxicidad y la ausencia de interacciones signi-

ficativas con los antirretrovirales, aunque todo va a depender de las características del paciente a tratar. El siguiente paso sería encontrar el mejor régimen de administración del fármaco y la duración del tratamiento para obtener los mejores resultados posibles.

Daniel LÁZARO GARCÍA
Universidad Autónoma de Madrid

Referencias

- Nakamura A, Hagiwara E, Hamai J, Taguri M, Terauchi Y. Impact of underlying diabetes and presence of lung cavities on treatment outcomes in patients with pulmonary tuberculosis. *Diabet Med* 2014; 31:707-13.
- Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393-400.

Coordinado por:

Dr. Francisco Abad.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento; Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Interacción de levofloxacinó con acenocumarol

No es fácil manejar los antibióticos (y muchos otros fármacos) en el paciente anticoagulado con acenocumarol; conviene, en caso de utilizarlos, controlar la coagulación más cuidadosamente de lo habitual

CASO CLÍNICO

En la Unidad Funcional de Gestión de Riegos Sanitarios del Hospital Universitario de la Princesa hemos recibido la notificación de un caso de interacción de acenocumarol con levofloxacino que se podría haber evitado.

Se trata de un hombre de 72 años de edad, diagnosticado de EPOC y en tratamiento con anticoagulantes orales por fibrilación auricular no valvular desde hace 7 años para mantener el INR entre 2 y 3. Además toma bromuro de tiotropio (Spiriva®) 18 mcg/24 h inh.

Acude a Urgencias por un cuadro de infección respiratoria y se le prescribe tratamiento con levofloxacino 500 mg/12 h vo durante 10 días.

A los 7 días de iniciar el levofloxacino va a su médico de familia y se detecta un INR de 9.8, aunque no presenta signos de sangrado.

COMENTARIO:

Hay muchos estudios que han analizado la interacción de las quinolonas con los anticoagulantes cumarínicos. La mayoría de ellos encuentran un ligero aumento del efecto anticoagulante que parece tener poca relevancia clínica.

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo realizado en 32 pacientes en tratamiento con warfarina y sin presentar ningún tipo de infección, se administró ciprofloxacino (750 mg/12 h) durante 12 días. Se midió el efecto anticoagulante, sin que se apreciara ninguna modificación clínicamente signifi-

cativa. Se registró un aumento medio en el ratio del tiempo de protrombina de un 3%, con un descenso del 10-13% en los niveles de los factores de coagulación II y VII. La quinolona no tuvo ningún efecto sobre los niveles de S-warfarina, pero incrementó ligeramente (un 14,7%) los de R-warfarina (1).

En otros dos estudios similares al anterior, realizados en un total de 16 pacientes sin infección que recibieron ciprofloxacino 500 mg/12 h durante 7-10 días, tampoco se vieron efectos clínicamente significativos sobre la anticoagulación de la warfarina (2-3).

En 15 sujetos sanos a los que se administró una dosis única de warfarina en el cuarto día de un tratamiento de 9 días con levofloxacino (500 mg/12 h), no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética ni farmacodinamia de los enantiómeros R y S del anticoagulante (4).

En un estudio prospectivo con 18 pacientes en tratamiento estable con warfarina, se administró levofloxacino. No se observó diferencia entre la media del INR obtenido antes del tratamiento antibiótico y el INR medido 5 días después del inicio del tratamiento. Sin embargo, 4 pacientes sufrieron un incremento en el INR por encima del rango terapéutico, 3 un descenso y 11 pacientes necesitaron de un ajuste de dosis del anticoagulante (5).

En otro estudio, la farmacocinética de los enantiómeros R y S de warfarina no se vio alterada cuando se administró una dosis única de 25 mg de warfarina en el quinto día de un tratamiento con moxifloxacino 400 mg/día durante 8 días. El tiempo de protrombina se

incrementó en un 3%, lo cual no se considera de relevancia clínica (6).

En un estudio de cohortes, se registraron casos de aumento en el efecto anticoagulante (INR >6) en pacientes que tomaban acenocumarol o fenprocumona junto a norfloxacin (7). El riesgo (riesgo relativo: 9,8) fue mayor durante los 3 primeros días de coadministración. Sin embargo, en el caso de ciprofloxacino u ofloxacino, no se registraron tales aumentos en el efecto anticoagulante.

Aunque el mecanismo exacto por el que se produce esta interacción no ha sido establecido, se postulan varias hipótesis como:

- Factores relacionados con la propia infección podrían explicar las interacciones de los anticoagulantes cumarínicos y diversos antibióticos: cambios en la dieta originados por la falta de apetito durante las infecciones agudas; la fiebre también podría aumentar el catabolismo de factores de la coagulación dependientes de vitamina K.
- Efecto antibacteriano de las quinolonas sobre la flora intestinal, la cual es la principal fuente de vitamina K para el organismo. De esta manera, se aumentaría el efecto anti-vitamina K de los anticoagulantes orales.
- Las quinolonas podrían ejercer un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de los anticoagulantes y para algunas, como el ácido nalidíxico, se ha visto que puede desplazar a los anticoagulantes cumarínicos de sus puntos de fijación a las proteínas plasmáticas, provocando un aumento de un 60-160% de la fracción libre del anticoagulante (8-9).

A pesar de que esta interacción parece poco relevante, se han publicado varios casos de aumento importante del INR que, en alguno de ellos, se ha asociado a hemorragias. Por ejemplo, dos pacientes ancianos que tomaban warfarina presentaron aumento de INR a 5,7 y 7,9 poco tiempo después de terminar un tratamiento con levofloxacino 500 mg/día (10). Existen otros 6 casos de aumento moderado a

acusado cuando se administraron tratamientos de 5 a 10 días de levofloxacino 500 mg/día (11-12). Otro estudio describe 5 casos de posible interacción entre moxifloxacino y warfarina que dieron lugar a un incremento del INR con hemorragia clínicamente significativa en uno de ellos (13). Un paciente en tratamiento con warfarina desarrolló una hematuria grave y presentó un tiempo de protrombina de 78 s 5 días después de empezar a tomar ofloxacino 400 mg/12 h (14).

Las autoridades sanitarias en Australia indicaron en 2006 que habían recibido 9 informes de sospecha de interacción entre warfarina y ciprofloxacino, y 11 entre warfarina y norfloxacin (15). En 1 caso de sospecha de interacción entre warfarina y moxifloxacino, el INR del paciente aumentó desde un valor de alrededor de 2 hasta más de 10, 4 días después de empezar la quinolona.

Las autoridades canadienses recibieron en un intervalo de 15 años, 10 casos de sospechas de alteraciones en la coagulación debidas al ciprofloxacino en pacientes que tomaban warfarina, 7 de los cuales se consideraron graves, y 1 caso fue fatal (16). En un periodo de 7 años se registraron 16 casos similares por asociación de levofloxacino y warfarina, 14 de los cuales fueron considerados graves y 1 fatal. En el periodo de octubre de 2000 a enero de 2004, recibieron 12 notificaciones de sospecha de alteraciones en la coagulación asociadas al uso de moxifloxacino y warfarina, 11 de las cuales fueron consideradas graves. En el intervalo entre diciembre de 1990 y enero de 2004 no se registraron casos de sospecha de interacción entre ofloxacino y warfarina.

La FDA ha registrado, a lo largo de 10 años (1987-1997) 64 casos de aumento moderado o acusado en el tiempo de protrombina y/o hemorragia en pacientes que recibían warfarina, aparentemente causados por ciprofloxacino (17). La media del tiempo de protrombina fue de 38 s, del INR fue 10 y del tiempo de detección después del inicio del ciprofloxacino de 5,5 días. Se necesitó hospitalización en 15 casos y se registraron 25 casos de hemorragia y 1 muerte.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIÓN

La interacción de las quinolonas con los anticoagulantes cumarínicos ha sido constatada tanto a nivel farmacocinético como clínico. Sin embargo, parece que no tiene mucha relevancia en la práctica clínica porque los casos notificados de hemorragias son aislados y bastante impredecibles; dado el uso extendido de los anticoagulantes cumarínicos y las quinolonas, podrían ser considerados como raros.

Por consiguiente, se considera que no es necesario evitar la asociación de estos fármacos, aunque sí sería muy recomendable monitorizar el efecto anticoagulante más frecuentemente a lo habitual, sobre todo cuando se inicie el tratamiento con la quinolona. Asimismo, al finalizar dicho tratamiento podría aparecer el efecto contrario (disminución de la acción anticoagulante), por lo que también entonces sería necesario realizar una monitorización estrecha, por si fuera necesario reajustar la dosis del anticoagulante.

Otra solución podría ser la utilización de un antibiótico diferente, pero debemos tener en cuenta que ninguno está libre de riesgo. Por lo tanto, se debe elegir el antibiótico más adecuado para la infección que presente el paciente y monitorizar el INR estrechamente (a los 2-3 días) para ajustar la dosis de acenocumarol y evitar que sobrepase el rango establecido (habitualmente 2-3).

Referencias

1. Israel DS. Clin Infect Dis 1996;22:251-6.
2. Rindone JP. Clin Pharm 1991;10:136-8.
3. Bianco TM. Pharmacotherapy 1992;12:435-9.
4. Liao S. J Clin Pharmacol 1996;36:1072-7.
5. Yamreudeewong W. Pharmacotherapy 2003;23:333-8.
6. Müller FO. Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1998;18:A-13.
7. Visser LE. Thromb Haemost 2002;88:705-10.
8. Sellers EM. Ann N Y Acad Sci 1971;179:213.
9. Sellers EM. Clin Pharmacol Ther 1970;11:524.
10. Ravnán SL. Pharmacotherapy 2001;21:884-5.
11. Gheno G. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:427.
12. Jones CB. Ann Pharmacother 2002;36:1554-7.
13. Dean HT. Ann Pharmacother 2005;39:361-4.
14. Baciewicz AM. Ann Intern Med 1993;119:1223.
15. ADRAC. Aust Adverse Drug React Bull 2006;25;2.
16. Health Canada. Can Adverse React News 2004;14:1-2.
17. Ellis RJ. Am J Hematol 2000;63:28-31.

La FDA aprueba INVEGA TRINZA™, el primer y único tratamiento de cuatro tomas al año para la esquizofrenia

Coordinado por:

Dra. Mercedes Villarroya Sánchez
 Instituto Teófilo Hernando
 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.
 c.e.: mercedes.villarroya@uam.es

Palmitato de paliperidona depot para la esquizofrenia: cuatro inyecciones al año bastan

Janssen Pharmaceuticals Inc. anuncia que la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) ha aprobado bajo revisión prioritaria, INVEGA TRINZA™ (palmitato de paliperidona), el primer y único tratamiento antipsicótico atípico inyectable para la esquizofrenia que será administrado solamente cuatro veces al año, proporcionando el mayor intervalo de dosis disponible.

La esquizofrenia afecta a un 1% de la población mundial y entre un 25% y un 50% de los pacientes con esquizofrenia intentan suicidarse, consiguiéndolo finalmente un 10%. Es una enfermedad mental devastadora para los pacientes, sus familiares y amigos, que incluye entre los síntomas delirios, alucinaciones, discurso y comportamiento desorganizado o síntomas negativos (alogia, afecto aplanado, aislamiento social, anhedonia, abulia) por lo que disminuye gravemente la capacidad de la persona para pensar con claridad, relacionarse con los otros y realizar funciones correctas en la sociedad.

Los primeros fármacos que demostraron ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia son llamados antipsicóticos convencionales, típicos o de primera generación. Se caracterizan porque comparten la propiedad farmacológica de ser antagonistas D2, la cual no sólo es responsable de su eficacia antipsicótica sino también de sus otros muchos efectos secundarios como neurolepsia, síntomas extrapiramidales (SEP), disquinesia tardía e hiperprolactinemia. Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, se definen como antagonistas dopaminérgicos serotoninérgicos con antagonismo del receptor de serotonina 5HT2A que acompaña al antagonismo de D2 simultáneamente. Tienen acciones antipsicóticas equivalentes pero SEP reducidos y menor hiperprolactinemia respecto a los anteriores, por lo que se pretende desarrollar y emplear este tipo de antipsicóticos.

Además de lo anteriormente mencionado, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico y las recaídas son los problemas comunes en los pacientes con esquizofrenia. Por ello, se realizó un estudio de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de la formulación de 3 meses del palmitato de paliperidona frente a placebo en cuanto a la disminución de las recaídas de los síntomas de la esquizofrenia. El estudio clínico de dos años de duración, multicentro y aleatorio en 8 países, se llevó a cabo en 4 fases diferentes: fase de exploración o screening (3 semanas); fase de transición, donde se administraba la formulación de 1 mes de palmitato de paliperidona en dosis flexibles de 50, 75, 100 o 150 mg (17 semanas); fase de mantenimiento, donde se administraba una única dosis de formulación 3 meses (12 semanas) y fase de terminación doble ciego, donde aleatoriamente recibían o bien una dosis fija de la formulación de 3 meses de 175, 263, 350 o 525 mg o bien placebo cada tres meses (22 semanas).

El estudio publicado el pasado marzo en JAMA Psychiatry demostró que el 93% de los pacientes tratados con INVEGA TRINZA™, no experimentaron una significativa expresión de los síntomas esquizofrénicos. Por otro lado, la seguridad y perfil de tolerabilidad

de INVEGA TRINZA™ resultó consistente con otras múltiples formulaciones y no han surgido nuevos riesgos. Finalmente, INVEGA TRINZA™ se administrará a pacientes que hayan sido tratados previamente al menos durante cuatro meses con INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona, formulación 1 mes).

La formulación inyectable de tres meses de actuación de palmitato de paliperidona, debido a su tiempo de vida medio de eliminación, puede ofrecer una valiosa opción terapéutica para estos pacientes, ya que se centrarán más en su recuperación y menos en la toma del medicamento. Janssen anticipa que INVEGA TRINZA™ estará disponible comercialmente a mediados de Junio.

Sheila Abril Comesaña
Instituto Teófilo Hernando

Diseño de donecopride, un compuesto con actividad dual agonista del receptor de serotonina tipo 4 e inhibidor de acetilcolinesterasa con potencial interés para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

El abordaje del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) desde la estrategia de los compuestos multidiana recibe cada vez mayor interés, dado el carácter multifactorial de esta patología. El compuesto RS67333 es conocido por su actividad agonista parcial del receptor de serotonina de tipo 4 (5-HT4R), que resulta en un efecto procognitivo, y por estimular el procesamiento no amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide (APP). Dichas propiedades confieren a este compuesto un notable interés para el tratamiento de la EA.

Basándose en la estructura de RS67333 y de donepezilo, un conocido inhibidor de acetilcolinesterasa (AChE) indicado en el tratamiento de la EA, Lecouteya et al han diseñado y sintetizado el compuesto multidiana donecopride.

En este trabajo, donecopride ha resultado ser un inhibidor de AChE 25 veces más potente que RS67333, con un valor de CI50 en el rango nanomolar y una elevada selectividad, al igual

que donepezilo. Asimismo, el mecanismo de inhibición mixto mostrado por donecopride y su capacidad para unirse al sitio aniónico periférico de AChE ponen de manifiesto su potencial efecto inhibitor de la agregación de β -amiloide.

Por otro lado, este compuesto ha demostrado mantener la actividad agonista parcial de 5-HT4R de RS67333 y, al igual que éste, promover el procesamiento no amiloidogénico de la APP. Además, las buenas propiedades farmacocinéticas y la baja toxicidad mostradas por donecopride permitieron su estudio in vivo en ratones, en los cuales ha sido capaz de aumentar la capacidad cognitiva a dosis de 0,3 y 1 mg/kg.

Estos resultados hacen de donecopride, el primer compuesto multidiana que combina inhibición de AChE y agonismo parcial de 5-HT4R en una sola molécula, un compuesto con potencial aplicación en el tratamiento de la EA.

Lecouteya et al. 2014. PNAS 111: 3825.

Isabel María Gameiro Ros
Instituto Teófilo Hernando

Ganando la batalla monoclonal al alzhéimer

Biogen Idec, una empresa farmacéutica suiza líder en biotecnología, desde su fundación en 1978, está realizando el desarrollo clínico de un nuevo anticuerpo monoclonal indicado para la enfermedad de Alzheimer (EA): aducanumab (BIIB037). Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos son prometedores, pues no solo eliminan el típico depósito del péptido β -amiloide (β A) encontrado en los cerebros de pacientes de EA, sino que mejoran las habilidades cognitivas de los pacientes.

Aducanumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano desarrollado a través de un nuevo método de medicina traslacional inversa, basado en la selección de anticuerpos contra el β A agregado secretados por linfocitos de memoria B procedentes de pacientes ancianos cognitivamente estables. Se une selectivamente a las formas agregadas del β A, incluyendo a los oligómeros solubles y a las fi-

Otra idea terapéutica para la intratable (hasta hoy) enfermedad de Alzheimer: donecopride con el receptor 5HT4 por compañero

brillas insolubles, pero no a los monómeros de β A, por lo que estaría centrado en resolver la EA, desde el punto de vista de la teoría del A.

En la actualidad, se está concluyendo un ensayo clínico de fase IB, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en el que se administraba por vía intravenosa, una vez al mes, por un total de 52 semanas, a 30 pacientes con EA prodrómica o leve 1, 3, 6 ó 10 mg/kg de aducanumab o placebo, siguiendo un patrón de 3:1. Se estableció el estado de EA mediante la confirmación de la deposición en el cerebro de β A mediante escáneres de tipo PET acoplados a florbetapir (18F-AV-45), así como el estudio de su estado de cognición mediante los análisis MMSE y CDR-sb.

En un análisis intermedio, se observó que a la semana 26, había una reducción de los depósitos de β A en las cortezas frontal, parietal, temporal lateral y medial, sensorio-motora, cingulada anterior y posterior, occipital y en el estriado; esta disminución se mantuvo o se vio incrementada en la semana 54 y fue más patente a la dosis de 10 mg/kg, que a la de 3mg/kg. Los tests MMSE y CDR-sb demostraron que el deterioro cognitivo fue menor en los pacientes tratados con 3 mg/kg y, especialmente, 10 mg/kg que los pacientes sometidos a placebo. Sin embargo, estos buenos resultados tienen como contrapunto el perfil de seguridad de aducanumab, pues casi todos los pacientes desarrollaron algún efecto adverso, destacando alteraciones en análisis por neuroimagen relacionadas con el β A, como la presencia de edema y efusión de fluidos; ello se apreció de manera dosis-dependiente (33% en pacientes tratados con 6 mg/kg y 41% en pacientes tratados con 10 mg/kg), y, especialmente en los pacientes portadores del alelo ϵ 4 de la apolipoproteína E. Curiosamente, la proporción de notificaciones de efectos adversos fue de similar magnitud en los pacientes sometidos a placebo.

Dados los alentadores resultados de este ensayo, se está planteando realizar un ensayo clínico de fase III que permita investigar de manera más precisa tanto la eficacia como la seguridad de aducanumab. Aducanumab es pues, la alternativa monoclonal más real para la EA.

Ana José Moreno Ortega
Instituto Teófilo Hernando

El antioxidante MitoQ tiene efecto protector in vivo en la lesión renal por isquemia-reperfusión actuando a nivel mitocondrial

Las disfunciones mitocondriales y el consecuente estrés oxidativo están asociadas con diversas enfermedades tales como, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas, cardíacas y renales. Además, se conoce que la lesión por isquemia-reperfusión (IR) resulta en daños oxidativos a nivel celular y tisular debido a estos cambios mitocondriales.

El riñón es vulnerable a procesos de IR en situaciones tales como la hipotensión, sepsis y procedimientos quirúrgicos como la nefrectomía y trasplante renal. Durante la isquemia renal, la privación de oxígeno da lugar a la depleción de ATP y a la inhibición de la fosforilación oxidativa. La respuesta renal consistirá en la activación de las rutas metabólicas correspondientes al metabolismo anaeróbico. Tras la depleción de ATP se producirá mayor absorción de calcio, que puede inducir la apertura del poro de transición mitocondrial (MPT) y por consiguiente la muerte celular. Por lo tanto, el daño oxidativo mitocondrial es un factor importante en la lesión por IR renal.

Durante la reperfusión hay un aumento brusco en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales producen daño oxidativo. Debido a esto, se ha buscado un antioxidante ideal para combatir su efecto, sin embargo, los antioxidantes convencionales no han resultado clínicamente eficaces.

El grupo de investigación dirigido por el profesor Michael P. Murphy (University of Cambridge), se dedica a estudiar el efecto de los antioxidantes que actúan como dianas mitocondriales con el fin de proteger este orgánulo del daño oxidativo. En el trabajo titulado "Protection against renal ischemia-reperfusion injury in vivo by the mitochondria targeted antioxidant MitoQ" publicado por este grupo en la revista *Biology Redox* en abril de 2015, se evaluó el posible efecto protector in vivo de la molécula MitoQ en la lesión por IR renal. El MitoQ es un derivado de la ubiquinona y tiene la capacidad de ser capturado rápidamente por las mitocondrias cuando se encuentra conjugado con cationes lipófilos tales como trifenil fosfonio

Destruir el péptido A β con el monoclonal aducanumab: ¿eficaz en el alzheimer?

El problema de la mitocondria es su inaccesibilidad a los fármacos, escondida allá en el citoplasma. El mitoQ podría llegar y proteger el riñón

(TPP). El MitoQ se reduce al antioxidante activo ubiquinol a través del complejo II de la cadena respiratoria. Cuando este compuesto actúa como antioxidante, se oxida a ubiquinona pudiendo nuevamente reducirse por el complejo II, restaurando su eficacia antioxidante. Es decir, la ventaja de esta molécula es su efecto acumulativo sobre las mitocondrias.

En el citado estudio los ratones fueron sometidos a 45 minutos de isquemia renal bilateral por clips vasculares previa administración 15 minutos antes de MitoQ 4 mg/kg o decylTPP (control) por vía intravenosa. Los animales fueron divididos en grupos: sin reperfusión, isquemia seguida de reperfusión durante 60 min o isquemia seguida de reperfusión durante 24 horas. Los análisis fueron realizados tras la reperfusión del órgano.

El MitoQ redujo significativamente los niveles de creatinina (marcador de la función renal) medidos 24 horas después de la reperfusión, mientras que en el grupo de control no se observó este efecto, lo cual sugiere un efecto protector. Este antioxidante también redujo el daño oxidativo mitocondrial observable mediante la medición de proteínas de carbónilo, que son marcadoras de estrés oxidativo. Los resultados también indican una reducción significativa en el daño oxidativo al ADN mitocondrial 24 horas tras la reperfusión renal.

Los resultados de este estudio sugieren que MitoQ tiene potencial para mejorar la disfunción renal causada por IR. El posible efecto protector de MitoQ también se ha estudiado en la lesión por isquemia-reperfusión cardiaca y en enfermedades neurodegenerativas obteniendo resultados prometedores in vitro. Sin embargo, se necesita más investigaciones sobre el posible uso clínico de esta molécula.

João Diego de Agostini Losano
Universidade de São Paulo
Instituto Teófilo Hernando

La importancia de la forma galénica en la fase temprana de desarrollo de fármacos

Las preparaciones extemporáneas de fármacos son medicamentos destinados a un único paciente, que son preparados por un farmacéuti-

co o bajo su dirección, que cumplimentan expresamente una prescripción médica concreta.

Hoy en día, los preparados extemporáneos tienen especial importancia en pediatría, ya que permiten ajustar la dosis cuando no hay presentaciones disponibles adecuadas, o en dermatología para el tratamiento de enfermedades para las cuales, o bien no existen productos comercializados, o no están disponibles en la concentración terapéutica deseada. En general, son de ayuda para individualizar el tratamiento conforme a las necesidades específicas del paciente.

Los tipos de formulaciones extemporáneas más utilizadas se han restringido a preparaciones sencillas como soluciones, suspensiones y cápsulas. Sin embargo, nuevas formas farmacéuticas, como comprimidos matriciales o cápsulas osmóticas, ofrecen nuevas posibilidades, tanto en la práctica médica diaria como en el proceso de desarrollo de un medicamento.

En el desarrollo de fármacos, la utilización de formulaciones extemporáneas de liberación controlada permite mejorar los parámetros farmacocinéticos, es decir, ofrece la posibilidad de reducir la posología, permitiendo mejorar la adherencia al tratamiento, minimizar la cantidad de principio activo administrado, disminuir los efectos adversos y los costes de producción.

Thombre y col. han descrito en un artículo reciente cómo moléculas en estudio por Pfizer han sido capaces de mejorar sus parámetros farmacocinéticos al sustituir la fórmula galénica de cápsulas en polvo a comprimidos matriciales de liberación sostenida, o cómo se reducen los efectos adversos de un fármaco en desarrollo al emplear cápsulas osmóticas.

Raquel López Arribas
Instituto Teófilo Hernando

Nuevo fármaco antimalárico inhibidor de la síntesis de proteínas

La malaria o paludismo es una enfermedad producida por parásitos del género Plasmodium. Los vectores de esta enfermedad son diversas especies del mosquito del género

Anopheles. La principal forma de contagio se produce por la picadura de mosquitos infectados.

El mosquito es portador de los esporozoítos del Plasmodium en sus glándulas salivares. Tras la picadura, los esporozoítos migran al hígado por el torrente sanguíneo, donde se multiplican. Allí se transforman en merozoítos, que saldrán de nuevo al torrente sanguíneo, infectando así a los eritrocitos. Dentro de los glóbulos rojos siguen multiplicándose, lo que producirá en última instancia la ruptura de las células sanguíneas.

La malaria ha causado gran cantidad de defunciones desde su descubrimiento; en los últimos 25 años ha mostrado un notable incremento en su incidencia y mortalidad debido a la reemergencia relacionada con la resistencia a los medicamentos antipalúdicos y a los insecticidas, siendo este uno de los problemas más importantes en el control de la enfermedad actualmente.

Los expertos insisten en la necesidad de encontrar fármacos con nuevos mecanismos de acción para ampliar el alcance del tratamiento y superar la resistencia que los parásitos están desarrollando. En el mes de junio de este año fue publicado un artículo en la revista Nature en el que se describe el descubrimiento de un nuevo fármaco, denominado DDD107498. Este compuesto actúa de manera diferente al resto de fármacos actualmente presentes en el mercado, lo que le proporcionaría una gran capacidad de superar las resistencias a los medicamentos actuales. DDD107498 bloquea la síntesis de proteínas del parásito. La diana molecular de este nuevo fármaco es el factor de elongación involucrado en la traducción proteica 2 (eEF2). Este factor media la translocación del ribosoma a lo largo del ARN mensajero, de manera que su inhibición impide la traducción de la proteína.

La síntesis proteica es esencial para el desarrollo del parásito en diversas fases de su ciclo de vida. Por ello, esta nueva molécula sería efectiva en diferentes fases de la enfermedad, evitando su reproducción en el interior del hospedador, así como la transmisión a un nuevo hospedador.

DDD107498 ha presentado propiedades adecuadas para un fármaco, como son una bue-

na estabilidad metabólica, buena solubilidad en diferentes medios y una baja unión a proteínas, así como excelentes propiedades farmacocinéticas, entre las que se incluyen una buena biodisponibilidad oral y una larga vida media en plasma. Estas últimas, características importantes para un tratamiento efectivo en una sola dosis y una buena quimioprotección.

Se estima que este nuevo fármaco entrará en ensayos clínicos en humanos próximamente y representa una perspectiva prometedora para el desarrollo de nuevos agentes antimaláricos.

Carmen Pérez de Nanclares
Instituto Teófilo Hernando

Alteraciones en el proceso de autofagia y su relación con enfermedades neurodegenerativas

Las alteraciones en el plegamiento y agregación de proteínas intra-citoplasmáticas son una característica patológica común en varias enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), distintas tauopatías, enfermedad de Parkinson (EP) o enfermedad de Huntington (EH) y por lo tanto se engloban en un concepto llamado "proteino-patías".

La autofagia, es un proceso de degradación intracelular involucrado en la digestión y reciclado de nutrientes y es esencial para la supervivencia celular en procesos en los que existen falta de nutrientes con el fin de conseguir energía. Por otro lado, es el mecanismo más importante implicado en la degradación intracelular de organelas así como de agregados proteicos.

En cuanto a su relación con las enfermedades neurodegenerativas, se han observado alteraciones de varios marcadores relacionados con la autofagia en cerebros post-mortem de distintas patologías. Sin embargo, el mecanismo molecular sigue sin estar dilucidado y por lo tanto, sigue sin estar claro si se trata de una causa o de una consecuencia de la enfermedad. Resumiremos algunos de los procesos alterados descritos en cada enfermedad.

Son numerosas las alteraciones descritas para

Ideas nuevas es lo que necesitan las enfermedades neurodegenerativas: ahora se habla de la autofagia

La inflamación esta por todas partes, incluido el Alzheimer: la microglía como diana terapéutica abre nuevos caminos

cada enfermedad. Por ejemplo, se han descrito mutaciones en genes del core de la autofagia, como es el caso de ATG7, que da lugar a un inicio precoz de la EH. Otras de las alteraciones descritas corresponden por ejemplo a la proteína Beclina-1, implicada en la primera etapa de la formación de autofagosomas. En PD, se ha observado alteraciones en esta proteína, dando lugar a inhibición de la autofagia, y por tanto mayores acúmulos de la proteína α -sinucleína. Otro de los procesos importantes para la autofagia es el tráfico de membranas. En este aspecto, por ejemplo se han observado valores anómalos de la proteína PICALM (Proteína que une fosfaditilinositol asociada a clatrina) en los pacientes de EA y se encuentra estrechamente relacionado con la acumulación de Tau. Así mismo, mutaciones en proteínas pequeñas RAB GTPasas, como la RAB7, se ha visto que altera la autofagia causando así la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 2. De la misma manera, se han descrito mutaciones en genes que codifican para Alsina (ALS2) en la enfermedad de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La Alsina es un activador de RAB5, implicado en la aclaración de agregados proteicos vía autofagia. Las alteraciones en el tráfico de membranas se han relacionado también con las demencias frontotemporales (DFT) y la EP. Igualmente, existen defectos en los lisosomas que se han relacionado con enfermedades como Nieman-Pick Gaucher, EP, o EA, debido a alteraciones en la permeabilidad lisosomal (como Niemann-Pick), bien sea por alteraciones en la enzima glucocerebrosidasa que da lugar a defectos en la autofagia (Gaucher y PD); o aumento del pH lisosomal debido a mutaciones en Presenilina1 (EA). Por último destacar también las alteraciones en los receptores involucrados en la autofagia, como p62, relacionados con la EH, ALS o enfermedad de Paget.

Debido a las numerosas alteraciones de la autofagia descritas en diversas enfermedades neurodegenerativas, en los últimos años ha cobrado interés la modulación farmacológica de este proceso, con el fin de disminuir agregados proteicos y por lo tanto la muerte celular. En ese sentido, la Rapamicina, primer fármaco activador de la autofagia descrito o sus análogos rapalogos y temsirolimus, o rilmenidina, litio, calpastatina, y/o trehalosa, que también inducen autofagia, se han utiliza-

do en distintos modelos animales de EH, EA, tauopatías, ALS y PD, mostrando resultados positivos.

A modo de resumen, existe numerosa bibliografía apoyando que la autofagia está comprometida en distintas enfermedades neurodegenerativas y datos preclínicos que muestran que su inducción podría ser una estrategia terapéutica válida. Por lo tanto, el conocimiento de las bases fisiológicas de la autofagia en distintas patologías podrá dar lugar al desarrollo de nuevos compuestos así como al descubrimiento de nuevos biomarcadores.

Izaskun Buendia Abaitua
Instituto Teófilo Hernando

El papel de la inflamación en la enfermedad de Alzheimer

“Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease” es una interesante y muy recomendable revisión publicada en Nature hace apenas unos días por Frank Heppner, Richard Ransohoff y Burkhard Becher, a lo largo de la cual podemos disfrutar de un repaso acerca del conocimiento actual del papel que juega la inflamación en la enfermedad de Alzheimer (EA). Las últimas dos décadas de investigación sobre la patogenia del Alzheimer se ha centrado mayormente en la hipótesis amiloidea apoyada por diversas evidencias tales como (i) individuos con síndrome de Down (que presentan una tercera copia del cromosoma 21, donde se expresa el péptido precursor del beta-amiloide –APP-) desarrollen signos de la enfermedad en etapas tempranas o (ii) que mutaciones en APP se hayan encontrado en familias con historia de EA temprana. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la activación del sistema inmune juega un papel relevante en la EA, apartando la clásica concepción de la inflamación como mera consecuencia de los depósitos de A β y abriendo paso a la nueva idea de que la activación del sistema inmune acontece en estadios tempranos, acompañando y contribuyendo a la cascada patogénica. Los mecanismos neuroinflamatorios asociados a la EA son complejos e incluyen tanto a la microglía como astrocitos o células del linaje mielóide residentes. Gran parte de la investigación se ha centrado en

la microglía ya que su respuesta está íntimamente asociada a los cambios tisulares que acontecen durante la enfermedad. Algunos apuntes que cabe citar en esta línea es que el A β interacciona con receptores específicos de la microglía (tales como CD36 o los TLRs) produciendo la liberación de citoquinas como son IL-12 o IL-23. Así mismo, existen variantes de genes que codifican para receptores inmunes tales como TREM2 o CD33 que se asocian con una mayor predisposición al Alzheimer. En base al conocimiento actual de la respuesta inmune se plantea su modulación encaminada a la neuroprotección. Algunas dianas destacables que se están estudiando en la actualidad son la inhibición IL-12 e IL-23 ya que ambas citoquinas que se encuentran aumentadas en pacientes con EA o la regulación a la baja de CD33 ya que inhibe la fagocitosis del A β . También se estudia la regulación de TREM2 aunque no está claro si resultará beneficiosa su regulación al alza o a la baja. En cualquier caso, otras numerosas estrategias terapéuticas se están estudiando en el área de la inflamación. Cabe destacar que la respuesta inmune en la EA es tremendamente compleja, y se recomienda dar lectura a la revisión para profundizar en la misma. Con todo ello se describe un complejo panorama donde el sistema inmune parece que proporcionará rutas más novedosas y realísticas para el diagnóstico y tratamiento de la EA.

Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando

Avances en tratamiento el cáncer con DCA para recuperar la función mitocondrial.

La mitocondria no es simplemente una fuente de energía para la célula sino que también mantiene una función reguladora sobre los radicales libres, el calcio celular y el proceso de apoptosis. Actuando como un sensor de estrés celular, puede liberar factores de apoptosis como el citocromo C, activar caspasas e inducir la formación del apoptosoma para programar la muerte celular. Por lo tanto, un buen control de la apoptosis celular requiere el correcto funcionamiento de la mitocondria, pudiendo verse regulado a la baja en condicio-

nes de mitocondrias disfuncionales y promover así el desarrollo del cáncer. Los defectos en las vías reguladoras tanto del crecimiento como de la apoptosis celular, contribuyen a los procesos carcinogénicos y a la progresión metastásica de los tumores.

Las células cancerígenas presentan una serie de alteraciones que les proporcionan ventajas para su desarrollo descontrolado, conocidas como “efecto Warburg” en honor al fisiólogo alemán Otto Heinrich Warburg. Entre estas alteraciones destaca una mayor síntesis de ácidos grasos, un mayor metabolismo de glutamina y la dependencia de la glucólisis aeróbica para cubrir sus necesidades energéticas. Mientras que las células normales obtienen energía principalmente mediante la oxidación del piruvato a través del ciclo de los ácidos tricarbónicos (cTCA) en la mitocondria, en las células cancerígenas la marcada glucólisis aeróbica descrita desvía el metabolismo normal de la glucosa hacia la formación de lactato en el citosol (proceso con menor eficiencia energética). Esta alteración metabólica resulta en una disminución de la fosforilación oxidativa, alterando la funcionalidad mitocondrial y dificultando la apoptosis, lo que la sitúa como una potencial diana para el tratamiento del cáncer.

En esta dirección se trabaja actualmente con el fármaco dicloroacetato (DCA). Se trata de una molécula barata que se ha utilizado durante más de 40 años y su efecto va dirigido a restaurar la función mitocondrial mediante el bloqueo de la enzima piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK). De esta manera previene la inactivación de la enzima piruvato deshidrogenasa, e induce la completa oxidación de la glucosa vía cTCA al permitir el paso de piruvato a acetil-coA. Al restaurar la función de la fosforilación oxidativa, induce la producción de radicales libres y la muerte celular demostrando su efectividad en cánceres como el de pulmón, mama, próstata, o en el glioblastoma. También se ha demostrado la capacidad del DCA para sensibilizar las células cancerígenas, lo que puede ser utilizado para mejorar las terapias actuales. Este fenómeno ha sido atribuido a la modulación que produce en el microambiente de las células tumorales como la reprogramación del metabolismo de la glucosa, el cambio en los valores de pH o la producción de radicales libres. El efecto sinérgico

Restaurar la función mitocondrial con dicloroacetato: nueva estrategia para tratar el cáncer

citotóxico del DCA se ha demostrado al asociarlo con fármacos como el cisplatino, tamoxifeno, capecitabina o 5-fluorouracilo. En la actualidad, se encuentran activos varios ensayos clínicos para evaluar su toxicidad y dosificación. Algunos estudios muestran su eficacia en la supresión de la angiogénesis y la inducción de apoptosis tanto in vitro como in vivo pero, pese a ser activo a concentraciones micromolares para inhibir la PDK, se necesitan dosis mayores para ejercer el efecto antitumoral. Para disminuir la dosis utilizada, se plantean estrategias como introducir transportadores de DCA en las células cancerígenas o el desarrollo de análogos de DCA dirigidos específicamente a las células tumorales. Uno de estos análogos es el Mito-DCA que se acumula específicamente en la mitocondria y muestra una buena potencia contra el cáncer de próstata a concentraciones micromolares. Los nuevos cocimientos sobre el mecanismo de acción del DCA marcan el futuro de la investigación en clínica hacia el uso de derivados solos o asociados a otros fármacos anticancerígenos para lograr un tratamiento del cáncer más eficaz.

Iago Méndez López
Instituto Teófilo Hernando

Ellos nos lo agradecerán

Un biosimilar es un fármaco de origen biotecnológico producido según la normativa establecida por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) en cuanto a calidad, eficacia y seguridad y que ha demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia, una vez que su patente ha finalizado. Su nombre, apariencia y acondicionamiento deben estar diferenciados de los del fármaco original. A diferencia de los medicamentos obtenidos mediante síntesis química, los fármacos biotecnológicos se caracterizan por su alto peso molecular y por una mayor complejidad estructural, la cual es altamente sensible a alteraciones durante el proceso de fabricación. Las empresas productoras de fármacos biosimilares (FB) no tienen acceso ni al clon, ni a su banco de células original, ni a los procesos de fermentación y de purificación originales ni al principio activo que contiene el medicamento: solo tienen acceso al producto original comercializado.

La EMA, la Junta de Evaluación de Medicamentos de los Países Bajos (CBG-MEB, por sus siglas en

inglés), el Instituto Paul Ehrlich de Alemania (PEI, por sus siglas en inglés) y la Autoridad de Medicamentos y Salud de Dinamarca (DHMA, por sus siglas en inglés) han consensuado que un FB debe desarrollarse sobre la base de un enfoque gradual para demostrar su biosimilitud con el fármaco de referencia, lo que implica una amplia caracterización estructural y funcional de los productos biosimilares y de referencia, los estudios con animales, los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos en humanos, los datos clínicos de inmunogenicidad y los estudios clínicos de seguridad y eficacia. Sin embargo, ¿son los estudios con animales realmente necesarios en este proceso?

Tras la lectura y el análisis de dos trabajos de revisión centrados en esta temática y publicados por León A.G.J.M. van Aerts y colaboradores en 2014 en la revista *mAbs* y por Peter J.K. van Meer y colaboradores en 2015 en la revista *Drug Discovery Today*, podemos destacar en primer lugar que, aunque las directrices de la Unión Europea establecen la realización de estudios con animales para determinar la biosimilitud entre el medicamento de referencia y el compuesto candidato a ser su FB, las propiedades funcionales de este pueden ser probadas y comparadas in vitro y que estos ensayos son generalmente más sensibles que los estudios con animales. Además, la utilización de estos, en muchos casos, no identifica las diferencias clínica o toxicológicamente relevantes a pesar de las desemejanzas en la calidad, y cuando se detectan, estas no se consideran relevantes. En cuanto a los estudios farmacocinéticos, podemos extraer de los trabajos anteriormente citados que los resultados obtenidos de los humanos en los ensayos clínicos aportan una mayor información que los conseguidos en los ensayos preclínicos y, por tanto, estos datos pueden sustituir a los logrados con los animales.

Considerando las premisas expuestas con anterioridad, podemos aventurarnos a concluir que para el desarrollo de un FB desde un enfoque gradual, como citamos previamente, puede no ser necesaria la realización de estudios con animales puesto que carecen de la sensibilidad adecuada para confirmar la biosimilitud entre el compuesto candidato y el medicamento de referencia, debido posiblemente a la inherente variabilidad de los diferentes modelos animales.

Juan Alberto Arranz
Instituto Teófilo Hernando

Tratando el cerebro y la periferia: hacia un enfoque holístico de la depresión unipolar

La depresión unipolar se ha convertido en un importante problema de salud debido a que afecta aproximadamente a 3 de cada 100 personas en países occidentales, a lo cual ha de añadirse el hecho de que la variedad de tratamientos disponibles es limitada. La remisión total del trastorno solo se da en la mitad de los pacientes tratados con terapia antidepresiva, habiendo una cantidad variable de pacientes con una respuesta parcial al tratamiento.

La hipótesis clásica acerca de la patogenia de esta enfermedad es la teoría monoaminérgica. Hoy en día se postula que la depresión unipolar es la consecuencia de alteraciones funcionales en múltiples órganos, las cuales dan lugar a síntomas somáticos y psicológicos. Se sabe que existe una asociación profunda entre el sistema inmune y el sistema nervioso central: un verdadero eje neuroinmune.

En este eje, podemos distinguir entre señales depresivas y antidepresivas. Por lo general las señales depresivas que envía la periferia son consecuencia de fenómenos inflamatorios o daño tisular (enfermedad inflamatoria intestinal, daño hepático, infarto de miocardio), de disbiosis intestinal o de estrés psicosocial (curso con activación de monocitos). A continuación se mencionan algunos ejemplos que ponen de relieve lo expuesto:

- El estrés psicosocial crónico es un factor de riesgo presente en enfermedades mentales como la depresión, pero también en alteraciones periféricas como la disfunción intestinal. Algunos tratamientos encaminados a restablecer la bacteriostasis intestinal como el consumo crónico de *Lactobacillus rhamnosus* tienen el efecto adicional de mejorar la ansiedad causada por el estrés. Esto se debe a la capacidad de este bacilo para modificar la expresión del receptor de GABA a nivel encefálico. Parece ser que es el nervio vago el enlace entre la bacteria y el cerebro, pero se desconoce el mecanismo subyacente.
- En ratones con ablación del receptor CCR2 (que actúa como sensor de quimiocinas), los monocitos Ly6C⁺ son incapaces de in-

filtrar el cerebro. A estos ratones se les puede someter a estrés y evaluar su respuesta. Con respecto al control, aquellos que carecen del citado receptor presentan menor ansiedad. Por lo tanto, aquellos fármacos que dificulten este proceso de migración podrían ser antidepresivos útiles.

Entre las señales antidepresivas cabe destacar el efecto del ejercicio sobre la ruta metabólica de la kynurenina. La kynurenina es una molécula capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, producir radicales libres y convertirse en ácido quinolínico, un agonista del receptor de NMDA. Es así como produce neurodegeneración y apoptosis. Se cree que a este efecto se debe la asociación entre niveles elevados de kynurenina plasmática y depresión. Se sabe además que la síntesis de kynurenina aumenta debido al estrés psicológico.

El ejercicio físico incrementa la expresión del enzima kynurenina aminotransferasa (KAT) muscular a través de la vía del receptor PGC-1-alfa-1. De esta forma se reducen los niveles de kynurenina plasmática y se consigue mejorar los síntomas psicológicos característicos de la depresión unipolar. Si fuera posible activar esta vía farmacológicamente, estaríamos ante un tratamiento antidepresivo que emulase los beneficios psicológicos del ejercicio físico, superando además el inconveniente de la falta de volición de los pacientes depresivos.

Los nuevos avances en la patogenia de la depresión unipolar apuntan hacia un cambio de paradigma: la depresión unipolar como una enfermedad mental causada por un cúmulo de alteraciones sistémicas.

Esta nueva forma de entender la depresión nos brinda la oportunidad de desarrollar nuevos fármacos antidepresivos que no precisen atravesar la barrera hematoencefálica para ejercer su efecto. Además, tratar las causas subyacentes a la enfermedad quizás sea la llave para solucionar el problema de la refractariedad al tratamiento clásico.

Sin embargo, aún no se conocen en profundidad la mayoría de las vías que, desde la periferia, modulan el comportamiento humano. Además, existe cierta controversia alrededor

Si, si; la depresión afecta también al sistema nervioso periférico; aquí se explican nuevos conceptos patogénicos y terapéuticos

del verdadero papel del sistema inmune en la regulación del comportamiento. Algunos estudios apuntan a una asociación entre depresión y adhesión al tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados, lo cual es contrario a lo que la hipótesis inflamatoria de la depresión propone. La inmunología es una disciplina reciente, por lo que estas contradicciones son comunes.

Además, hemos de ser cuidadosos a la hora de establecer relaciones causales allí donde aparece la correlación. Con el auge de la estadística y el análisis masivo de datos, es fácil caer en la tentación de ver causalidad donde solo hay casualidad. En el caso de la ingesta de *Lactobacillus rhamnosus* sería conveniente aportar más pruebas que iluminen el proceso que va desde la colonización intestinal a la regulación del receptor de GABA.

Es necesario ahondar en la patogenia de la depresión, en sus causas, pero desde un punto de vista holístico. Solo así conseguiremos llegar a aquellas personas que hoy por hoy, se encuentran solas y desamparadas ante la depresión unipolar.

Santiago García Martín
Instituto Teófilo Hernando

Avance en la terapia de la dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una condición inflamatoria de la piel mediada por linfocitos T helper 2 (TH2). El 20% de los pacientes presenta una forma moderada-grave de la enfermedad, para la que actualmente no existe un tratamiento sistémico.

Hallazgos previos en modelos de ratón evidenciaron que la interleucina-4 (IL-4) e IL-13 tenían un papel principal en las respuestas alérgicas mediadas por TH2 (1), lo que probablemente despertó el interés en el desarrollo de anticuerpos contra los receptores de estas citocinas.

El dupilumab (Regeneron and Sanofi), un anticuerpo monoclonal que se une a una subunidad de los receptores de IL-4 e IL-13, tiene el potencial para convertirse en la primera terapia sistémica para dermatitis atópica aprobada por la FDA, tal y como sugieren ensayos clínicos de fase I y fase II (2-4).

Se realizaron tres ensayos con dupilumab en monoterapia y uno en combinación con glucocorticoides tópicos, en los que se incluyeron pacientes con dermatitis atópica moderada-grave y dermatitis urticariante en el 40-50% del cuerpo (3). Son los siguientes:

1. Ensayos de 4 semanas en monoterapia: dupilumab mejoró los índices clínicos.
2. Ensayo de 12 semanas en monoterapia: en comparación con el placebo, en el brazo tratado con dupilumab se observó un mayor número de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ del Eczema Area and Severity Index (EASI) (85% vs. 35%), mayor aclaramiento de las lesiones en la piel (40% vs. 7%) y disminución del prurito (55.7% vs. 15.1%).
3. Ensayo en combinación con glucocorticoides: todos los pacientes tratados con dupilumab consiguieron una reducción $\geq 50\%$ en su EASI, mientras que solo la mitad de aquellos tratados con placebo lo lograron. Además, los pacientes tratados con dupilumab tomaron menos de la mitad de los glucocorticoides usados por los pacientes tratados con placebo.

El destacable descenso del prurito con dupilumab sugiere que los principales desencadenantes del mismo sean la IL-4 e IL-13. Todavía faltan datos de seguridad a largo plazo, pero a la vista de los buenos resultados de eficacia, ahora en ensayos de fase III, el dupilumab podría convertirse en la futura terapia para el tratamiento de esta enfermedad.

Teresa Cabaleiro
Instituto Teófilo Hernando

Referencias

1. Liang HE, Reinhardt RL, Bando JK, Sullivan BM, Ho IC, Locksley RM. Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity. *Nat Immunol* 2011; 13 (1): 58-66.
2. Cully M. Trial watch: atopic dermatitis therapy breakthrough on the horizon? *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13 (9): 645.
3. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014; 371 (2): 130-9.
4. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013; 368 (26): 2455-66.

Proyecto eMERGE: ¿existe la ciencia ficción?

La predicción de la respuesta terapéutica basada en la genética de un individuo es el objetivo de una disciplina en pleno auge de desarrollo conocida como farmacogenética. La base científica de la farmacogenética es que las variantes genéticas pueden ser una de las razones por las que unos pacientes responden mejor a un determinado fármaco y otros no, o en su defecto, desarrollan reacciones adversas graves a consecuencia del tratamiento.

Actualmente la secuenciación masiva de alto rendimiento (Next-Generation Sequencing o NGS) es una herramienta de gran utilidad para analizar la posible asociación entre respuesta terapéutica y variaciones genéticas tanto comunes como raras. Para caracterizar un completo espectro de variaciones en poblaciones humanas y evaluar como esas diferencias están ligadas a la respuesta a un determinado fármaco, una red de científicos (the Pharmacogenetics Research Network o PGRN) han desarrollado un panel de secuenciación masiva llamado PGRNseq. Este panel permite secuenciar tanto regiones codificantes como aquellas importantes en la regulación génica. El panel incluye 84 genes relacionados con dianas terapéuticas, transporte de fármacos y su metabolismo, genes asociados con fármacos comúnmente prescritos como la warfarina, clopidogrel y estatinas, así como, otros que son interés de estudio (Tabla 1).

El panel PGRNseq está siendo actualmente utilizado para llevar a cabo un proyecto llamado eMERGE (Electronic Medical Records and Genomics), que pretende generar datos de secuenciación masiva relacionados con la respuesta terapéutica en más de 9.000 pacientes. En este proyecto participan 9 centros ligados a diferentes universidades en Estados Unidos (Vanderbilt University, Northwestern University, Mount Sinai School of Medicine, the Mayo Clinic, the Marshfield Clinic, the Group Health Cooperative with University of Washington, Geisinger Health System, Children's Hospital of Philadelphia, the Cincinnati Children's Medical Center, Boston Children's Hospital). Cada centro debe proporcionar, además de muestras de pacientes y sus datos genotípicos, un registro electrónico con los datos fenotípicos de cada paciente. Toda esta información será

volcada a una plataforma informática común llamada SPHINX (<https://www.emergesphinx.org>) que estará disponible para todos los centros participantes. En la última actualización realizada en febrero de 2015 el número de muestras registradas en la plataforma fue de 5.639.

El centro que coordina el proyecto eMERGE es la universidad de Vanderbilt, siendo los objetivos principales de dicho proyecto: 1) investigar si la información genética puede ser utilizada para predecir la respuesta terapéutica; y 2) incorporar esa información en las historias clínicas electrónicas de cada paciente. Sólo se incorporará aquella información farmacogenética que sea validada como útil para el tratamiento de un paciente. El resto de información generada por el proyecto estará disponible en una base de datos centralizada. Por ejemplo, las variantes génicas en el gen CYP2C19 que predicen la respuesta a clopidogrel o en los genes VKORC1 y CYP2C9 asociados a la respuesta a warfarina han sido incluidos en la historia clínica de 5 centros del proyecto eMERGE, ya que se considera clínicamente relevante tener acceso a esta información antes de la preinscripción de dichos anticoagulantes. Asimismo se ha implementado información acerca de los polimorfismos en el gen SLCO1B1 que parece estar relacionado con los efectos adversos a simvastatina.

Este proyecto eMERGE permitirá llevar a cabo numerosos estudios farmacogenéticos que pueden dar lugar al hallazgo de variantes raras que no se han descrito con anterioridad y que podrían tener una repercusión clínica desconocida hasta el momento. Por ejemplo, se ha descubierto una variante rara en el gen RYR1 que codifica un receptor de rianodina en el músculo esquelético. Este gen parece tener un papel relevante en la hipertermia maligna, que es un efecto adverso grave poco común que ocasiona fiebre y contracciones musculares intensas cuando la persona recibe anestesia general.

Todo ello estará encaminado a alertar al médico antes de la prescripción de un fármaco sobre las variantes genéticas que tiene cada paciente y que podrían condicionar la respuesta terapéutica. Esto podría evitar el desarrollo de reacciones adversas no deseadas a consecuencia del tratamiento, que es lo que

actualmente conocemos como medicina personalizada. Gracias a este tipo de proyectos multicéntricos y a gran escala parece que la farmacogenética está un poquito más cerca de la realidad que de la ciencia ficción.

Rocío PRIETO-PÉREZ
Instituto Teófilo Hernando

Tabla 1. Genes incluidos en el panel PGRNseq.

Función	Tipo	GENES
Transportadores	Transportadores ABC (ATP-binding cassette)	<i>ABCA1, ABCB1, ABCB11, ABCC2, ABCG1, ABCG2</i>
	Familia de transportadores de solutos	<i>SLC15A2, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC22A6, SLC47A1, SLC47A2, SLC6A3, SLC6A4</i>
	Familia de transportadores de aniones orgánicos	<i>SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1</i>
Dianas terapéuticas	Enzimas	<i>ACE, DBH, PTGIS, PTGS1, VKORC1</i>
	Receptores	<i>ADRB1, ADRB2, DRD1, DRD2, EGFR, ESR1, HMGCR, HTR1A, HTR2A, VDR</i>
	Canales	<i>CACNA1C, CACNA1S, CACNB2, KCNH2, SCN5A</i>
Metabolismo	Citocromo P450	<i>CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2R1, CYP3A4, CYP3A5, POR, TBXAS1, CYP5A1</i>
	Otros	<i>ALOX5, CES1, CES2, COMT, DPYD, G6PD, MAOA, NAT2, POR, TPMT, UGT1A1, UGT1A4</i>
Otros	Otros	<i>AHR, APOA1, ARID5B, BDNF, CRHR1, FKBP5, GLCC11, GRK4, GRK5, HLA-B*5701, HLA-DQB3, HSD11B2, LDLR, NPPB, NPR1, NR3C1, NR3C2, NTRK2, PEAR1, RYR1, RYR2, TCL1A, ZNF423</i>

BIBLIOGRAFIA

Rasmussen-Torvik LJ, Stallings SC, Gordon AS, et al. Design and anticipated outcomes of the eMERGE-PGx project: a multicenter pilot for preemptive pharmacogenomics in electronic health record systems. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96 (4): 482-9.

Kullo IJ, Haddad R, Prows CA, et al. Return of results in the genomic medicine projects of the eMERGE network. *Front Genet.* 2014; 5: 50.

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

FARMAINDUSTRIA · LABORATORIOS ALMIRALL · AMGEN ·
BIOIBERICA · GRUPO FERRER · INNOVACIÓN IPSEN · MSD · LILLY ·
LABORATORIOS ROVI

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
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.	Nº CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA	TITULAR DE LA CUENTA		
DNI			

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

- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros Socio Joven (hasta 30 años) :.....20 Euros

Remitir a: Sociedad Española de Farmacología. C/ Girona nº 52, pral. 2ª. 08009 - Barcelona.
(socesfar@socesfar.com)



Comisión de Jóvenes Investigadores

Ana Cárdeno, Miguel Pérez-Aso, Javier Navarro-Zaragoza, Nuria Rivas, Mónica Comalada y Eduardo Oliver
jovenessef@gmail.com

El currículo ganador. Evolución de los baremos en convocatorias pre y postdoctorales I



Estimados socios y amigos,

Nos complace anunciaros que, desde el pasado 19 de Mayo, la Comisión de Jóvenes Investigadores cuenta con un integrante más. La Junta Directiva, en su última reunión, aceptó la solicitud de Azahara Rodríguez Luna para formar parte de esta comisión. Azahara es estudiante de Doctorado en el Departamento de Farmacología (Facultad de Farmacia) de la Universidad de Sevilla. Comenzó su aventura con la farmacología durante los dos últimos años de la licenciatura en Farmacia como alumna interna, y justo al terminar consiguió un contrato de investigación en el grupo de las Dras. Virginia Motilva y Elena Talero. Durante 2013-2014 estudió un Máster para poder acceder al programa de Doctorado en Farmacología. Actualmente continua su contrato y se encuentra en proceso de admisión de una plaza de Doctorado en la Universidad de Sevilla. El proyecto en el que Azahara está trabajando trata de estudiar compuestos aislados de micro-algas de los cuales se

intenta determinar su posible papel fotoprotector y antioxidante en queratinocitos humanos. Trabaja con modelos de piel y el objetivo es buscarle aplicación en la prevención del cáncer de piel no melanocítico. Desde la comisión queremos darle una calurosa bienvenida a Azahara y las gracias por unirse a este grupo de trabajo con tanta ilusión.

Como sabéis una parte muy importante de las actividades de la SEF la llevan a cabo distintas comisiones. La principal misión de éstas es potenciar y gestionar aspectos clave relacionados con la Farmacología. Por eso desde la Comisión de Jóvenes Investigadores y desde la Junta Directiva de la SEF os animamos encarecidamente a que participéis en ellas. Para ello sólo tenéis que presentar vuestra solicitud enviando un email a la dirección: [socesar@socesar.com](mailto:socesfar@socesar.com).

...LOS JÓVENES INVESTIGADORES OPINAN

Jóvenes
Investigadores
en Farmacología
Sociedad Española de Farmacología



Jóvenes investigadores, una voz cada vez más or- ganizada

Este mes cumplimos 5 años desde que en Julio de 2010, la junta directiva tomara la decisión de dar a los jóvenes el protagonismo que se merecen dentro de la SEF. Ese día, varios de los hasta hoy miembros de la comisión de jóvenes investigadores, decidimos embarcarnos en esta reconfortante aventura. Diseñar e implementar el qué, el cómo y el porqué de esta comisión fue nuestra tarea más temprana y a la que dedicamos nuestro tiempo e ilusión. Costó arrancar pero lo hicimos. Y lo hicimos con tres objetivos: asesorar/ orientar; fomentar la participación de los jóvenes dentro de la sociedad; y fomentar el intercambio de ideas a través del *networking* y la difusión de la ciencia. Para llevar a cabo tales objetivos hemos caminado por varias vías: el uso de las redes sociales (haciendo de la SEF una sociedad 2.0); la organización de talleres y seminarios dentro de los congresos anuales organizados por la SEF y que han sido pioneros y referencia nacional para otras sociedades científicas; los artículos informativos y de opinión en la revista trimestral; y la organización

de eventos sociales sobre todo durante la semana del congreso anual y que tanto han ayudado a establecer colaboraciones entre investigadores jóvenes dentro del panorama de la Farmacología española. Y está mal que lo digamos nosotros pero estamos convencidos de que lo hemos hecho bastante bien. Y lo hemos hecho bien gracias a la confianza depositada en nosotros, y gracias a la ilusión y el tesón por construir algo por y para los jóvenes, sentando precedente y sirviendo de espejo para otras sociedades. Lo hemos podido hacer bien porque la SEF, así como otras instituciones, han depositado no sólo su confianza, sino también han servido de mecenas. A todos, gracias de nuevo.

Cinco años dan para mucho, pero pasan rápido, y muchas cosas quedan en el tintero. Sea como fuere, cinco años es un buen momento para reflexionar sobre el pasado, el presente y el futuro. Desde la Comisión Jóvenes Investigadores hemos querido aprovechar esta sección para hacer un recorrido a través de distintas sociedades científicas dentro y

*Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre algún tema de interés general para jóvenes investigadores, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección jovenessef@gmail.com, o con el representante de tu comunidad:
Barcelona: Francesc Jiménez-Altayo [U. Autónoma de Barcelona]
Granada: José Garrido Mesa [Universidad de Granada]

Madrid: Úrsula Medina Moreno [U. Complutense de Madrid]
Málaga: José Julio Reyes de la Vega [Universidad de Málaga]
Murcia: Javier Navarro-Zaragoza [Universidad de Murcia]
Salamanca: Víctor Blanco Gozalo [Bio-inRen, U. de Salamanca]
Sevilla: Sergio Montserrat-de la Paz [CSIC-Universidad de Sevilla]
Valencia: Fermí Josep Montó [Universidad de Valencia]

fuera de nuestras fronteras, analizando el papel de los jóvenes en cada una de ellas, porque como nuestra profesión nos ha enseñado, todo gran proyecto necesita una revisión constante.

El abanico de sociedades científicas en nuestro país es muy amplio, y abarca desde sociedades literarias y artísticas hasta aquellas dedicadas a las ciencias más básicas, contando casi todas ellas con una sección dedicada a sus miembros más jóvenes. En este artículo hemos seleccionado tres agrupaciones de jóvenes integradas dentro de sociedades científicas, cada una de ellas representa un modelo diferente de organización, aunque las tres comparten áreas de conocimiento no muy dispares a la nuestra, y en las tres encontramos objetivos y puntos en común con nuestra comisión de **Jóvenes Investigadores en Farmacología**.

El **Grupo Especializado de Jóvenes Investigadores Químicos (JIQ)** se fundó en el año 2008 dentro de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ). El JIQ comenzó con aproximadamente 40 socios y en la actualidad agrupa a más de 300, siendo el tercer grupo más numeroso dentro de la RSEQ. Según sus estatutos los principales propósitos del JIQ son favorecer las colaboraciones entre socios, fomentar los actos de divulgación científica, promover las interacciones entre jóvenes químicos y empresas del sector además de intentar establecer contactos con otros Grupos Especializados cuyas áreas de interés se superpongan. Las condiciones para pertenecer a este grupo son ser socio de la RSEQ, solicitar el ingreso en el Grupo (la cuota anual actual para pertenecer al JIQ es de 5€) y

tener menos de 36 años, esta condición se extiende a todos los miembros de la Junta de Gobierno que está compuesta de Presidente, Vicepresidente, Secretario General, Tesorero y varios vocales. Esta asociación dispone de su propia página web donde se puede acceder a una gran variedad de contenido siempre dirigido a jóvenes químicos (<http://www.jiq-rseq.org/index.php/en/>).

El comité de Jóvenes Investigadores de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC), formado hace poco más de un año por cuatro jóvenes científicos, algunos de ellos muy cercanos a nuestra comisión, centra sus objetivos en dar visibilidad a los jóvenes investigadores de la SENC, canalizando sus iniciativas y organizando actividades dedicadas a ellos. Entre las acciones que promueven podemos encontrar un *Programa de mentoring* mediante el cual investigadores en fases más avanzadas de su carrera científica se ofrecen para explicar su experiencia y discutir todo tipo de consultas con jóvenes investigadores (solicitud de proyectos, búsqueda de trabajo, selección de personal para tu laboratorio...); organización de workshops de desarrollo profesional, con sesiones prácticas o la organización de simposios dirigidos por y para jóvenes. Además esta asociación representa un puente entre la SENC y otros grupos de científicos en el exterior como CERFA (Científicos Españoles en Alemania), CERU (Científicos Españoles en Reino Unido) o científicos retornados como CRE (Científicos Retornados a España), puesto que cuenta con miembros jóvenes en varias de esas asociaciones de reciente creación. Disponen de un espacio en página oficial de la SENC donde se

puede encontrar toda la información sobre este grupo de jóvenes que pese a no llevar mucho tiempo constituidos han conseguido grandes logros http://www.senc.es/es/comite_de_jovenes_0.

Aunque no se definen como una comisión, la Sociedad Española de Parasitología (SOCEPA) cuenta con un grupo dirigido por tres jóvenes doctores denominados **“Jóvenes Investigadores en Parasitología. Miembros de la Sociedad Española de Parasitología”**, a los cuales seguimos de cerca desde sus inicios y con los cuales hemos compartido experiencias y hemos debatido posibilidades desarrollo, gracias a la estrecha relación de sus promotores con algunos de nosotros. Entre sus mayores logros encontramos la creación de un blog (<http://jovenesinvestigadoresparasitologia.org/>) con el que pretenden fortalecer las redes entre los jóvenes investigadores en parasitología y cuya actividad no ha parado de crecer desde el año 2012. Además se encargan de organizar jornadas formativas englobadas dentro de los distintos congresos de la Sociedad y este año han organizado un seminario de orientación del joven doctor, con aires similares a los que desde Jóvenes SEF venimos organizando desde hace tres años. Algo que sin duda nos enorgullece y para lo que les deseamos todo el éxito posible.

Cabe destacar que haciendo un recorrido más extenso por estas y otras muchas agrupaciones de jóvenes de nuestro país nos encontramos con que casi todas ellas suman entre sus filas a algún investigador español que trabaja fuera de nuestras fronteras llegando a ser

mayoría en algunos casos. Esto es algo que hay que tener en cuenta si queremos aumentar la participación de jóvenes doctores, puesto que, hoy en día, la vasta mayoría de investigadores postdoctorales españoles se encuentran en el extranjero. Consideramos que es necesario dar pie a estos investigadores a que participen, y hacer atractivo que quieran mantener el enlace con la sociedad española, no sólo para intentar volver algún día, sino también para poder aportar esa experiencia que da el trabajo en el exterior, y por tanto, contribuyendo a la internacionalización de nuestras sociedades científicas.

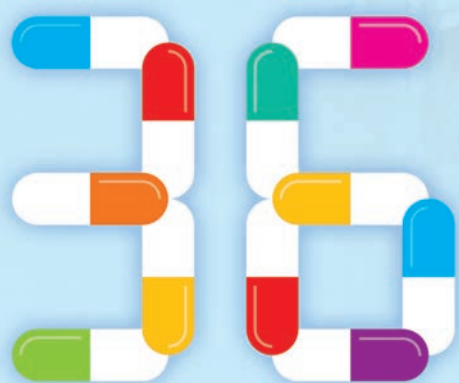
Pero no sólo a nivel nacional, nuestros jóvenes también se organizan en comisiones y/o asociaciones a nivel europeo destacando algunas asociaciones como **EORODOC** (The European Council of Doctoral Candidates and Junior researchers) (<http://eurodoc.net/workgroups/>), la **Marie Curie Alumni Association** (<https://www.mariecuriealumni.eu/>) o la **Young Academy of Europe** <http://www.yacadeuro.org/>. Estas organizaciones son increíblemente dinámicas ya que desarrollan multitud de actividades por todo el continente y hoy en día, son ampliamente conocidas por gran parte de los jóvenes científicos.

Sin duda, esta revisión nos deja un claro mensaje: hoy en día los jóvenes investigadores tienen una amplia experiencia científica con las aptitudes, actitudes y sobretodo la motivación e ilusión para llevar a cabo los distintos retos que se les presenten. Por tanto, hagamos uso de nuestros jóvenes investigadores, porque son jóvenes pero sobradamente

preparados para llevar a cabo estos. Estos jóvenes investigadores son el futuro de las actuales sociedades científicas y de la ciencia en España, y su aportación/colaboración a las sociedades ya establecidas inyecta una buena dosis de innovación y renovación. Ceder espacio y dar pie a esa ilusión tan sólo depende de los que ahora ocupan esos huecos de responsabilidad. No dejemos que el espíritu joven desaparezca de nuestra sociedad.

Con este mensaje final, no queremos dejar pasar la oportunidad para alentaros a todos a participar en esta comisión. Seguro que con vuestra ilusión y esfuerzo conseguiremos mejores y mayores retos por y para los **Jóvenes Investigadores en Farmacología**.

Ana Cárdeno, Miguel Pérez-Aso, Javier Navarro-Zaragoza, Nuria Rivas, Mónica Comalada y Eduardo Oliver



CONGRESO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Programa científico **preliminar**

ÍNDICE

Bienvenida.....	3
Junta directiva, ponentes y comités.....	5
Información general.....	10
Esquema de programa.....	12
Miércoles 16 de septiembre de 2015.....	13
Jueves 17 de septiembre de 2015.....	15
Viernes 18 de septiembre de 2015.....	18
Patrocinadores.....	20



BIENVENIDA

Bienvenida

Estimados socios y compañeros,

En nombre del Comité Organizador, tenemos el gusto de invitarte a participar en el 36 Congreso de la SEF que tendrá lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, del 16 al 18 de septiembre de 2015. Este Congreso lo organiza el Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia con el gran apoyo de la industria farmacéutica y otras instituciones interesadas en el campo de la Farmacología.

En esta reunión pretendemos que surjan un abanico de oportunidades para el encuentro y la discusión que promueva el intercambio de ideas, experiencias y genere nuevas colaboraciones en la investigación, la docencia y la transferencia del conocimiento al sector productivo en el ámbito de la Farmacología, abriendo así nuevas perspectivas de futuro. Somos conscientes de la situación económica de la investigación en nuestro país, por ello, hemos apostado por darle a este Congreso una dimensión internacional.

Hemos diseñado un programa incluyendo temas muy diversos que abarcan un amplio espectro de intereses dentro de nuestros ámbitos de investigación y actividad profesional. Además de 5 conferencias plenarias, impartidas por científicos de prestigio internacional, se celebrarán 8 sesiones dedicadas a temas como los nuevos avances en el microbioma, nuevas dianas terapéuticas en patologías dérmicas, los progresos realizados en el campo de los receptores cannabinoides o las perspectivas terapéuticas de los heterómeros de receptores en neuropsiquiatría. Sin olvidar la innovación terapéutica, la docencia en Farmacología, el envejecimiento, el cáncer o los nuevos avances en el ictus, en las que estamos seguros de que realizaréis una importante contribución.

Asimismo, dedicaremos sesiones a aspectos prácticos en la elaboración de proyectos cara a Horizonte 2020 o la presentación de plataformas innovadoras. También habrá una intensa y activa participación de los jóvenes investigadores en este foro de interacción y formación que seguro que contribuirá al desarrollo de su carrera y a abrir nuevas oportunidades.

Además de las actividades científicas y formativas, queremos que aprovechéis esta ocasión para disfrutar de nuestra ciudad y de las posibilidades que ofrece para que os sintáis en vuestra casa, por ello, hemos organizado una serie de actos sociales que favorecerán el establecimiento de nuevos lazos profesionales en un ambiente más distendido.

Queremos asimismo, expresar nuestro agradecimiento a la SEF, la industria farmacéutica, la Universidad de Valencia y a todas las instituciones que nos han apoyado para hacer realidad este Congreso. Contamos con vuestra asistencia y participación, os invitamos a que os impliquéis activamente, compartiendo conocimientos y experiencias que sin duda enriquecerán el contenido del Congreso. Hemos puesto mucha ilusión en la organización de esta Reunión y esperamos veros pronto a todos en Valencia.



Mª José Alcaraz Tormo



Mª Dolores Barrachina Sancho



Mª Jesús Sanz Ferrando

Presidentas del Comité Organizador

JUNTA DIRECTIVA, PONENTES Y COMITÉS



Junta directiva, ponentes y comités

Junta Directiva SEF

Presidenta

M^a Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidenta

M^a Isabel Loza García

Secretario

Ricardo Caballero Collado

Tesorero

José Antonio González Correa

Vocales

Jesús Reviriego Fernández

María Álvarez de Sotomayor Paz

M^a Concepción Peiró Vallejo

María José García Barrado

Comité de honor

Molt Honorable Sr. D. Ximo Puig Ferrer

President de la Generalitat Valenciana

Honorable Sra. Dña. Carmen Montón Giménez

Consellera de Sanitat Universal i Salut Pública

Excmo. Sr. D. Joan Ribó Canut

Alcalde de l'Ajuntament de València

Sr. D. Esteban Morcillo Sánchez

Rector de la Universitat de València

Sr. D. Federico V. Pallardó Calatayud

Degà de la Facultat de Medicina i Odontologia de la UV

Comité organizador

Presidentas

María José Alcaraz Tormo

María Dolores Barrachina Sancho

María Jesús Sanz Ferrando

Miembros

Ángeles Álvarez Ribelles

Nadezda Apostolova Atanasovska

Sara Calatayud Romero



Pilar D'Ocón Navaza
María Luisa Ferrándiz Manglano
Rosa María Giner Pons
María Isabel Guillén Salazar
Carlos Hermenegildo Caudevilla
María Dolores Ivorra Insa
María Carmen Montesinos Mezquita
María Antonia Noguera Romero
Laura Piqueras Ruiz
María Carmen Recio Iglesias

Comité científico

Presidenta

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidenta

María Isabel Loza García

Miembros

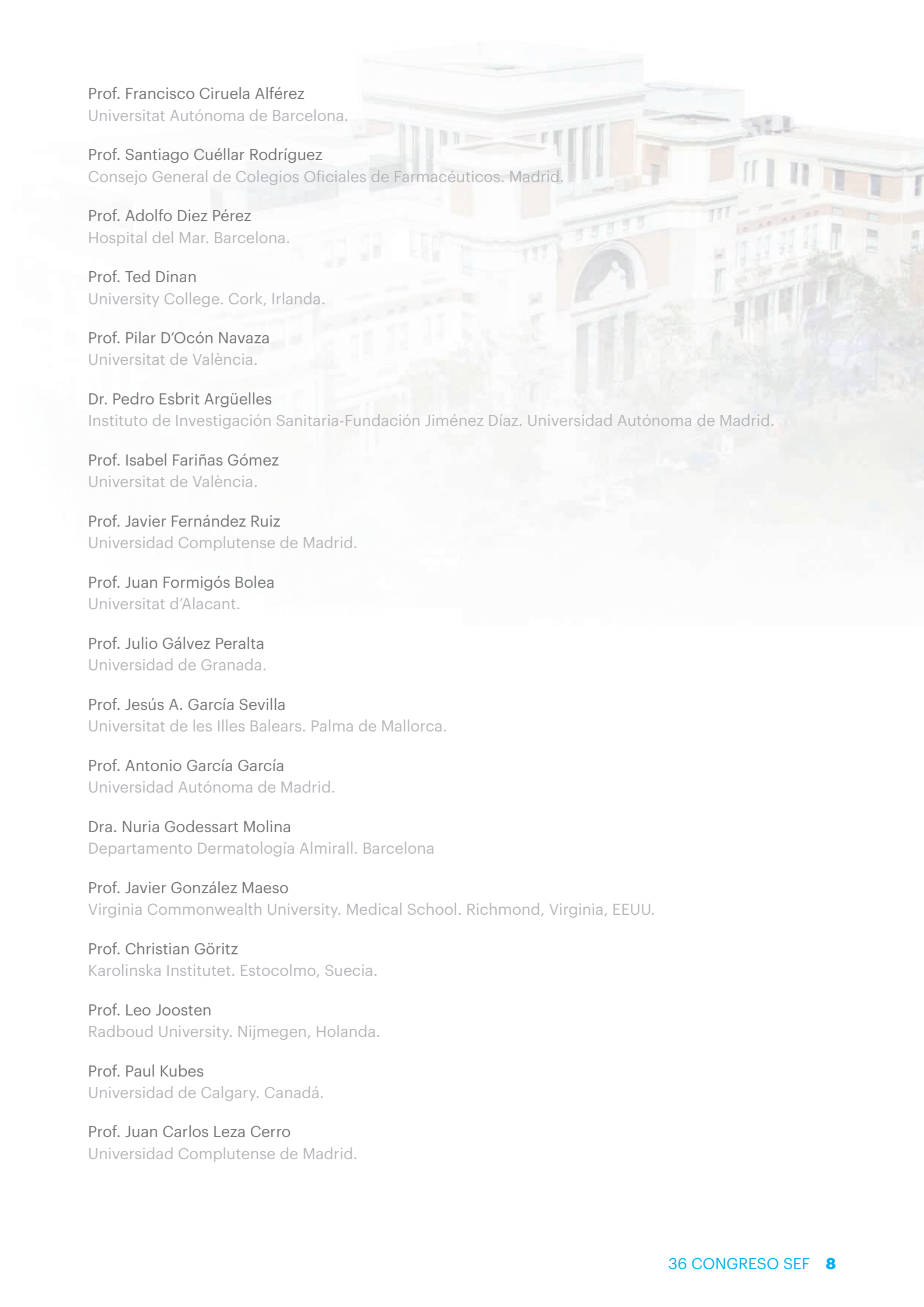
María Álvarez De Sotomayor
Ricardo Caballero Collado
María Isabel Cadavid Torres
Diego Cortes Martínez
Eva Delpón Mosquera
Juan Manuel Duarte Perez
Antonio García García
María José García Barrado
Jesús García Sevilla
Amadeu Gavaldà Monedero
José Antonio González Correa
Leo Joosten
Paul Kubes
Concepción Peiró Vallejo
Jesús Reviriego Fernández
Carlos Sanchez Ferrer
Matilde Sierra Vega
Juan Tamargo Menéndez
Juan José García Vieitez
Francisco Zaragoza García

Ponentes y moderadores

Prof. Josep Eladi Baños Díez
Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Dr. Miguel Ángel Belmonte Serrano
Hospital General de Castellón.

Prof. Félix Bosch Llloch
Director Fundación Dr. Antonio Esteve. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.



Prof. Francisco Ciruela Alférez
Universitat Autònoma de Barcelona.

Prof. Santiago Cuéllar Rodríguez
Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.

Prof. Adolfo Díez Pérez
Hospital del Mar. Barcelona.

Prof. Ted Dinan
University College. Cork, Irlanda.

Prof. Pilar D'Ocón Navaza
Universitat de València.

Dr. Pedro Esbrit Argüelles
Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Prof. Isabel Fariñas Gómez
Universitat de València.

Prof. Javier Fernández Ruiz
Universidad Complutense de Madrid.

Prof. Juan Formigós Bolea
Universitat d'Alacant.

Prof. Julio Gálvez Peralta
Universidad de Granada.

Prof. Jesús A. García Sevilla
Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca.

Prof. Antonio García García
Universidad Autónoma de Madrid.

Dra. Nuria Godessart Molina
Departamento Dermatología Almirall. Barcelona

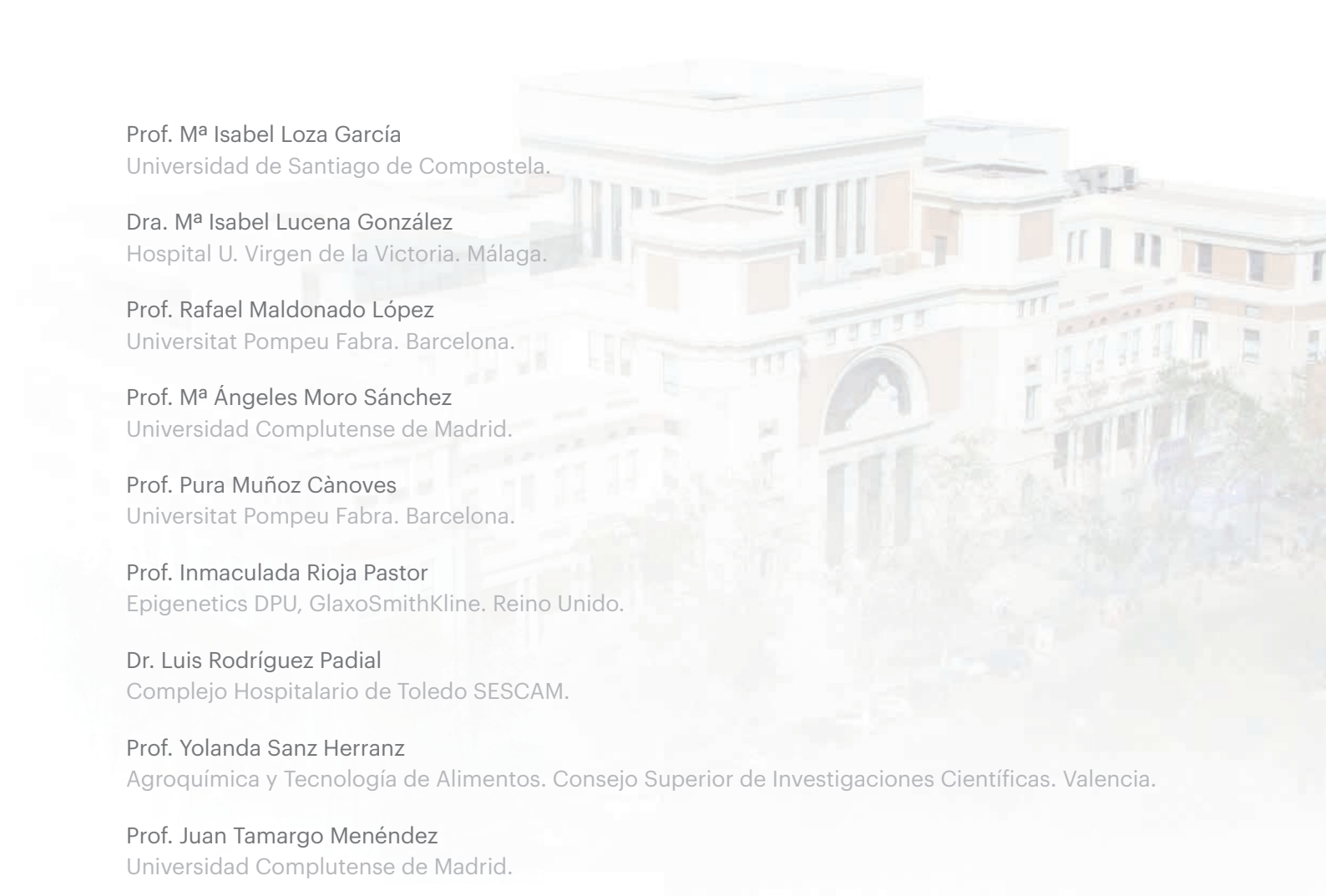
Prof. Javier González Maeso
Virginia Commonwealth University. Medical School. Richmond, Virginia, EEUU.

Prof. Christian Göritz
Karolinska Institutet. Estocolmo, Suecia.

Prof. Leo Joosten
Radboud University. Nijmegen, Holanda.

Prof. Paul Kubes
Universidad de Calgary. Canadá.

Prof. Juan Carlos Leza Cerro
Universidad Complutense de Madrid.



Prof. M^a Isabel Loza García
Universidad de Santiago de Compostela.

Dra. M^a Isabel Lucena González
Hospital U. Virgen de la Victoria. Málaga.

Prof. Rafael Maldonado López
Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Prof. M^a Ángeles Moro Sánchez
Universidad Complutense de Madrid.

Prof. Pura Muñoz Cànoves
Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Prof. Inmaculada Rioja Pastor
Epigenetics DPU, GlaxoSmithKline. Reino Unido.

Dr. Luis Rodríguez Padial
Complejo Hospitalario de Toledo SESCAM.

Prof. Yolanda Sanz Herranz
Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Valencia.

Prof. Juan Tamargo Menéndez
Universidad Complutense de Madrid.

Prof. Antonio Vidal Puig
University of Cambridge. Reino Unido.

Prof. Erwin Wagner
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid.



INFORMACIÓN GENERAL

Información general

Sede

Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de València
Avinguda Blasco Ibañez 15, 46010 Valencia

Espacios del congreso

Sesiones Científicas y Comunicaciones: Aula Magna y Salón de Grados.
Reunión Jóvenes Investigadores: Aula INCLIVA.
Exposición Comercial y Pausas Café: Atillo Entreplanta, Facultat de Medicina i Odontologia.
Exposición Científica de Carteles: Hall, Facultat de Medicina i Odontologia.
Almuerzos de Trabajo: Restaurante La Hípica (Calle Jaca 23, Valencia).
Recepción Miércoles: La Nau, Universitat de València (Calle Universitat 2, Valencia).
Cena de Clausura: Pendiente.

Acreditaciones científicas

Solicitado Reconocimiento de Interés Sanitario a la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública.

Idioma

Los idiomas oficiales del Congreso serán el inglés y el castellano.

Identificación

Cada participante recibirá su documentación identificativa al registrarse en la Secretaría Técnica, a su llegada al Congreso. Será imprescindible disponer de la acreditación correspondiente para acceder a todas las zonas del evento.

Secretaría técnica

La Secretaría Técnica estará situada en el Hall Principal de la Facultad. Su horario de apertura será de 8:30 a 13:30 y de 15:00 a 18:30, todos los días de congreso.

Clave Congresos

Avenida Reino de Valencia 24 - 3, 46005 Valencia
963 764 364 - congresosef2015@clavecongresos.com



Organiza

La Sociedad Española de Farmacología (SEF).





ESQUEMA DEL PROGRAMA

MIÉRCOLES 16 DE SEPTIEMBRE DE 2015

08:30	Apertura de la Secretaría del Congreso, registro y entrega de documentación.
09:30 – 11:00	<p>AULA MAGNA</p> <p>Sesión 1: Nuevos Avances en Microbioma. Moderador: Dr. Julio Gálvez Peralta Universidad de Granada.</p> <p>Microbiota, obesity and behaviour: the MyNewGut Project. Prof. Yolanda Sanz Herranz Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Valencia.</p> <p>Brain-gut-microbiota axis: implications for psychopathology. Prof. Ted Dinan University College. Cork, Irlanda.</p> <p>SALÓN DE GRADOS</p> <p>Sesión 2: Fármacos Activos en Patologías Dérmicas. Moderadora: Dra. Nuria Godessart Molina Departamento Dermatología Almirall. Barcelona.</p> <p>Assessment and optimisation of drug delivery to the skin. Prof. Richard Guy University of Bath. Reino Unido.</p> <p>Pendiente ponencia. Dr. Fernando Larcher Laguzzi Universidad Autónoma de Madrid.</p>
11:00 – 12:00	Café y visita a Carteles.
12:00 – 12:30	Acto de inauguración del 36 Congreso de la SEF.
12:30 – 13:30	<p>Conferencia Inaugural. Moderadora: Dra. M^a José Alcaraz Tormo Universitat de València.</p> <p>Beyond the inflammasomes: alternative targets to modulate interleukin-1beta processing during inflammation Prof. Leo Joosten Radboud University. Nijmegen, Holanda.</p>
13:30 – 15:30	Almuerzo de trabajo.

15:30 – 16:30	<p>Sesión Plenaria. Moderadora: Dra. M^a Dolores Barrachina Sancho Universitat de València.</p> <p>El microambiente de las células madre neurales como diana terapéutica. Prof. Isabel Fariñas Gómez Universitat de València.</p>
16:30 – 17:00	Café y visita a Carteles.
17:00 – 18:30	<p>AULA MAGNA</p> <p>Sesión 3: Nuevos Avances en la Farmacología de los Receptores Cannabinoides. Moderador: Dr. Juan Carlos Leza Cerro Universidad Complutense de Madrid.</p> <p>Interés del sistema endocannabinoide en el dolor crónico. Prof. Rafael Maldonado López Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.</p> <p>Pendiente ponencia. Prof. Javier Fernández Ruiz Universidad Complutense de Madrid.</p> <p>SALÓN DE GRADOS</p> <p>Sesión 4: Docencia en Farmacología. El valor de la docencia presencial: estrategias para mejorarla. Moderador: Prof. Félix Bosch Llonch Director Fundación Dr. Antonio Esteve.</p> <p>Reinventado la clase magistral en los tiempos de las TIC. Prof. Josep Eladi Baños Díez Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.</p> <p>Actividades docentes complementarias a la clase magistral. Prof. Juan Formigós Bolea Universitat d'Alacant.</p> <p>Aprendizaje activo en el aula. Prof. Pilar D'Ocón Navaza Universitat de València.</p> <p>Discusión y Debate: Presentación del proyecto ¿Cuáles deberían ser las competencias en Farmacología de los diferentes Grados donde se imparten asignaturas de Farmacología? Prof. Félix Bosch Llonch Director Fundación Dr. Antonio Esteve. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.</p>
20:00	Recepción en la Universidad de Valencia.

JUEVES 17 DE SEPTIEMBRE DE 2015

08:30	Apertura de la Secretaría del Congreso.
09:30 – 11:00	<p>AULA MAGNA</p> <p>Sesión 5: Nuevos Avances en Envejecimiento y Enfermedades Relacionadas. Moderadora: Dra. M^a José Alcaraz Tormo Universitat de València.</p> <p>Desarrollo de nuevos tratamientos para la osteoporosis. Prof. Adolfo Diez Pérez Hospital del Mar. Barcelona.</p> <p>Estrategias terapéuticas para favorecer la regeneración ósea en situación osteopénica. Dr. Pedro Esbrit Argüelles Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.</p> <p>Células madre musculares en envejecimiento y enfermedad. Prof. Pura Muñoz Cànoves Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.</p> <p>SALÓN DE GRADOS</p> <p>Sesión 6: Innovación Terapéutica. Moderador: Dr. Santiago Cuéllar Rodríguez Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.</p> <p>Inhibidores de la PCSK9: evolocumab el primer fármaco biotecnológico para la hipercolesterolemia y dislipemia mixta. Dr. Luis Rodríguez Padial Complejo Hospitalario de Toledo SESCAM.</p> <p>Pendiente ponencia. Dr. Juan Tamargo Menéndez Universidad Complutense de Madrid.</p> <p>Pendiente ponencia. Pendiente ponente.</p> <p>Pendiente ponencia. Pendiente ponente.</p> <p>AULA INCLIVA</p> <p>Reunión de Jóvenes Investigadores.</p>
11:00 – 11:30	Café y visita a Carteles.

11:30 – 12:30	<p>AULA MAGNA</p> <p>Sesión 7: Sociedad Española de Farmacología Clínica. Moderadora: Dra. Maria Isabel Lucena González Hospital U. Virgen de la Victoria. Málaga</p> <p>SALÓN DE GRADOS</p> <p>Sesión 8: Tratamiento farmacológico de la artrosis. Fin de la controversia. Moderador: Prof. Antonio García García Universidad Autónoma de Madrid.</p> <p>Última Revisión Cochrane en artrosis. Prof. Antonio García García Universidad Autónoma de Madrid.</p> <p>Nuevas evidencias clínicas después de la Cochrane. Dr. Miguel Ángel Belmonte Serrano Hospital General de Castellón.</p>
12:30 – 13:30	<p>Sesión Plenaria. Moderadora: Dra. M^a Jesús Sanz Ferrando Universitat de València.</p> <p>Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome. Prof. Antonio Vidal Puig University of Cambridge. Reino Unido.</p>
13:30 – 15:30	Almuerzo de trabajo.
15:30 – 16:30	<p>Sesión Plenaria. Moderadora: Dra. M^a Jesús Sanz Ferrando Universitat de València.</p> <p>Sterile injury, inflammation and repair. Prof. Paul Kubes Universidad de Calgary. Canadá.</p>
16:30 – 17:00	Café y visita a Carteles.

17:00 – 18:30

AULA MAGNA

Sesión 9: Perspectivas Terapéuticas de los Heterómetros de Receptores en Neuropsiquiatría.

Moderador: Prof. Jesús A. García Sevilla.

Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca.

Oligomerización de receptores acoplados a proteína G: Impacto en la farmacoterapia de la enfermedad de Parkinson.

Prof. Francisco Ciruela Alférez.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Heterómero de 5-HT_{2A}-mGlu₂: ¿Una nueva diana para el tratamiento de la esquizofrenia?

Prof. Javier González Maeso.

Virginia Commonwealth University. Medical School. Richmond, Virginia, EEUU.

SALÓN DE GRADOS

Sesión 10: Presentación de Carteles.

VIERNES 18 DE SEPTIEMBRE DE 2015

08:30	Apertura de la Secretaría del Congreso.
09:30 – 11:00	<p>AULA MAGNA</p> <p>Sesión 11: Nuevas Dianas Farmacológicas en el Ictus. Moderadora: Prof. M^a Ángeles Moro Sánchez Universidad Complutense de Madrid.</p> <p>Nuevas dianas terapéuticas en el ictus isquémico: activación de la vía L-kinurenina:receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR). Prof. M^a Ángeles Moro Sánchez Universidad Complutense de Madrid.</p> <p>CNS Scarring and Repair. Prof. Christian Göritz Karolinska Institutet. Estocolmo, Suecia.</p> <p>SALÓN DE GRADOS</p> <p>Sesión 12: Caso Práctico Horizonte 2020 y presentación de la Plataforma Innofarma. Moderadora: Dra. M^a Isabel Loza García Universidad de Santiago de Compostela.</p> <p>Caso Práctico Horizonte 2020 Pendiente ponente.</p> <p>Presentación de la Plataforma Innofarma Pendiente ponente.</p> <p>AULA INCLIVA</p> <p>Reunión de Jóvenes Investigadores.</p>
11:00 – 11:30	Café y visita a Carteles.
11:30 – 12:30	<p>AULA MAGNA</p> <p>Comunicaciones orales.</p> <p>SALÓN DE GRADOS</p> <p>Comunicaciones orales.</p>

12:30 – 13:30	<p>AULA MAGNA</p> <p>Sesión 13: Nuevas Dianas Terapéuticas en Cáncer.</p> <p>Linking Inflammation to Metabolism and Cancer through AP-1(Fos/Jun). Prof. Erwin Wagner Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid.</p> <p>Epigenetics Drug-Discovery: From Target To Patients With BET Bromodomain Inhibitors. Prof. Inmaculada Rioja Pastor Epigenetics DPU, GlaxoSmithKline. Reino Unido.</p> <p>SALÓN DE GRADOS</p> <p>Sesión 14: Pendiente.</p>
13:30 – 15:30	Almuerzo de trabajo.
15:30 – 16:30	<p>Conferencia de Clausura. Prof. Jesús Flórez Beledo Universidad de Cantabria.</p> <p>Entrega Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología.</p>
16:30 – 17:00	Café y vista a Carteles.
17:00 – 18:30	Asamblea Anual Sociedad Española de Farmacología.
21:00	Cena de clausura.

PATROCINADORES





congresosef2015.com

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



CONGRESO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

16 - 18 Septiembre 2015

Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de València

congresosef2015.com

Secretaria Tècnica Clave Congressos

