

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.10 Nº1

MARZO 2012

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Editorial invitado

Actualidad en torno al medicamento

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

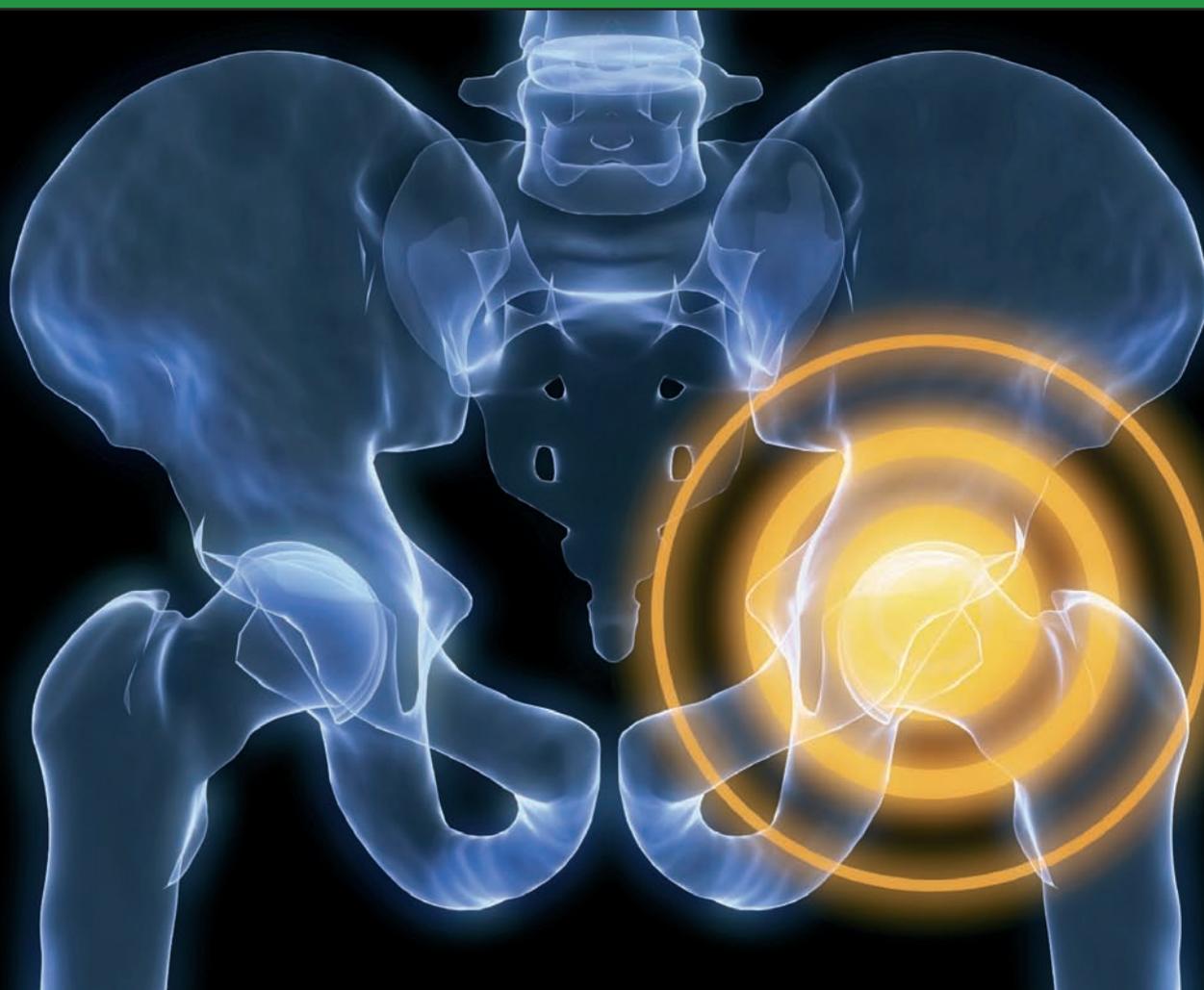
Comisión de farmacoterapéutica

Fronteras en terapéutica

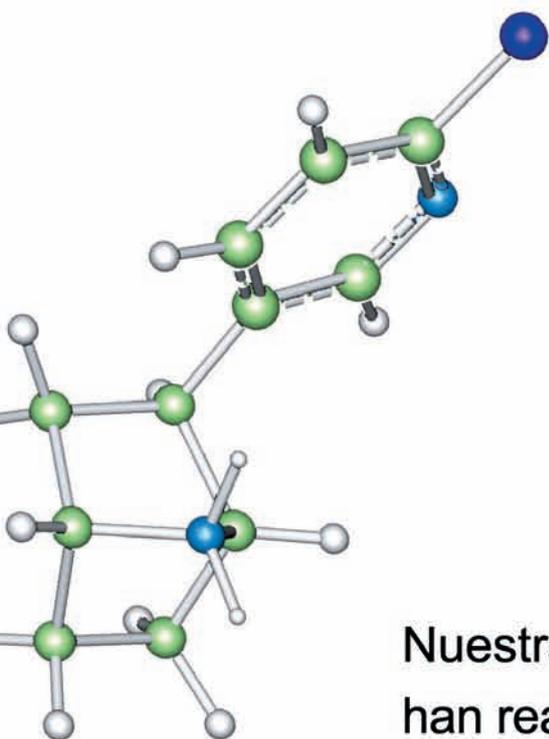
La SEF informa

Legislación de medicamentos

*Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis
posmenopáusica y de la pérdida de masa ósea
en pacientes con deprivación androgénica*



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

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



**Instituto
Teófilo Hernando**
de I+D del Medicamento



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio González 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

Francisc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

DISTRIBUCIÓN

Eva María Pérez Sacristán

Teléfono: 914 973 720

Correo-e.: evamaria.psacristan@uam.es

PUBLICIDAD: CECILE PUBLICIDAD

Javier Area Usatorre

Teléfono: 915 013 543

Correo-e.: javierarea@cclpublicidad.com

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

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

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Producción Gráfica: PyN Producción Gráfica

Imprime: PyN Producción Gráfica

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Trada: 3.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 3740

correo-e: ith@uam.es

<http://www.ifth.es>

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Clara Faura Giner

Teresa Millán Rusillo

Pilar D'Ocón Navaza

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Luis San Roman del Barrio

Javier Ellena Aramburu

Juan López Belmonte

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Saldaña Sánchez

Manuel Vazquez Carrera

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 Zambra (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 Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Saldaña 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 Carmena Rodríguez (Valencia); Rafaele Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruiz Torres (Madrid). **Hematología:** José María Fernández (Madrid); Manuel Fernández (Madrid). **Hepatología:** Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). **Medicina Interna:** José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona); 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).



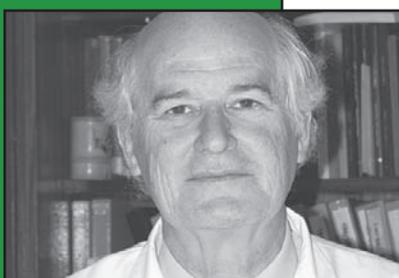
VOL 10 N°1

ÍNDICE



7

7 **Editorial de la Presidenta**
6th European Congress of Pharmacology



9

9 **Editorial del Director**
¿Ha tocado techo la innovación en I+D del Medicamento?



15

13 **Editorial Invitado**
El moderador de una Mesa Redonda: más allá de leer un programa

15 *A Manuel Fera "on" Memoriam*

17 **Actualidad en torno al medicamento**
Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la pérdida de masa ósea en pacientes con privación androgénica

28 **Farmacovigilancia**
Notas de la AEMPS

38 **Casos farmacoterápicos**
Medicamentos potencialmente inapropiados en nuestros mayores



43 **Comisión farmacoterapéutica**

Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label

50

50 **Historia de la farmacología**

Rosalyn Yalow in memoriam

53 *In Memoriam: Luis Estañ Yago*



54 **El fármaco y la palabra**

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

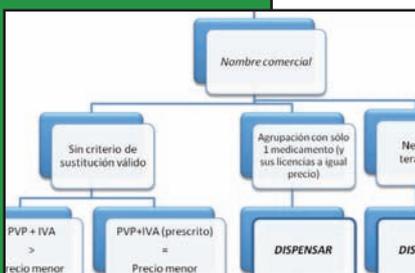
64

56 **Fronteras en terapéutica**

63 **La SEF informa**

64 *Premio comunicaciones orales XXXIII Congreso SEF*

72 *Premio poster premiado XXXIII Congreso SEF*



76 **Legislación de medicamentos**

La nueva prescripción por principio activo (en el real decreto-ley 9/2011)

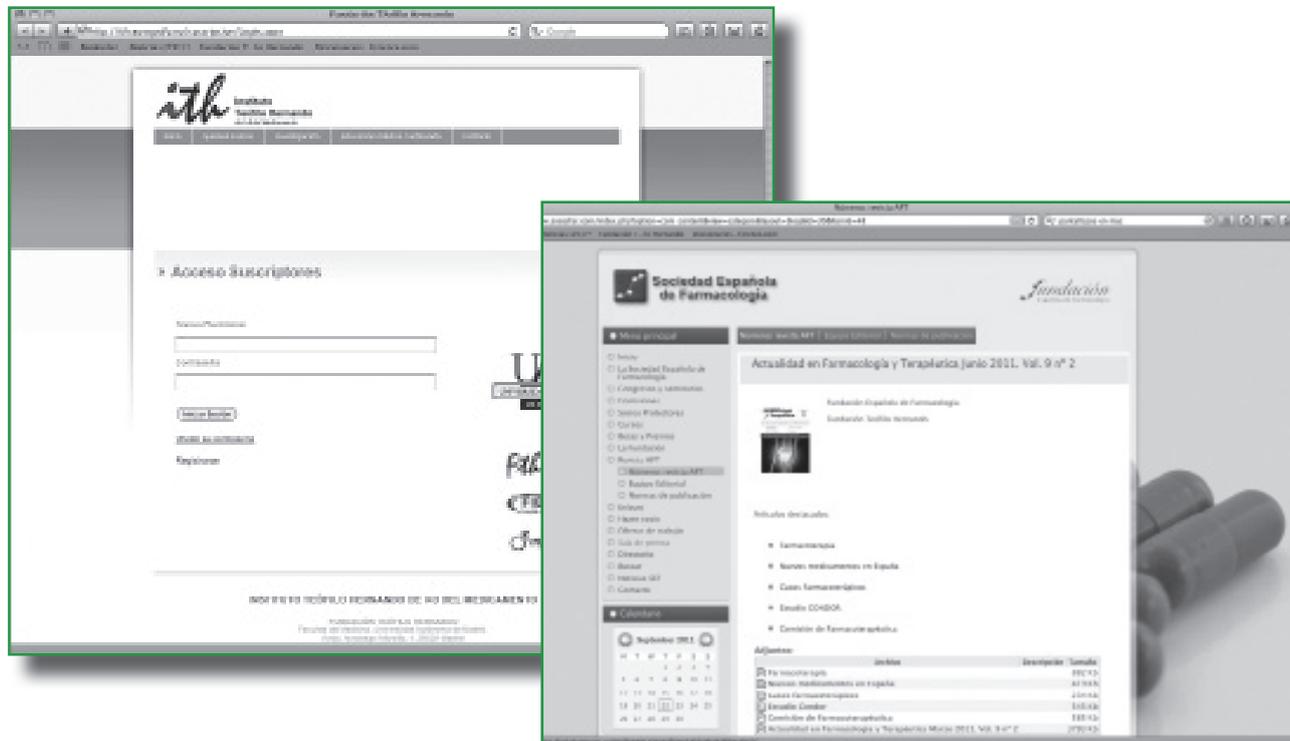
Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la

Revista

Actualidad en Farmacología y Terapéutica



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



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 Teresa Tejerina
Doctora en Medicina.
Catedrática del
Departamento de
Farmacología de
la Universidad
Complutense de Madrid.
Presidenta de la SEF.

6th European Congress of Pharmacology

La Sociedad Española de Farmacología tiene el honor y la enorme responsabilidad de organizar el 6th European Congress of Pharmacology (EPHAR 2012) en Granada del 17 al 20 de Julio del 2012. Por primera vez se organiza un Congreso Internacional de Farmacología en España lo que supone un verdadero reto científico y logístico

Queridos amigos tenemos ante nosotros un nuevo acontecimiento científico de especial importancia, el 6th European Congress of Pharmacology, (EPHAR 2012).

Como sabéis, la Sociedad Española de Farmacología tiene el honor y la enorme responsabilidad de organizar este evento. Por primera vez se organiza un Congreso Internacional de Farmacología en España lo que supone un verdadero reto científico y logístico

El congreso se realizará en el marco incomparable de la ciudad de Granada entre los días 17 y 20 del mes de Julio. El Comité organizador presidido por el Profesor Antonio Zarzuelo está trabajando de forma entusiasta para que el Congreso sea un éxito en lo científico, y un extraordinario momento para compartir y disfrutar de la bella ciudad de la Alhambra. Nuestros amigos de Granada llevan años preparando con ilusión y entrega este evento, en el que como farmacólogos y miembros de la SEF, debemos sumarnos y colaborar con nuestra participación y entusiasmo.

El lema del Congreso es "La investigación traslacional" una forma

de investigación que incluye la aplicación de los descubrimientos de la ciencia básica biomédica hacia la clínica y, a la vez, se debe considerar que es la forma más idónea para realizar preguntas científicas relevantes provenientes de la propia actividad clínica hacia el laboratorio "del laboratorio a la cabecera del enfermo y viceversa".

El Congreso contará con sesiones paralelas en las que se abordarán los aspectos más relevantes de la Farmacología, neuro-psicofarmacología, farmacología receptorial, farmacología cardiovascular, farmacología del sistema endocrino y metabolismo, farmacología del sistema respiratorio y gastrointestinal, farmacogenómica y, por supuesto, docencia en farmacología. El programa se ha diseñado para abordar todos los campos de la Farmacología y para que sea atractivo para todos los que trabajamos en esta disciplina, también se hace especial énfasis en las sesiones tanto orales como en forma cartel, oportunidades sin igual para nuestros jóvenes investigadores. El programa cuenta con la participación de las máximas autoridades en los diferentes campos de la Farmacología. Sin duda, es una excelente oportunidad de interactuar con

nuestros colegas europeos y, por supuesto, de volver a compartir vivencias y proyectos entre nosotros.

A ninguno se nos hace extraño reconocer que la juventud mueve el mundo, por ello la SEF otorgará 20 bolsas de viaje para la asistencia al congreso de jóvenes Farmacólogos. Por otro lado, otorgará, como viene siendo habitual, premios a las mejores comunicaciones tanto en formato oral como en formato cartel. Contaremos también con el premio Almirall 2012, convocado por Laboratorios Almirall y la Sociedad Española de Farmacología, al mejor proyecto en el área de Farmacología, dotado con 9000 euros, y se otorgarán 3 Premios patrocinados por BIOIBERICA dotados con 1.000 euros cada uno. El objetivo de los Premios Bioiberica es fomentar la investigación de calidad en el ámbito de las patologías que cursan con dolor e inflamación, por lo que se seleccionaran las tres mejores comunicaciones en cualquiera de estas áreas.

El éxito del Congreso dependerá de todos nosotros, de nuestra participación y entusiasmo. Granada es una ciudad especial, llena de encanto, de atardeceres indescribibles desde el Albaicín, guardiana de una cultura mestiza que evoca constantemente

la admiración de quién se asoma a su legado. Se esta trabajando mucho y bien para llevar a cabo este evento científico en un marco incomparable, animaos a venir y disfrutemos en compañía de la herencia nazarí.

Además de este Congreso como la primavera es tiempo de encuentros y de intercambio de ideas, la Sociedad Española de Farmacología en los próximos meses participará, con su patrocinio, en varias reuniones importantes dentro de nuestro ámbito científico. Me gustaría destacar la XXI Reunión de Farmadrid, la IV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía, el I International Spring Course. Measuring Secretion, el curso de Bioinformática: Fundamentos y Aplicaciones Biomédicas, el International Workshop "Frontiers in Ion Channel Research: New Findings and New Challenges", o la XXXIII Reunión Anual del grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección (gen).

Queridos socios y amigos espero que nos encontremos en muchas de estas actividades. Será señal de que somos una Sociedad viva y con ganas de superación.

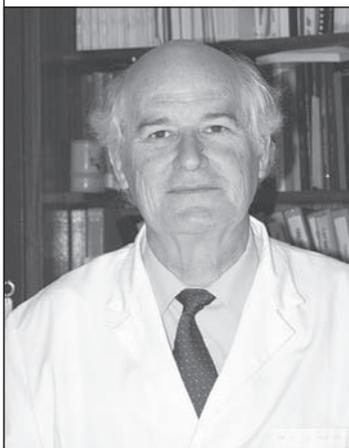
Un fuerte abrazo,

Teresa Tejerina.



“El hombre más feliz del mundo es aquel que sabe reconocer los méritos de los demás y puede alegrarse del bien ajeno como si fuera propio.”

Johann Wolfgang Goethe



Antonio García García

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

La innovación farmacoterápica pasa hoy por los "biológicos". Pero ¿quién los paga?

¿Ha tocado techo la innovación en I+D del Medicamento?

La obtención de medicamentos innovadores es cada vez más infrecuente. Parece como si se hubieran agotado las ideas. Llevamos dos décadas de genoma humano y tan solo algún medicamento innovador.

Las patentes de los fármacos millonarios expiran, las administraciones restringen gastos, los genéricos ganan terreno, las enfermedades crónicas graves continúan su quehacer destructor de la salud. Muchas de las numerosas compañías biotecnológicas que surgieron como setas al amparo del desciframiento del genoma humano, han cerrado y solo un puñado ha logrado algún éxito. Las grandes empresas farmacéuticas se fusionan para ser más grandes y más eficientes, crece el gasto en I+D de forma exponencial pero los nuevos medicamentos realmente innovadores se cuentan con los dedos de una mano. Quizás se salven los que se han dado en llamar medicamentos biotecnológicos, dirigidos a enfermedades crónicas con fondo inflamatorio (psoriasis, artritis reumatoide, Crohn) o el cáncer; pero ¿quién los paga? Pregunten a los gerentes de los hospitales, que ven crecer, año

tras año, la factura de la farmacia y nombran comisiones para ver cómo se utilizan los llamados "biológicos" ¿Cuántos biológicos más pueden soportar los sistemas nacionales de salud? ¿Tendremos que retornar algún día a la lista de los medicamentos esenciales que la OMS confeccionó en su día para los países subdesarrollados?

Con todo, 2011 ha sido un año positivo para la introducción en la clínica de una treintena de nuevos medicamentos; ello ha supuesto un revulsivo esperanzador ya que, desde 2004, el número de medicamentos ha ido disminuyendo años tras año. Es una buena noticia que todos debemos celebrar, particularmente los pacientes destinatarios de los mismos. Quizás no lo sea tanto para los gestores de la sanidad, que siempre andan templando gaitas con el gasto de la farmacia; no reparan, sin embargo, en el incremento del gasto que ha supuesto la sustitución

En 2011 han surgido fármacos para el melanoma, concretamente el vemurafenib y el ipilimumab

El lupus eritematoso sistémico ha encontrado al belimumab, después de muchos años sin aportaciones farmacoterápicas para esta enfermedad

de una buena historia clínica y un razonado diagnóstico diferencial, por un cúmulo de pruebas complementarias analíticas y de imagen, cada vez más complejas y caras. Pero veamos, siquiera someramente, los nuevos medicamentos del año 2011.

La rapidez del proceso evaluador de los nuevos tratamientos oncológicos, por la FDA ("Food and Drug Administration", EEUU), y la estratificación de los pacientes con marcadores biológicos específicos, están acelerando la llegada a la clínica de nuevos fármacos oncológicos. Tal es el caso del **vemurafenib**, para el melanoma BRAF-positivo y del **ipilimumab**, un anticuerpo monoclonal específico contra CTLA4 ("Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4"), también indicado en el melanoma. También se aprobó un anticuerpo conjugado con un quimioterápico, el **brentuximab-vedotin**, para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y el linfoma sistémico anaplástico de células grandes. Este ingenioso medicamento consta de un anticuerpo anti-CD30 que se conjuga con una especie de "bala mágica", el antimetabólico **monometil auristatina E**, dirigido a la célula neoplásica por el anticuerpo. La FDA aprobó estos tres medicamentos con la etiqueta de huérfanos. Pero también aprobó otro sin esta etiqueta, que podría suponer un avance importante en el tratamiento del cáncer de próstata, la **abiraterona**.

En 2011 se produjeron innovaciones también en el campo cardiovascular, por ejemplo el antiagregante plaquetario **ticagrelor** para el síndrome coronario agudo, el inhibidor del factor Xa de

la coagulación, **ribaroxaban** para la prevención de la trombosis venosa profunda en adultos sometidos a cirugía de prótesis de cadera o rodilla, y el **alzisartan**, el octavo fármaco disponible para tratar la hipertensión arterial, de los pertenecientes al grupo de antagonistas del receptor para la angiotensina II. Para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han aprobado el inhibidor de la fosfodiesterasa 4 **roflumilast** y el antagonista de los receptores adrenérgicos del subtipo beta-2 **indacaterol**.

Cabe resaltar también la aprobación por la FDA, en 2011, de los inhibidores de proteasa NS3/4A para el tratamiento del virus de la hepatitis C, el **telaprevir** y el **boceprevir**. Esta medicación podría beneficiar a los millones de pacientes que sufren de hepatitis C y que dejan los tratamientos disponibles (interferon + ribavirina) porque no son eficaces o por las molestias que ocasionan sus importantes efectos adversos.

Hasta ahora, el desciframiento del genoma humano, que tantas esperanzas despertó en los años noventa para el desarrollo de nuevos fármacos, ha dado pocos frutos. Pero el **belimumab** ha sido un logro notable para tratar una enfermedad que no ha recibido ninguna aportación farmacoterápica en el último siglo, el lupus eritematoso sistémico. Cabe destacar también al inhibidor de la Janus cinasa 1 (JAK1/JAK2), el **ruxolitinib**, para la mielofibrosis. También se han aportado algunos medicamentos para el SNC. Por ejemplo, la **rilazodona** para la depresión mayor, que es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que también

se comporta como un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} para la serotonina; o la **ezogabina** para las crisis parciales epilépticas, un activador de canales de potasio; o la **gabapentina enacarbil** para el síndrome de piernas inquietas, un bloqueante de canales de calcio activados por voltaje.

Hay algunos medicamentos más, hasta una treintena, una cifra que no se conocía desde el año 2004 en que la FDA dio luz verde a 36 nuevos medicamentos. Luego, este pico fue cayendo en años sucesivos hasta los 21 nuevos fármacos aprobados en 2010. Sin embargo no parece que este resurgimiento de 2011 vaya a mantenerse en años venideros. Existe un gran pesimismo en el ambiente de las compañías farmacéuticas, que ven mermados sus ingresos y, por ello, están reduciendo sus inversiones en I+D. La expiración de patentes para medicamentos multimillonarios como la atorvastatina es otra dificultad adicional para la inversión en I+D.

La obtención de medicamentos realmente innovadores es un hecho cada vez más infrecuente. Si repasamos la treintena de medicamentos aprobados por la FDA en 2011, podríamos seleccionar cuatro medicamentos que son realmente novedosos en cuanto a su mecanismo de acción y su perfil farmacoterápico. Me refiero al **telaprevir** para el tratamiento de la hepatitis C, el **ruxolitinib** para la mielofibrosis, la **abiraterona** para el cáncer de próstata, o el **ipilimumab** para el melanoma metastásico no reseccable. Surge, por tanto, la pregunta de cómo mejorar la eficiencia del proceso innovador en la I+D del medicamento.

Las grandes compañías farmacéuticas han comprendido que podrían aprovechar más las ideas sobre nuevas dianas terapéuticas que emergen en las universidades y centros de investigación. Por ello están estableciendo convenios a medio-largo plazo con grupos de investigadores de esas instituciones, con el fin de incrementar el porcentaje de éxitos de los nuevos compuestos que se encuentran en las distintas etapas de la I+D del Medicamento. Algunas de estas iniciativas ya están en marcha. Por ejemplo, la Universidad de San Francisco en Estados Unidos ha plasmado un convenio de colaboración con Sanofi. GSK (GlaxoSmithKline) está madurando nada menos que diez convenios para desarrollar programas de I+D+i a medio-largo plazo, con grupos académicos de investigación. Por su parte AstraZeneca ha realizado un convenio de colaboración con los Institutos de Salud e Investigación Médica de Francia y Pfizer ha hecho convenios con siete centros de investigación neoyorkinos y otros ocho en Boston. Otras compañías biotecnológicas como Gilead, Evotec, Regulus y Elan también están gestionando colaboraciones con la academia. En este contexto, cabe resaltar la estrategia de acuerdos entre distintas compañías farmacéuticas, para desarrollar conjuntamente nuevas ideas en I+D. Con ello intentan disminuir el riesgo de fracaso y también los gastos que conlleva un determinado proyecto.

Una iniciativa interesante es la de los Institutos de Salud Pública de los EEUU cuyo director, Francis Collins, ha anunciado su plan de crear el "Centro Nacional para el Fomento de las Ciencias Traslacionales". Este Instituto de I+D pretende catalizar la generación de

En 2011 hubo un repunte de nuevos medicamentos aprobados por la FDA, una treintena. Sin embargo, no parece que esta tendencia al alza, con respecto a años anteriores, vaya a mantenerse en años venideros

¿Es relevante que en España tengamos un centro público centrado en la I+D+i del Medicamento? Si que lo es. Y el ITH va camino de serlo a juzgar por el creciente número de proyectos de investigación que desarrolla en colaboración con la industria farmacéutica

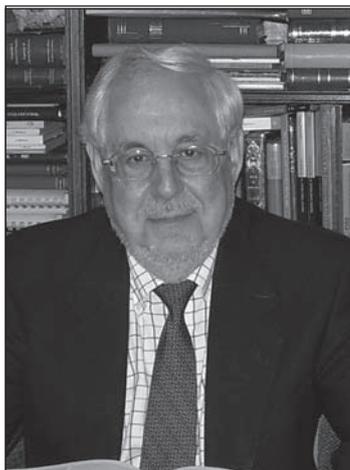
métodos innovadores y de tecnologías para aumentar el desarrollo, estudio e implementación de herramientas diagnósticas y terapéuticas para una gran variedad de enfermedades. Collins argumenta que el centro NCATS no competirá con la investigación traslacional desarrollada en distintos centros, sino que la complementaría. Se me ocurre que nuestro Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH) que mis colaboradores y yo creamos, oficialmente, hace cuatro años en la Universidad Autónoma de Madrid, tiene exactamente los mismos objetivos que en 2010 planteó Collins para el NCATS. Pero claro, las autoridades académicas, ministeriales y políticas a las que he acudido con mis rectores Ángel Gabilondo y José María Sanz, no han entendido ni apoyado el proyecto ITH, para dotarle de un edificio e infraestructuras adecuadas. El proyecto del ITH está en la línea que Collins plantea para los NIH estadounidenses. Los

centros públicos de investigación generan ideas básicas pero sus investigadores no conocen la compleja dinámica del desarrollo preclínico y clínico de un nuevo medicamento. ¿No sería práctico, me pregunto, que un ITH potente pudiera catalizar esas ideas de investigación, que se pierden en publicaciones precipitadas que bloquean las posibles patentes?

Quizás la industria farmacéutica asentada en España y Farmaindustria entienden mejor la tendencia actual a tender puentes entre la academia y los laboratorios farmacéuticos. El ITH podría ser, perfectamente, uno de esos puentes. ¿Por qué no lo construimos? ¿es que no podemos apoyar una idea que surgió en España antes de que Francis Collins pensara la suya para los Institutos de Salud Pública de los EEUU? El tiempo, que pone cada cosa en su sitio, dirá. Yo, como Santa Teresa, pienso que <<la paciencia todo lo alcanza>>.



El medicamento es el producto sanitario mejor controlado; por eso es objeto de todo tipo de restricciones. Cabe pensar, sin embargo, que las pruebas complementarias, que incluyen todo tipo de marcadores inmunológicos, complejos equipos de imagen y de exploración podrían estar también en el punto de mira de gestores y administradores; en ese campo tienen bastante tela para cortar.



Francisco Javier Barbado Hernández
Jefe de Sección de Medicina Interna
Tutor de Docencia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

El moderador de una Mesa Redonda: más allá de leer un programa

Existe confusión sobre el papel que tiene que desarrollar la figura considerada como moderador de una Mesa Redonda. Se ha llamado la atención sobre la falta de normas o instrucciones previas sobre sus funciones.

Durante las II Jornadas sobre Enfermedades Sistémicas Autoinmunes (Madrid, 11 de Diciembre de 2010) se celebró una Mesa Redonda sobre Vasculitis. El texto leído, cinco cuartillas a lápiz, se transcribe a continuación.

Buenos días: Agradezco al Dr. Antonio Gil Aguado su amable invitación para participar en esta Mesa Redonda sobre Vasculitis. Para el internista institucional la vasculitis es un proceso anatomoclínico caracterizado por la inflamación o lesión de los vasos sanguíneos (3) ("Palabra de Fauci, palabra de Dios"). Pero es tan espureo como la definición del hombre como animal de dos pies sin plumas, según la sentencia de Platón (4).

Un amigo mío (político y alto cargo: mal asunto) me decía:

-¿Qué preparas?

-Una Mesa sobre Vasculitis

-Ah, me dijo, sobre la inflamación de las "vasculas" (sin tilde).

-Sorprendido, pregunté : ¿vasculas, con b larga o b corta?

-Contestó: pues según la causa.

En esta conversación surrealista, no crean Vds. que el concepto de vasculitis es más obscuro que el de Fauci.

Antonio Fauci, en 1983, las llamaba vasculítides (5) y las definía como "un

conjunto confuso de síndromes y patologías superpuestas".

Las vasculitis todavía inducen el desasosiego de Pessoa (6). ¿Por qué una patología rara, minoritaria, de baja prevalencia, como las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) o a crioglobulinas, tienen todavía una gran atracción y fascinación para clínicos, patólogos, inmunólogos?. Las voces del pasado (7) se interesaban por las vasculitis : "por el enigma que encierran espoleando la curiosidad de los investigadores".El profesor Ortiz Vázquez (8) escribía : "tal vez por el reto intelectual que significan las enmarañadas obscuridades etiopatogénicas y que constituye el mejor señuelo para adentrarse en ellas".En mi opinión, hoy estas voces son vestigios de una antigua llama (Publio Virgilio Marón,70 a.e) (9).El señuelo actual de las vasculitis es más práctico : registros, guías clínicas, estudios multicéntricos, ensayos, documentos de consenso sobre terapias biológicas. Predomina un afán para los avances terapéuticos, que es el objetivo primordial de esta Mesa Redonda.

Yo creo que los dos ponentes, la Dra Roser Solans Laqué y el Dr. Manel Ramos Casals, internistas, investigadores clínicos tienen (o padecen) la pasión vasculítica, y además pueden esquivar los riesgos del especialismo (el "miope pragmatismo" señalado por López Piñero (10)), y la "miopía espiritual" advertida por Don Pío Baroja (11).

Correspondencia:

Francisco Javier Barbado Hernández
c/Eduardo Benot,5,1º D.Madrid-28008
e-mail: barbado.hernandez@hotmail.com

Coordinado por

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

La Dra. Solans trabaja en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona. Se va a adentrar en la actualización terapéutica de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. El Dr. Ramos Casal se centrará en una difícil e intrigante decisión clínica ante las crioglobulinemias :¿primero el virus o la inmunosupresión?.

Los dos ponentes tienen una dedicación singular a las enfermedades sistémicas autoinmunes, y sobre todo, a las vasculitis, con publicaciones científicas de gran repercusión, y son autores de libros monográficos referentes para la docencia y el ejercicio clínico.

Un inciso. Permítanme Vds, como moderador, comentar varios detalles en torno a la primera ponencia. Las vasculitis asociadas a ANCA, cuyas manifestaciones clínicas, histológicas y pronóstico, en mi opinión, difieren entre sí, están unidas por una serendipia. Los ANCA se descubrieron de forma accidental en enfermos con glomerulonefritis paucimune y asociados al virus Ross-River(12). En el año 1994 las vasculitis hermanadas por los ANCA fueron reconocidas como grupo (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica) en la Conferencia de Consenso en Chapell Hill, pequeña ciudad de Carolina del Norte en EEUU de América(13). ¡Pero ya existían desde la primera mitad del siglo veinte!. La granulomatosis de Wegener, descrita en 1934 por el patólogo alemán Frederick Wegener, tras apropiarse la primacía a su compañero de pupitre y amigo íntimo Heinz Klinger, que describió el primer caso en el año 1931(14). El Dr. Jacob Churg y la Dra. Lotte Strauss describieron en el año 1951

la enfermedad que lleva su epónimo (14), en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York (Por cierto, muy cerca del Monte Sinaí, en el cruce de la 5ª Avenida con la calle 70 está la Galería-Colección Frick, lo mejor de Nueva York. No se la pierdan). Aunque también la poliangeítis microscópica nació en Chapell Hill asociada a los ANCA, era conocida en Europa desde 1948 y denominada por Davson panarteritis microscópica (14).

En la segunda ponencia, el virus de la hepatitis C (VHC) es el protagonista insidioso como origen de crioglobulinemia y el Dr. Ramos Casals nos va a exponer si el VHC es o no la primera diana terapéutica. Aunque añorar el pasado es correr tras el viento, quizás fuimos los primeros en demostrar en 1991 la presencia en el crioprecipitado del anticuerpo del virus C, en una observación clínica (15). En un país de adanistas, a veces es necesario abrir o desempolvar la *egoteca*.

A lo último, y es un asunto que van a desarrollar los dos ponentes, la vieja ciclofosfamida –que nos contempla desde hace 40 años- resiste su comparación con Rituximab y con otros agentes biológicos en el tratamiento de las vasculitis sistémicas (16).

Esta frontera actual, de avances y novedades terapéuticas, es la que van a traspasar nuestros ilustres invitados.

Queridos amigos : muchas gracias por vuestra presencia física y a los ponentes por su ilusión y ejemplar dedicación.

Se abre la sesión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaquero Puerta C. Saber presidir, saber moderar, saber discutir. Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas 2011;3:141
2. Barbado Hernández FJ. El moderador de una Mesa Redonda: ¿solo vigilante del tiempo? Rev Clin Esp 2011;211:485-486
3. Fauci AS. Síndrome de las vasculitis. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 15ª ed. Barcelona: Mc Graw Hill; 2002.p.2288-302
4. Laercio D. Vidas de los filósofos más ilustres. México D.F. Editorial Porrúa; 1984.
5. Cupps TR, Fauci AS. Las vasculitides. Buenos Aires. Editorial Intermédica; 1983.
6. Pessoa F. El libro del desasosiego. Barcelona. Editorial Acantilado; 2002
7. Pedro-Pons A, Rozman C. García San Miguel J, Vidal MT, Ciscar F. Patología y clínica de las colagenosis. Ediciones Toray. Barcelona; 1967
8. Ortiz Vázquez J. Vasculitis. An Med Inter (Madrid) 1987;4:211-214
9. Virgilio P. Vestigios de una antigua llama. Barcelona. Ediciones Península; 2001
10. López Piñero JM. Charles Darwin. Valencia, Universidad de Valencia; 2008
11. Baroja P. Divagaciones apasionadas. Madrid. Editorial Caro Raggio. Madrid; 1985
12. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? BMJ 1982;285:606
13. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides : Proposal of an International Consensus Conference. Arthritis Rheum 1994 ; 37:187-192
14. Barbado Hernández FJ, Díaz Díaz RM, Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo JF, López Rodríguez M, Casado Jiménez M, Vázquez Rodríguez JJ. Perspectiva histórica de la clasificación de las vasculitis. Actas Dermosifiliogr 2007 ; 98:627-638
15. Arribas JR, Barbado FJ, Zapico R, Sendino A, González I, Vázquez JJ. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia Rev Infect Dis 1991; 13:770-771
16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010; 363:221-232



Ricardo Borges Jurado
Catedrático de Farmacología y Jefe de la Unidad de Farmacología de la Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna

A Manuel Feria “on” Memoriam

El pasado mes de Septiembre el Prof. Manuel Feria dijo adiós a la Universidad tras treinta y nueve años de servicio. Manolo se fue yendo despacito, como recibía Atahualpa Yupanqui. Dio su última clase, su última práctica, su última lección de doctorado. Despacio repartió sus bienes académicos, despacio recogió sus cosas y, sin hacer ruido, se fue. Hasta el último día ha trabajado como si fuese a estar siempre... como ha hecho siempre.

Es así que sigo... seguimos sin entender del todo por qué se va. Se acogió a las prejubilaciones de la Universidad de La Laguna, quizás porque siempre mantuvo que *hay vida ahí fuera* y que no quería permanecer en la Facultad, como tantos otros, siendo sólo paisaje desfasado y una rémora para los que quedan. Sólo que él no ha sido -ni es- un desfasado o una rémora.

Me resulta muy difícil escribir sobre Manoloy no quiero caer aquí en la sensibilidad al uso, pero sí mostrarle en estas líneas mi gratitud. Fuera del mundo académico compartimos un bisabuelo en común y haber militado en Los Sabandeños. Pero han sido estos últimos treinta y tres años en la Universidad en los que estar a su lado ha sido una auténtica lección de ciencia y de decencia, de humildad y de una enorme generosidad hacia todos nosotros. Todo lo que he sentido desde que, allá por 1978, entré en el Departamento de Farmacología como monitor de clases prácticas y realicé la Tesina bajo su dirección.

Manolo ha sido el referente moral de cuantos hemos pasado por esta Unidad de Farmacología.

Manuel Feria Rodríguez pertenece a la segunda promoción de la Facultad de Biología de la Universidad de La Laguna. Al poco de licenciarse recibió la invitación

del Prof. Jesús Flórez para unirse al claustro de profesores de la Facultad de Medicina. *–Quizás te puedan pagar tres mil pesetas al mes–* le dijo. Con el Dr. Flórez realizó su Tesis y, cuando éste decidió trasladarse a la Universidad de Cantabria, él permaneció aquí.

Pronto, el Prof. José Boada se incorporó a La Laguna y junto a él el Dr. Feria mantuvo la actividad docente e investigadora durante casi cuarenta años. Trabajaban febrilmente y con escasísimos medios en unos pequeños laboratorios sitios en el Departamento de Anatomía. Unos años más tarde nos trasladaríamos a la actual planta de la Facultad de Medicina.

De sus años de doctorando heredó su interés por los receptores opioides. La naloxona había aparecido poco antes y con ella el desarrollo de una farmacología del dolor, que no ha aportado muchos fármacos nuevos, pero sí un amplio conocimiento de la fisiopatología y la farmacología que ha cambiado notablemente nuestra forma de tratar a los enfermos. Tras comprender que el gran desafío terapéutico se iba a centrar en el tratamiento del dolor crónico y de sus variantes como el dolor del miembro fantasma centró su interés en el desarrollo de modelos animales de dolor crónico. Con proyectos de investigación de ridícula

Correspondencia:

Ricardo Borges Jurado.
Catedrático de Farmacología y Jefe de la Unidad de Farmacología de la Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

Coordinado por

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

dotación (no alcanzaban las setecientas mil pesetas) fue capaz de publicar tres artículos seguidos en la revista *Pain*, todo un hito para cualquier laboratorio, pero mucho más si se trata de La Laguna. Nunca tuvo un becario ni acceso a grandes equipos, sólo una singular destreza manual y una muy bien amueblada cabeza. Sus conocimientos sobre la farmacología del dolor le llevó a colaborar con clínicos, en especial con Miguel Ángel Benítez en la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, con quien ha venido publicando una docena de artículos en revistas como *J Pain Symptom Manage* o *Cancer*. Más recientemente, ha venido colaborando también con Federico Díaz, del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Canarias, con quien ha publicado artículos muy citados en *Expert Opinion on Therapeutic Patents* o en el *European Journal of Immunology*.



Manuel Feria es, sin duda, la persona con mayor sentido de la responsabilidad y compromiso que he conocido. Valga un ejemplo, durante doce años fue el profesor encargado del Animalario de la Facultad de Medicina (el único de nuestra Universidad). Entonces ser “el encargado” suponía ir en su coche a las carpinterías en busca de viruta de madera, elaborar la composición de los piensos o limpiar las jaulas de dos mil animales, cuando Pedro (nuestro mozo del animalario) tomaba sus vacaciones. Siempre con alegría y siempre sin quejas.

Esa experiencia y compromiso le valió que se le encargase el diseño del nuevo Estabulario de la Universidad de La Laguna, en su momento, el más avanzado del país. Aquel esfuerzo, junto a la llegada de nuestra veterinaria María Rosa Arnau, nos ha permitido acometer ambiciosos programas como crear y criar animales modificados genéticamente.

De unos años a esta parte Manolo escribe poesía, a veces surrealistas y otras sus-realistas como cuando nos recita de sus experiencias con la T4 de Madrid, en la elaboración del Plan Bolonia o con “sutilezas escatológicas” como la oda a su propia endoscopia de colon.

Manolo ha ido dejando su impronta humana en los lugares por los que ha pasado como aquella Escuela de Farmacología de Barcelona, o en la ANECA, también en las oposiciones propias y en las ajenas por las que ha pasado.

Una vez, en mitad de una conversación, el Profesor Flórez le espetó: –*Manolo ¿Te has dado cuenta que siempre hablas con sentencias*– A partir de entonces, en servilletas o trocitos de papel, he ido recogiendo esas frases dignas de un prontuario de Groucho Marx. Son unas ciento cincuenta que conforman “*Las sentencias de Manuel Feria*” es un pequeño librito que hemos preparado para la ocasión; me lo pueden pedir y gustosamente se lo haré llegar.

-Aquí en vez de masa crítica hay crítica de la masa

-Si nosotros hubiésemos diseñado la naturaleza no habría forma de estudiarla.

-La probabilidad sólo se cumple frente a lo imposible.

-La Humanidad avanza por el esfuerzo de unos pocos y retrocede por el de muchos

Al escribir una crónica sobre un compañero que se jubila siempre se corre el riesgo de caer en los tópicos; por ello sólo he querido resaltar algunos de los aspectos de su vida académica que hacen de Manuel Feria un personaje singular y, sin embargo, muy poco conocido en la Universidad española, quizás porque le tocó realizar su labor en el lugar más remoto de España.

Quiero resaltar el que es quizás su rasgo humano más característico -la generosidad-. Cuando me reincorporé a La Laguna, luego de mi periplo por Alicante, Inglaterra y Estados Unidos, encontré en él el mejor aliado y mi principal apoyo. Cuando la savia nueva ha venido llegando a La Laguna él fue cediendo todo su espacio del laboratorio y sus aparatos, digo “sus” porque muchos de ellos fueron comprados con su propio dinero.

Ahora se ha ido... despacito y sin hacer ruido. Es difícil imaginar que alguien como él vuelva a poblar nuestra universidad. Ignoro en que empleará ahora sus horas, pero eso escapa de estas sencillas notas: mis notas de agradecimiento a un Maestro. El próximo 10 de Febrero algunos más se lo expresaremos en un sencillo simposio que se celebrará, en su honor, en nuestra Facultad de Medicina. Gracias Manolo.

Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la pérdida de masa ósea en pacientes con deprivación androgénica

Denosumab es el primer inhibidor del ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) comercializado hasta la fecha (1, 2). Pertenece al grupo de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, denosumab presenta un mecanismo de acción completamente diferente al del resto de fármacos de este grupo (1). Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano del subtipo inmunoglobulina (Ig) G2 que se une específicamente al RANKL, impidiendo la interacción del RANKL/RANK, lo que inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, y provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical (3). Tras haber demostrado su eficacia en ensayos aleatorizados fase III, denosumab (Prolia®, Amgen) está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios (AEMPS), para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas (3). Denosumab se administra de forma subcutánea con periodicidad semestral y, en general, es bien tolerado (3). Se revisa a continuación la información relacionada con la indicación de denosumab para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, con un breve apunte a la información sobre la indicación en pérdida de masa ósea en pacientes con deprivación androgénica.

S. Redondo^{1, 2} MD, PhD, U. Medina-Moreno¹ MD, PhD, J. Navarro-Dorado¹, M. Ramajo¹ PhD, T. Tejerina¹ MD, PhD

S. Redondo^{1, 2} MD, PhD, U. Medina-Moreno¹ MD, PhD, J. Navarro-Dorado¹, M. Ramajo¹ PhD, T. Tejerina¹ MD, PhD

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ² Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.

Correspondencia:

T. Tejerina. Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Av. Complutense, s/n. E-mail: teje@med.ucm.es

Coordinado por Teresa Tejerina

Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Av. Complutense, s/n. E-mail: teje@med.ucm.es

1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA

1.1. Osteoporosis posmenopáusica.

1.1.1. Patogenia.

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del hueso que se caracteriza por una pérdida acelerada de la matriz mineral combinada con un deterioro de la microarquitectura ósea (4). La principal consecuencia clínica es un aumento significativo en el riesgo de fractura (5). La forma más frecuente de osteoporosis es la osteoporosis posmenopáusica (6), en la cual algunas mujeres sufren una pérdida rápida de masa ósea tras la reducción en los niveles de estrógenos asociada a la pérdida de función de los ovarios (7, 8). Dicha reducción se correlaciona con un aumen-

to de la expresión de la citoquina RANKL en los osteoclastos (9-11). El déficit de estrógenos en mujeres también se ha asociado a la presencia de una gran cantidad de precursores de osteoclastos en sangre (9, 11). La unión del RANKL con su receptor (RANK, una proteína transmembrana expresada por los osteoclastos) aumenta la resorción ósea al estimular la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos (12).

La pérdida ósea es mayor en los primeros años tras la menopausia, aunque se mantiene constante, a un ritmo más lento, durante el resto de la vida (13, 14). Diversos estudios en la última década han demostrado que, en general, cualquier pérdida ósea patológica en humanos puede estar asociada a aumentos en la expresión de la citoquina RANKL (10, 11).

1.1.2. Incidencia y prevalencia. Consecuencias clínicas, sociales y económicas.

La prevalencia de la osteoporosis a nivel mundial es de aproximadamente 200 millones de personas (6). En nuestro país, la cifra absoluta de mujeres con osteoporosis alcanza los 2 millones (15). Se calcula que aproximadamente un 35% de mujeres mayores de 50 y un 56% de las mayores de 70 años sufren esta enfermedad (16), que a su vez es cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres (15). El coste global es muy elevado debido al gran número de fracturas que genera. Se calcula que cada año tienen lugar en España más de 30.000 fracturas de cadera relacionadas con la osteoporosis. Además, esta cifra aumenta año tras año debido al envejecimiento de la población. En el año 2002 hubo un 54% más de fracturas de cadera que en 1998 (17). Los costes directos de este tipo de fracturas en nuestro país ascienden a más de 315 millones de euros (18, 19). Aunque las fracturas de cadera son las que presentan un mayor coste (estimado en 9.524 € durante los 12 meses siguientes a la fractura), el impacto del resto de fracturas es también muy relevante (coste estimado de 4.588 € para fracturas vertebrales y 2.264 € para fracturas de antebrazo) (18). La carga social y la afectación de la calidad de vida es muy elevada, ya que las fracturas osteoporóticas tienen graves consecuencias incapacitantes. Tras una fractura de cadera, por ejemplo, el 40% de mujeres no pueden caminar por sí solas al cabo de un año, y un 80% padecen alguna alteración funcional para realizar las actividades de la vida diaria (20). Las fracturas vertebrales también tienen importantes consecuencias clínicas, ya que inducen alteración funcional en el 45% de casos e incapacidad parcial o total en el 50% (19). A largo plazo, las fracturas osteoporóticas se asocian a un aumento significativo de la mortalidad (18), incluso en mujeres menores de 65 años (5, 21-23).

1.1.3. Diagnóstico.

La osteoporosis normalmente se diagnostica mediante determinación de la densidad mineral ósea (DMO). La DMO se puede medir con varias técnicas, pero el método más aceptado es la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA o DEXA), que se puede utilizar para medir la DMO en la columna lumbar, cadera o antebrazo y la DMO de todo el organismo (14). Según las directrices de la Organización Mun-

dial de la Salud (OMS) (4), una puntuación T (número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la DMO media en jóvenes adultos sanos del mismo sexo) de -2,5 o inferior en cualquier localización es suficiente para diagnosticar la osteoporosis. Una puntuación T inferior a -1,0 pero superior a -2,5 revela la presencia de baja masa ósea (osteopenia).

Aunque la densidad ósea es uno de los factores más importantes a la hora de predecir el riesgo de fracturas, la edad avanzada, el sexo femenino, un bajo índice de masa corporal, los antecedentes personales o familiares de fractura, el tabaquismo actual, la ingesta de 3 o más bebidas alcohólicas al día, el tratamiento con glucocorticoides o la presencia de otras enfermedades como la artritis reumatoide constituyen factores de riesgo adicionales (24).

1.1.4. Tratamiento.

El manejo terapéutico de la osteoporosis se enfoca hacia la reducción del riesgo de fracturas (24). Para ello se recomienda, en primer lugar, asegurar la presencia de unos niveles adecuados de calcio y vitamina D en todas las pacientes, ya sea mediante la dieta o con suplementos nutricionales, así como la realización de ejercicio físico. Cuando el riesgo de fractura es elevado, debido a una disminución importante de la DMO y/o la presencia de factores de riesgo adicionales, se debe iniciar tratamiento farmacológico con agentes que actúen contra la pérdida ósea (24). Tradicionalmente, los agentes antirresortivos más utilizados han sido los bifosfonatos, el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Otros fármacos disponibles son los análogos de la hormona paratiroidea, y el ranelato de estroncio. Aunque todos estos tratamientos han demostrado eficacia, en mayor o menor medida, en la reducción de la pérdida de masa ósea, algunos presentan problemas de tolerabilidad, principalmente de tipo gastrointestinal (25). Otro problema añadido, al tratarse de una enfermedad crónica y asintomática, es la falta de cumplimiento a largo plazo, observada tanto con pautas de dosificación diarias como también semanales o mensuales (26-28).

A mediados de los años 90, diversas investigaciones llevadas a cabo por científicos de Amgen, permitieron descubrir que la osteoprotegerina (OPG) se une al RANKL (29), inhibiendo la unión a su receptor. Por lo tanto, la OPG

Denosumab es el primer y único inhibidor del ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) comercializado hasta la fecha, que actúa uniéndose específicamente al RANKL e inhibiendo la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, por lo que presenta un mecanismo de acción distinto al resto de fármacos antirresortivos comercializados

Tras haber demostrado su eficacia en ensayos aleatorizados fase III, denosumab (Prolia®), Amgen) está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios (AEMPS), para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas

se vislumbró como una posible diana terapéutica para el tratamiento de las condiciones patológicas caracterizadas por pérdida ósea (30, 31), lo que condujo al desarrollo de denosumab. Aunque pertenece al grupo de medicamentos para tratar las enfermedades óseas, denosumab presenta un mecanismo de acción completamente diferente y novedosos respecto a los fármacos ya existentes en para el tratamiento de las enfermedades óseas, como se expone a continuación (1).

1.2. Pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas más frecuentes en los hombres y se incrementa conforme aumenta la edad. En España, la incidencia en 2008 fue de 57 casos nuevos y 10 muertes por 100.000 habitantes y año (32). La localización metastásica más frecuente del cáncer de próstata es el hueso. El tratamiento de elección en pacientes con metástasis es la terapia de deprivación androgénica (TDA), reservándose la quimioterapia para la segunda línea de tratamiento (33). La TDA se administra también en algunos pacientes con tumores no metastásicos al diagnóstico como tratamiento neoadyuvante o adyuvante (34). La complicación más importante de la TDA es la pérdida de masa mineral ósea. Los estrógenos inhiben la resorción ósea, mientras que los andrógenos promueven la formación ósea. La alteración del equilibrio entre estos mecanismos por tratamiento con inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama o con TDA en pacientes con cáncer de próstata, conduce a una elevación del riesgo de pérdida de masa ósea. Una vez iniciada la TDA, el riesgo de fractura de cadera va aumentando de forma progresiva, ya desde el primer año, hasta llegar a un riesgo relativo de 4, en los pacientes que han recibido TDA durante más de 5 años (35). La pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata en curso de TDA es superior a la observada en la menopausia (36). Tras 10 años de tratamiento con TDA la tasa de osteoporosis alcanza el 80% (37). La ocurrencia de una fractura ósea de cualquier localización en pacientes con cáncer de próstata en curso de TDA está asociada a una disminución de la supervivencia global (38).

La prevención de la disminución de la DMO en pacientes con TDA se basa en diversas estrategias, incluyendo abstención del consumo

de tabaco, moderación en el consumo de alcohol y cafeína, ingesta adecuada de calcio y vitamina D y ejercicio físico. Asimismo tanto algunos bisfosfonatos (alendronato y zoledronato) como denosumab han evidenciado eficacia en ensayos aleatorizados frente a placebo en la preservación de la masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a TDA (33).

2. DENOSUMAB

2.1. Estructura molecular.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano de la subclase IgG2 que está compuesto por 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras, cada una de ellas con 448 y 215 aminoácidos, respectivamente (1). Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se unen con gran afinidad y especificidad a una única molécula diana (39). En el caso de denosumab, la molécula diana es RANKL, una citoquina miembro de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF) (40, 41). La producción de denosumab se lleva a cabo mediante procesos de biotecnología con ratones transgénicos en los que los genes de la inmunoglobulina murina se sustituyen por genes de la inmunoglobulina humana. Este reemplazo génico permite producir anticuerpos que se consideran humanos, a diferencia de otros anticuerpos monoclonales desarrollados para uso clínico (quiméricos o humanizados). La principal ventaja de los anticuerpos completamente humanos es su baja inmunogenicidad, que se debe a la ausencia de proteínas no humanas (42, 43). En los estudios clínicos de denosumab llevados a cabo hasta la fecha no se han observado anticuerpos neutralizantes en ningún paciente (44-49).

A diferencia de los anticuerpos del isotipo IgG1, los anticuerpos IgG2 no son buenos activadores de la respuesta inmunitaria innata del organismo que destruye las células diana, como la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (39, 40, 42, 50). Por lo tanto, denosumab se une a la membrana y al RANKL soluble, pero no se espera que tenga ningún efecto directo sobre las células debido a CDC o ADCC (40, 41). Denosumab no se une con los demás miembros de la familia del TNF (TNF- α , TNF- β , TRAIL y CD40L), lo que indica su especificidad respecto de su diana (1).

Denosumab reduce el riesgo de fracturas vertebrales (reducción de un 68% a los 3 años), de cadera (reducción de un 40%) y no vertebrales (reducción de un 20%) en comparación con placebo. En pacientes con alto riesgo de fracturas, denosumab reduce el riesgo de fracturas de cadera de forma significativa ya a los 12 meses

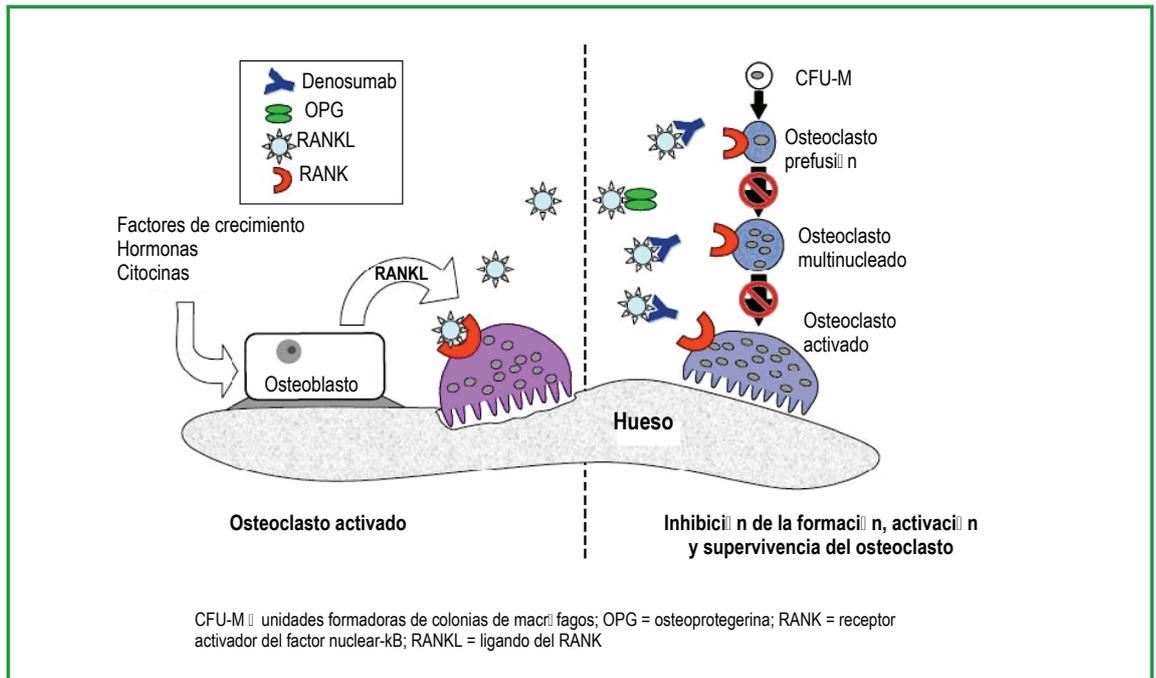


Figura 1. Mecanismo de acción de denosumab(1). Adaptada de: Prolia : EPAR - Public assessment report; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf

2.2. Mecanismo de acción.

Denosumab se une con gran afinidad y especificidad al RANKL. Dicha unión impide la interacción entre RANKL y su receptor RANK, situado en la superficie de los osteoclastos maduros y sus precursores. Como consecuencia, disminuye la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos (Figura 1) (12). La acción de denosumab sobre los osteoclastos tiene lugar tanto a nivel del hueso trabecular como cortical, y genera una disminución de la resorción ósea en todo el esqueleto (3).

En sistemas de cultivo celular con RANKL humano, denosumab inhibe la formación de osteoclastos, pero no se detectan efectos sobre la proliferación de los osteoblastos (1).

2.3. Farmacocinética.

Las características farmacocinéticas de denosumab, administrado por vía subcutánea (SC), se evaluaron en un estudio de escalada de dosis única (de 0,01 a 3 mg/kg) en mujeres posmenopáusicas sanas (51). Los principales marcadores de formación ósea, que se han utilizado para evaluar el efecto de denosumab son: marcadores de recambio óseo (BTMS), como N-Telopéptido (NTX) y C-Telopéptido, mar-

cadore de resorción ósea y fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP) (52). Después de la administración de una dosis SC de 60 mg, la dosis aprobada en la ficha técnica, la concentración sérica máxima (C_{máx}) media fue de 6 mcg/ml (intervalo 1-17 mcg/ml), y el tiempo medio hasta alcanzar la C_{máx} (T_{max}) fue de 10 días (intervalo 2-28 días) (3). La semivida de eliminación media fue de 26 días (intervalo 6-52 días), durante un periodo de 3 meses (intervalo 1,5-4,5 meses). Al cabo de 6 meses, no se detectaron cantidades medibles del fármaco en el 53% de los pacientes (3). No se observan acumulaciones o cambios en la farmacocinética de denosumab en el tiempo después de la administración múltiple de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses (3).

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos, como las inmunoglobulinas naturales, y es improbable que se elimine por metabolismo hepático ni por excreción renal. Probablemente existen dos mecanismos de eliminación de denosumab: una vía de eliminación saturable mediada por las células diana del fármaco y un catabolismo no específico mediado por células del sistema reticuloendotelial (mecanismo común con las otras inmunoglobulinas G) (53).

No es necesario ajustar la dosis de denosumab en pacientes con insuficiencia renal (1). La in-

gesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis (3).

2.4. Actividad farmacológica.

La actividad farmacológica de denosumab produce, según se ha demostrado tanto durante el desarrollo preclínico, en experimentos con ratones (54) y con monos ovariectomizados (55), como durante todo el desarrollo clínico (44, 46, 56-60), una supresión significativa del remodelado óseo. Tras la administración de denosumab se aprecian reducciones significativas en los marcadores de resorción ósea telopéptido N urinario (uNTx) y el telopéptido N sérico (sNTx), a las 12 y 24 horas, respectivamente (44). El marcador de resorción ósea telopéptido del colágeno de tipo 1 (CTx-1) en suero presenta una disminución del 85% a los 3 días. La inhibición de los marcadores de resorción ósea es dependiente de la dosis y, con una dosis de 60 mg de denosumab, se mantiene durante un período de 6 meses. En los últimos 2 meses del intervalo de dosificación semestral se observa todavía una inhibición significativa en todos los marcadores, siendo mayor o igual al 45% en el caso del CTx-1 (intervalo 45-80%) (61). Este efecto revierte tras el aclaramiento de denosumab en suero (44). En general, los marcadores de remodelado óseo alcanzan los niveles previos al tratamiento a los 9 meses posteriores a la última dosis. No se aprecia efecto rebote. En pacientes tratados previamente con denosumab la disminución del CTx-1 tras el reinicio del tratamiento es similar a la observada en pacientes de novo (47-49, 62).

2.5. Toxicidad.

El perfil toxicológico de denosumab fue evaluado en estudios de dosis repetidas (durante un máximo de 12 meses) en macacos, así como en ratones modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética) sometidos a fractura transcortical y en ratones knockout sin RANK o RANKL. En los estudios en macacos, las dosis de denosumab que provocaron una exposición sistémica de 100 a 150 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no afectaron la fisiología cardiovascular, la reproducción masculina o femenina, ni produjeron toxicidad en órganos diana (3). Según los estudios en ratones knockout, la ausencia del RANKL podría interferir en el desarrollo de los ganglios linfáticos del feto y podría causar un trastorno posnatal de la dentición y el crecimiento óseo (3).

No se observaron anticuerpos neutralizantes en seres humanos durante todo el desarrollo clínico del fármaco, aunque sí que fueron detectados cuando denosumab se administró a especies no humanas, como los macacos (1, 49, 63, 64).

2.6. Indicaciones terapéuticas. Desarrollo clínico.

Las indicaciones aprobadas para denosumab (Prolia®, Amgen) son: 1) el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas; denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera; 2) el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas; en hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales (3).

Estas indicaciones se basan en los resultados de un amplio programa de desarrollo clínico, en el que han participado más de 10.000 pacientes con baja masa ósea, con un subgrupo de pacientes que han recibido denosumab durante más de 5 años (46, 56-60).

2.6.1. Estudios de eficacia en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Se llevaron a cabo 2 estudios de fase 1 de dosis única (1, 44) y un estudio de fase 2 con 9 grupos de tratamiento (placebo, alendronato semanal y 7 brazos con denosumab, con dosis entre 6 mg trimestrales y 210 mg semestrales) (49, 63). Se determinó que la dosis más efectiva era 60 mg cada 6 meses por vía SC. En los 80 sujetos del estudio de fase 2 que recibieron denosumab durante 8 años de forma ininterrumpida, los incrementos en la DMO en la columna lumbar y cadera total fueron del 16,8% y 6,9%, respectivamente, con respecto al valor basal. Se observaron también reducciones significativas y sostenidas durante todo el seguimiento en los marcadores de resorción ósea CTx-1 y fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP) (64). Denosumab se toleró bien y la incidencia de acontecimientos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento (49, 63).

En el estudio pivotal de fase 3 (estudio FREEDOM), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se observó una reducción significativa en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La reducción con respecto a placebo fue significativa ya a los 12 meses, y, al cabo de los 3 años de seguimiento, alcanzó el 68% para

Los ratios coste-efectividad incrementales (RCEI) del caso base para denosumab frente a no tratar y frente a alendronato genérico, risedronato genérico e ibandronato genérico se estimaron en 9.623€, 19.701€, 9.808€ y 7.312€ por años de vida ajustados por calidad (AVAC), respectivamente. Estos costes están por debajo del umbral de eficiencia comúnmente aceptado en España (30.000€/AVAC). Además, denosumab fue dominante en comparación con ranelato de estroncio ya que resultó ser menos costoso y más efectivo

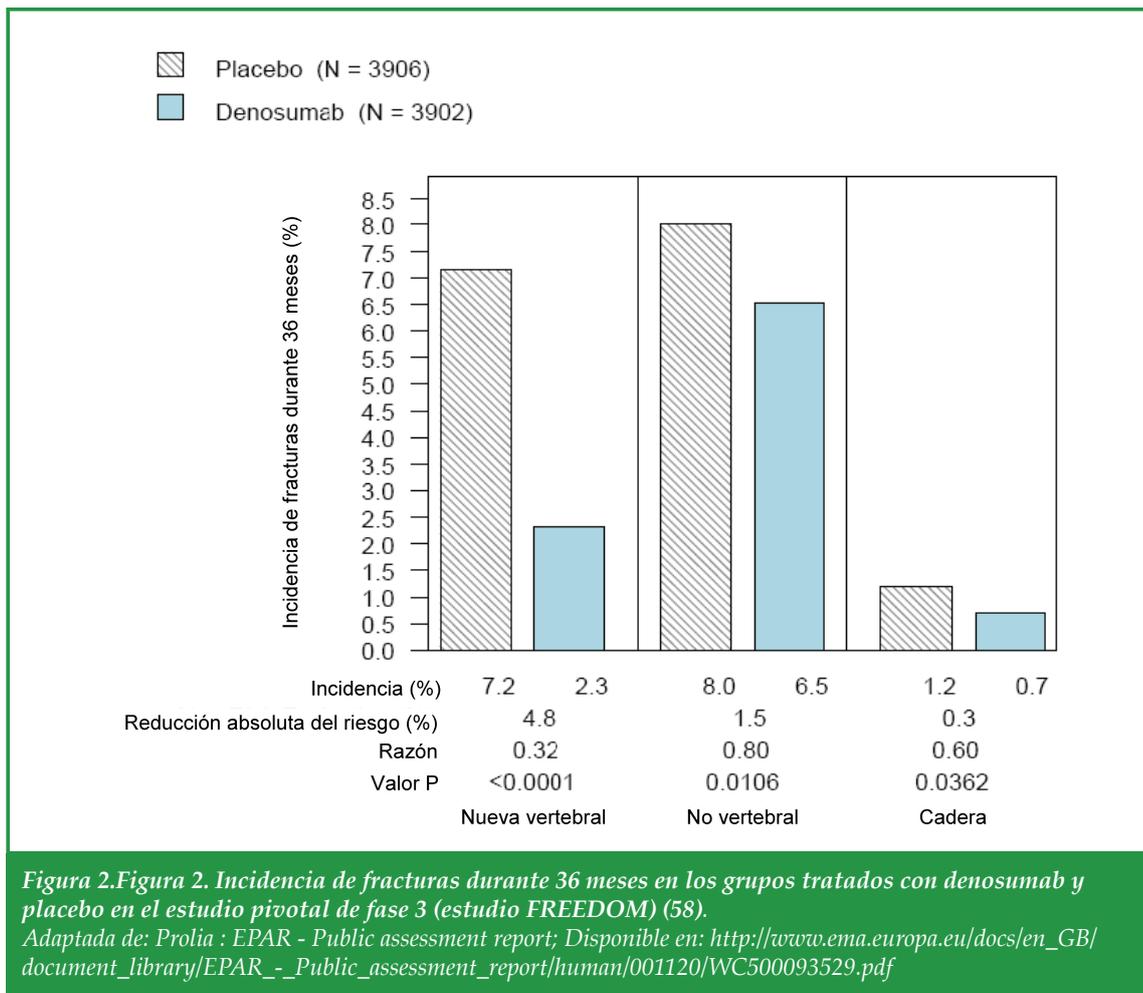


Figura 2. Incidencia de fracturas durante 36 meses en los grupos tratados con denosumab y placebo en el estudio pivotal de fase 3 (estudio FREEDOM) (58).

Adaptada de: Prolia : EPAR - Public assessment report; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf

las nuevas fracturas vertebrales (incidencia del 7,2% en el grupo placebo versus 2,3% en el grupo denosumab, $p < 0,001$), el 40% para las fracturas de cadera (1,2% versus 0,7%, $p = 0,04$) y el 20% para las fracturas no vertebrales (8,0% versus 6,5%, $p = 0,01$) (58) (Figura 2). En concordancia con las reducciones observadas en la incidencia de fracturas, el tratamiento con denosumab también aumentó significativamente la DMO, desde el primer mes, en todas las localizaciones medidas (cadera total y columna lumbar). Al cabo de 3 años, la administración de 60 mg de denosumab cada 6 meses aumentó la DMO de la columna lumbar en un 9,2% y la DMO de la cadera total en un 6,0% en comparación con placebo (59). Durante la fase de extensión, tras un tratamiento continuo de 6 años con denosumab, la DMO continuó aumentando hasta un 15,2% en columna lumbar y un 7,5% en cadera total (65). No hubo aumento en la tasa de eventos adversos, como infecciones, fracturas atípicas o cicatrización retardada. En subgrupos de alto riesgo, como mujeres mayores y aquellos con score T bajo o fracturas vertebrales prevalentes, demostraron más eficacia anti-fractura (66).

En un subanálisis de dicho estudio estratificado por edad (mujeres de 60-74 años / 75-90 años), se observó que la reducción del riesgo de fractura en el grupo con denosumab fue independiente de la edad de las mujeres (60). En conjunto, se observó una reducción significativa en la incidencia de fracturas de cadera en el grupo con denosumab con respecto al grupo placebo ya a los 12 meses (560), lo que no se ha documentado con ningún otro fármaco antirresortivo (67-71).

Se llevaron a cabo también otros dos estudios de fase 3 que compararon la eficacia y la seguridad de denosumab frente a alendronato en mujeres sin exposición previa a bifosfonatos (estudio DECIDE (46)) y en mujeres que habían recibido tratamiento previo con alendronato durante un mínimo de 6 meses (estudio STAND (56)). En el estudio DECIDE se aleatorizaron 1.189 mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea y con poca o ninguna exposición a bifosfonatos a iniciar alendronato o denosumab. Después de 12 meses, el cambio porcentual medio de la DMO desde el valor basal en la cadera total fue del 3,5% con denosumab y del 2,6% con alendronato ($p < 0,0001$)

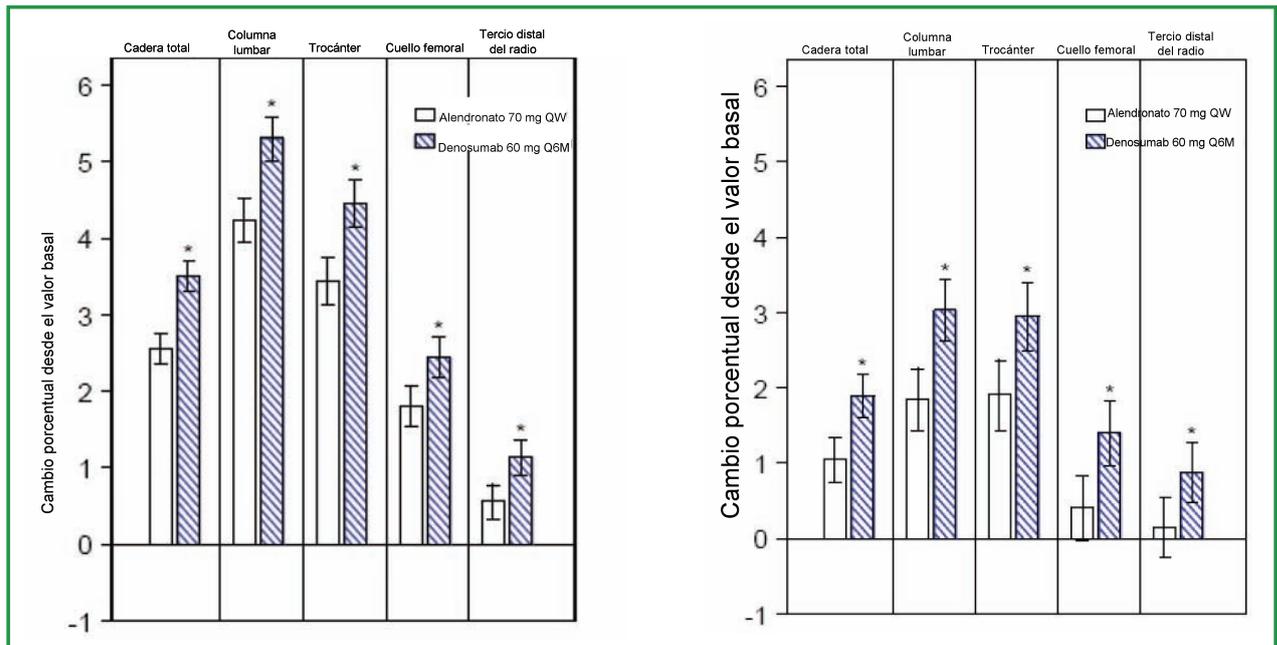


Figura 3. Figura 1. Cambio en la DMO a los 12 meses con respecto al valor basal en los grupos con alendronato y denosumab en los estudios aleatorizados de fase 3 en mujeres con osteoporosis posmenopáusia y a) poca o ninguna exposición previa a bifosfonatos (estudio DECIDE, análisis de superioridad)(46)* y b) en tratamiento previo con alendronato durante un mínimo de 6 meses (estudio STAND, análisis de superioridad)(55)*. *Mayor aumento con denosumab en comparación con alendronato. Adaptadas de: Prolia : EPAR - Public assessment report; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf

Denosumab es, en general, bien tolerado. Durante el desarrollo clínico no se observaron aumentos en el riesgo de cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso en la consolidación de fracturas, osteonecrosis mandibular ni hipocalcemia, y no se produjeron reacciones adversas a la inyección ni anticuerpos neutralizantes

(Figura 3a) (46). Denosumab también produjo aumentos significativamente mayores de la DMO a los 12 meses en comparación con el tratamiento con alendronato en el resto de localizaciones medidas (Figura 3a) (46). En el estudio STAND, 504 mujeres tratadas previamente con alendronato durante una media de 36 meses (intervalo: 6-192 meses) fueron aleatorizadas a recibir denosumab o continuar con alendronato. La transición de alendronato a denosumab provocó aumentos de la DMO superiores a los observados con alendronato de forma continuada en todas las localizaciones medidas (Figura 3b). El aumento de la DMO en la cadera total fue del 1,90% con denosumab y del 1,05% con alendronato ($p < 0,0001$). A los 6 meses se observaron ya aumentos de la DMO significativamente superiores con denosumab ($p < 0,05$) en todas las zonas medidas excepto en el tercio distal del radio (56). Cuando se analizaron los cambios en la DMO en función del tiempo previo con alendronato se obtuvieron los mismos resultados en todos los subgrupos analizados, lo que sugiere que la eficacia de denosumab es independiente de la duración del tratamiento previo con bifosfonatos (56, 72).

En un estudio abierto, aleatorizado y cruzado para evaluar el cumplimiento con respecto a alendronato (estudio DAPS), de dos años de duración, el tratamiento con denosumab se

asoció a valores significativamente superiores de adherencia, cumplimiento y persistencia en comparación con alendronato semanal. En el mismo estudio, un porcentaje significativamente mayor de pacientes prefirió la administración de una inyección cada 6 meses a un comprimido semanal (74-75), lo que concuerda con datos adicionales de preferencia y satisfacción notificados en los estudios DECIDE y STAND (75).

Para evaluar la relación entre los cambios en la DMO inducidos por denosumab y la resistencia del hueso, se han llevado a cabo diversos estudios mediante tomografía computarizada cuantitativa (TCC) periférica de alta resolución. Esta técnica permite investigar la microarquitectura del hueso. En un estudio en 247 mujeres con osteoporosis posmenopáusia aleatorizadas a recibir denosumab, alendronato o placebo, se observó un aumento significativo con denosumab en el grosor cortical del radio distal tras 12 meses (0,3% a 3,4%, $p < 0,001$ con respecto a placebo). En el grupo placebo, descendió el grosor cortical (-2,1% a -0,8%), y en el grupo alendronato el cambio fue de -0,6% a 2,4%. Se vieron cambios similares en la tibia. Dichos cambios se acompañaron de un aumento en la DMO total, cortical y trabecular en los grupos denosumab y alendronato, y de una disminución en el grupo placebo. El efecto de denosumab y alendronato sobre los

cambios en DMO total y cortical del tercio distal del radio fueron mayores con denosumab que con alendronato ($p=0,024$) (57). El momento polar de inercia también se incrementó más con denosumab que con alendronato o placebo ($p<0,001$) (57). Dos subanálisis con resultados de TCC del estudio FREEDOM demostraron que denosumab aumenta el contenido mineral óseo y la resistencia ósea en todas las zonas medidas y tanto en el hueso cortical como en el trabecular (58, 76). Además, la resistencia ósea aumentó significativamente respecto al nivel basal ya a los 12 meses, y la mayoría de los sujetos experimentaron una mejora significativa de la resistencia de la columna vertebral y la cadera con denosumab en el mes 36 (58).

Finalmente, diferentes estudios farmaeconómicos han puesto de manifiesto que denosumab es un fármaco coste-efectivo en la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas en comparación con los tratamientos orales y también frente a no tratar (77-79). Para España se elaboró un modelo de coste-utilidad de denosumab frente a no tratar, alendronato genérico, risedronato genérico, ibandronato oral genérico y ranelato de estroncio en la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Los datos de eficacia en la reducción del riesgo de fractura para denosumab se obtuvieron del estudio FREEDOM (58), y para los comparadores los datos se tomaron de un meta-análisis realizado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (80). La perspectiva considerada fue la del Sistema Nacional de Salud (75). Los ratios coste-efectividad incrementales (RCEI) del caso base para denosumab frente a no tratar y frente a alendronato genérico, risedronato genérico e ibandronato genérico se estimaron en 9.623€, 19.701€, 9.808€ y 7.312€ por años de vida ajustados por calidad (AVAC), respectivamente. Estos costes están por debajo del umbral de eficiencia comúnmente aceptado en España (30.000€/AVAC) (10). Además, denosumab fue dominante en comparación con ranelato de estroncio ya que resultó ser menos costoso y más efectivo (77). Estos resultados están en línea con los de estudios análogos realizados en otros países (Bélgica y Suecia) en los que denosumab también demostró ser una terapia coste-efectiva en comparación con tratamientos orales para la osteoporosis (78, 79).

2.6.2. Estudios de eficacia en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento hormonal sustitutivo

Se llevó a cabo un estudio pivotal de fase 3, controlado con placebo, de 3 años de duración, en 1.468 sujetos con TDA para el cáncer de próstata no metastásico (81). La incidencia de nuevas fracturas fue significativamente menor (en un 62% a los 3 años) en el grupo de denosumab, y la DMO de la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral en el mes 36 aumentó significativamente en relación con placebo ($p < 0,0001$). El efecto en la DMO de la columna lumbar se consideró relevante desde el punto de vista clínico (diferencia del 6,7% a los 24 meses, $p<0,001$) (1,

81). La testosterona total y el antígeno prostático específico (PSA), y la incidencia de aumento del PSA fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En general, no se registraron diferencias clínicamente importantes en la calidad de vida ni en el dolor a lo largo del estudio en ninguno de los grupos de tratamiento. No se produjo ninguna diferencia en la supervivencia global entre denosumab y placebo (1, 81).

También se llevó a cabo un estudio pivotal de fase 3 en 252 mujeres con cáncer de mama no metastásico en tratamiento con inhibidores de la aromatasa (82). El tratamiento con denosumab produjo un aumento significativo de la DMO, evaluada por DXA de la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral en los meses 6 y 12 ($p < 0,0001$). Este estudio, de tamaño muestral pequeño, no estaba diseñado para obtener información acerca de la diferencia en la incidencia de fracturas entre los grupos (1, 81).

2.6.3. Análisis combinado para las dos indicaciones (osteoporosis posmenopáusica y pérdida ósea asociada al tratamiento hormonal sustitutivo)

Se compararon los resultados de cambio en la DMO entre los diferentes estudios pivotaes para las dos indicaciones y se concluyó que tenían magnitudes similares (1).

En conjunto, el programa de desarrollo clínico de denosumab demuestra que su administración es segura y obtiene eficacia antiresortiva en todas las localizaciones del esqueleto medidas, incluyendo tanto zonas de hueso cortical como trabecular. La reducción en el riesgo de fracturas con denosumab es similar a la descrita con la administración intravenosa de ácido zoledrónico y parece superior a las reducciones observadas con bifosfonatos orales para la osteoporosis. Asimismo la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales con denosumab es similar a las descritas con alendronato, risedronato y ácido zoledrónico reducción no observada con todos los fármacos disponibles para tratar la osteoporosis (60).

2.7. Reacciones adversas, precauciones e interacciones.

La seguridad de denosumab ha sido evaluada en más de 10.000 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con un seguimiento de hasta 5 años de duración, y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a TDA (3).

Las reacciones adversas frecuentes (incidencia entre 1-10%) fueron: infección del tracto urinario o del tracto respiratorio superior, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia entre 0,1-1%) fueron: diverticulitis, celulitis, infección del oído y eczema. Se observó también la presencia de hipocalcemia (calcio sérico inferior a 1,88 mmol/l) con una incidencia muy rara (0,05%)

en los ensayos de fase 3 en mujeres con osteoporosis (3). No se notificó ningún caso de hipocalcemia en los dos ensayos clínicos en pacientes oncológicos con TDA. Es importante que los pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis tomen una cantidad adecuada de calcio y vitamina D (3).

Se notificaron infecciones cutáneas que provocaron la hospitalización, principalmente celulitis, en el 0,1% de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibían placebo, frente al 0,4% de mujeres con denosumab. Las infecciones cutáneas globales o graves fueron similares entre los grupos con placebo y denosumab en los estudios de cáncer de mama y próstata (3).

Únicamente en el ensayo clínico de fase 3 en pacientes con cáncer de próstata sometidos a TDA se observó una distribución desigual del número de casos de cataratas (4,7% denosumab, 1,2% placebo) y diverticulitis (1,2% denosumab, 0% placebo) (3).

Se han notificado raramente casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con denosumab 60 mg cada 6 meses (3). Durante el tratamiento con denosumab, si es posible, deben evitarse procedimientos dentales invasivos (3). No está recomendado el uso de denosumab en mujeres embarazadas (3).

No se han realizado estudios de interacciones. No hay datos clínicos sobre la administración conjunta de denosumab y tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos), sin embargo la posibilidad de interacción farmacodinámica se considera muy baja (3). En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, no se modificó la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab con el tratamiento previo con alendronato (3).

RESUMEN

Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente al RANKL e inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, por lo que presenta un mecanismo de acción distinto al resto de fármacos antirresortivos comercializados. Denosumab está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. Denosumab 60 mg, administrado mediante inyección por vía subcutánea cada 6 meses, aumenta la DMO en todas las localizaciones (cadera total, columna lumbar, trocánter, cuello femoral y tercio distal del radio) de forma significativa (desde el primer mes) y sostenida en el tiempo (aumento del 13,7% en columna lumbar y 7,0% en cadera total a los 5 años). Los aumentos en la DMO son superiores a los observados con alendronato semanal por vía oral. Denosumab reduce el riesgo de fracturas vertebrales (reducción de un 68% a los 3 años), de cadera (reducción de un 40%) y no vertebrales (reducción de un 20%) en comparación con placebo. En pacientes con alto riesgo de fracturas, denosumab reduce el riesgo de fracturas de cadera de forma significativa ya a los 12 meses. Se ha descrito un aumento en el cumplimiento, preferencia y satisfacción con denosumab con respecto a alendronato semanal por vía oral. Denosumab es un fármaco coste-efectivo en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en comparación con alendronato, risedronato e ibandronato genéricos y con ranelato de estroncio, todos ellos por vía oral, y también frente a no tratar. Denosumab es, en general, bien tolerado. Durante el desarrollo clínico no se observaron aumentos en el riesgo de cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso en la consolidación de fracturas, osteonecrosis mandibular ni hipocalcemia, y no se produjeron reacciones adversas a la inyección ni anticuerpos neutralizantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prolia : EPAR - Public assessment report. [fecha de acceso 24 de octubre de 2011]; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf.
2. WHO. ATC/DDD Index 2011. 2011 [fecha de acceso 24 de Octubre de 2011]; Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
3. Ficha técnica de Prolia. [fecha de acceso 24 de octubre de 2011]; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.
4. McClung M. Prevention and management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;17(1):53-71.
5. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301(5):513-21.
6. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38(2 Suppl 1):S4-9.
7. Patlak M. Bone builders: the discoveries behind preventing and treating osteoporosis. *FASEB J*. 2001;15(10):1677E-E.
8. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292(4):490-5.
9. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(9527):2010-8.

10. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1221-30.
11. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, Brianza SZ, Cristofaro MA, Tamone C, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone*. 2008;43(1):92-100.
12. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-42.
13. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(10):1965-73.
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention DaT. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
15. Diaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometria en la poblacion femenina espanola. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(3):86-8.
16. Grupo De Trabajo De La Sociedad Española De Investigaciones Óseas Y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica: guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2003;203(10):496-506.
17. Hernandez JL, Olmos JM, Alonso MA, Gonzalez-Fernandez CR, Martinez J, Pajaron M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464-70.
18. Sorio F, Calvo-Crespo E, Sicras-Mainar A et al. Costes relacionados con las fracturas osteoporóticas en España. P017. XXX Jornadas Economía de la Salud, Valencia. Junio 2010. [fecha de acceso: 7 de septiembre de 2011]; Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/138/138v24nEsp.Congreso1a13151551pdf001.pdf>.
19. Gimeno A, Guañabens N, Monegal A, Peris P. Consulta de... osteoporosis. Prous Science Barcelona (Spain). 2005.
20. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*. 1997;103(2A):12S-7S; discussion 7S-9S.
21. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int*. 1998;8(6):599-603.
22. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(2):92-6.
23. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556-61.
24. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399-428.
25. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2003;14(3):259-62.
26. Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(14):2303-15.
27. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*21(1):145-55.
28. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgstrom F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*. 2009;122(2 Suppl):S3-13.
29. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(7):3597-602.
30. Khosla S. Minireview: the OPG / RANKL / RANK system. *Endocrinology*. 2001;142(12):5050-5.
31. Goltzman D. Osteolysis and cancer. *J Clin Invest*. 2001;107(10):1219-20.
32. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. [fecha de acceso 24 de octubre de 2011]; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
33. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*59(4):572-83.
34. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*59(1):61-71.
35. Morote J, Martinez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo G, et al. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol*. 2003;44(6):661-5.
36. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(1):24-34.
37. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 2007;69(3):500-4.
38. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(3):1005-7.
39. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol*. 2005;23(9):1147-57.
40. Roskos L, Davis C, Schwab G. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Development Research*. 2004;61(3):108-20.
41. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29(2):155-92.
42. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005;23(9):1117-25.
43. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother*. 2006;29(1):1-9.
44. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1059-66.
45. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2149-57.
46. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24(1):153-61.
47. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res*. 2007;22(12):1832-41.
48. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006;354(8):821-31.
49. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43(2):222-9.
50. Brekke O, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003;2(1):52-62.
51. Peterson MC, Stouch BJ, Chen D, et al. AMG 162 maintains serum concentrations for up to 9 month following a single subcutaneous dose in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2003;18(suppl 2):S166. Abstract SA393 and

- poster.
52. Lewiecki EM. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Health Patient Saf.* 2011;3:79-91
 53. Tat SK, Padrines M, Theoleyre S, Couillaud-Battaglia S, Heymann D, Redini F, et al. OPG/membranous--RANKL complex is internalized via the clathrin pathway before a lysosomal and a proteasomal degradation. *Bone.* 2006;39(4):706-15.
 54. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res.* 2009;24(2):182-95.
 55. Ominsky MS, Stouch B, Schroeder J, Pyrah J, Stolina M, Smith SY, et al. Denosumab, a fully human RANKL antibody, reduced bone turnover markers and increased trabecular and cortical bone mass, density, and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone.* 2011;49(2):162-73.
 56. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81.
 57. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010;25(8):1886-94.
 58. Keaveny T, Genant H, Zanchetta J, Kendler D, Brown J, Gomaere S, et al. Denosumab Improves Both Femoral and Vertebral Strength in Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Trial. *ASBMR.* 2010;Oral presentation 1099.
 59. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
 60. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727-36.
 61. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348(9041):1535-41.
 62. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom.* 2008;11(3):351-9.
 63. Miller P, Bolognese M, Lewiecki E, McClung M, Weinstein R, Ding B, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 6 year results of a phase 2 Clinical Trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1):1026.
 64. McClung MR, Lewiecki EM, Bolognese MA, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover: 8-Year Results of a Phase 2 Clinical Trial. Oral communication presented at: American Society for Bone and Mineral Research 2011 Annual Meeting, San Diego 16-20 September 2011. Abstract 1061.
 65. Man Z, Papapoulos S, Chapurlat R, Cummings SR, Brandi ML, Brown JP, et al. Five-year denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM trial extension. Abstract presented at the European Congress on Osteoporosis & Osteoarthritis March 23-26, 2011. 2011.
 66. Ferrari S. Treatment of osteoporosis with Denosumab. *Ther Umsch.* 2012 Mar;69(3):182-6.
 67. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9(5):461-8.
 68. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*58(2):292-9.
 69. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344-52.
 70. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-40.
 71. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22.
 72. Cooper C, Reginster JY, Cortet B, Diaz-Curiel M, Lorenc RS, Kanis JA, Rizzoli R. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin.* 2012 Mar;28(3):475-91. Epub 2012 Feb 23.
 73. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lilliestol M, Moffett AH, Borenstein J, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int.* 2010.
 74. Freemantle N, Kendler D, Kaur P, Siddhanti S, Tang E, Macarios D, et al. DAPS (denosumab adherence preference satisfaction): results of the second year of the crossover study. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):S98.
 75. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Horne R, Varon SF, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int.* 2010;21(5):837-46.
 76. Genant H, Engelke K, Hanley D, Brown J, Omizo M, Bone H, et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2010;47(1):131-9.
 77. Darbà J, Kaskens L, Sorio F. Cost-utility of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Spain. *PMS48. ISPOR 5-8 Nov 2011.*
 78. Hilgsmann M, Reginster JY. Cost effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(10):895-911.
 79. Jonsson B, Strom O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES, Tosteson A, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):967-82.
 80. NICE, Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline Osteoporosis: "Assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk". (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11621/42362/42362.pdf>), 2008.
 81. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55.
 82. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4875-82.

Vareniclina (Champix®): Evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares

(Nota informativa de la AEMPS 2011/15, de 22 de julio de 2011)

La Agencia Europea de Medicamentos ha evaluado nuevos datos publicados sobre reacciones cardiovasculares de vareniclina concluyendo que los beneficios que aporta el medicamento para dejar de fumar siguen compensando el ligero aumento observado de reacciones adversas cardiovasculares

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han confirmado que el balance beneficio-riesgo para vareniclina (Champix®) continúa siendo positivo, a pesar de los resultados de un reciente meta-análisis realizado sobre los efectos adversos cardiovasculares del medicamento. La evaluación ha concluido que el ligero aumento del riesgo de problemas cardiovasculares, que los autores de este estudio han descrito, no sobrepasa los beneficios que vareniclina proporciona ayudando a las personas que desean dejar de fumar.

Champix® está autorizado en Europa desde septiembre de 2006 (en España desde octubre del mismo año), y su ficha técnica incluye información acerca de las posibles reacciones adversas cardiovasculares del medicamento.

El meta-análisis evaluado, publicado el 4 de julio en la revista Canadian Medical Association Journal, investigaba el número de eventos cardiovasculares combinados en una variable que incluía infarto de miocardio, ictus, alteraciones del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca y muerte relacionada con problemas cardiovasculares en un total de 8.216 pacientes en tratamiento con Champix®, o placebo, que participaron en 14 ensayos clínicos aleatorizados de duración igual o menor a un año. Este meta-análisis ha encontrado que los acontecimientos descritos eran poco frecuentes en ambos grupos, existiendo un número li-

geramente superior en los pacientes tratados con vareniclina: el 1,06% de los pacientes en tratamiento con Champix® sufrió un acontecimiento de este tipo (52 pacientes de 4.908 tratados) frente al 0,82% de los pacientes que tomaban placebo (27 de un total de 3.308), sin encontrarse diferencias en las tasas de mortalidad entre ambos grupos.

El CHMP ha identificado una serie de limitaciones del meta-análisis, entre las que destacan la elección de la variable combinada, el alto número de abandonos entre los pacientes que recibían placebo, la falta de información sobre la secuencia temporal de los acontecimientos y la exclusión de todos aquellos estudios sin eventos adversos de este tipo. En opinión del comité científico, estas limitaciones impiden alcanzar conclusiones sólidas basadas en este meta-análisis.

Además, una limitación fundamental del meta-análisis para establecer conclusiones sobre el balance beneficio-riesgo de vareniclina es que sólo se recogen en él acontecimientos adversos ocurridos a corto plazo, mientras que los beneficios de dejar de fumar en términos de reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades graves se producen a lo largo del tiempo en los exfumadores. En este sentido, se van a realizar nuevos análisis con el fin de modelizar el balance riesgo-beneficio global, incluyendo los beneficios a largo plazo.

Referencias

1. Singh S et al. 2011 Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ Julio 4, 2011. doi: 10.1503/cmaj.110218. Disponible en la URL: <http://www.cmaj.ca/content/early/2011/07/04/cmaj.110218>
2. Ficha Técnica e información del producto: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=abrirFichaEMEA&especialidad=CHAMPPIX+1MG+56+COMP+RECUB+PELIC&codigo=06360005>

Derivados Terpénicos en supositorios: Restricciones de uso en niños

(Nota informativa de la AEMPS 2011/17, de 22 de septiembre de 2011)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la contraindicación en niños menores de 30 meses o con antecedentes de convulsiones febriles o epilepsia, del uso de medicamentos en forma de supositorios que contienen derivados terpénicos (alcanfor, cineol, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpina, tomillo, trementina)

Los derivados terpénicos (alcanfor, cineol, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpina, tomillo, trementina), provienen fundamentalmente de plantas, se encuentran disponibles en diversos países europeos como principios activos de medicamentos elaborados en distintas formas de administración (tópica, oral, inhalada, rectal). El uso más amplio de estos derivados es para el tratamiento sintomático de la tos, alteraciones bronquiales y síntomas catarrales.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado el balance beneficio/riesgo de estos medicamentos administrados en supositorios en niños. Esta revisión fue propuesta por las autoridades francesas, motivada por el riesgo de alteraciones neurológicas (convulsiones) que podrían asociarse con el uso de estos medicamentos en supositorios en niños pequeños, en relación al beneficio esperado. La información revisada por el CHMP ha incluido los estudios que se presentaron para la autorización de estos medicamentos y otros aportados por los titulares de la autorización de comercialización, así como datos procedentes de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y estudios publicados.

Las conclusiones de esta revisión han sido que existe un riesgo de alteraciones neurológicas, en particular convulsiones, en niños de corta edad y en aquellos con antecedentes de epilepsia o de convulsiones febriles, por lo que el CHMP ha recomendado contraindicar su uso en niños menores de 30 meses o en aquellos con los antecedentes mencionados. Adicionalmente, se ha concluido que la eficacia de estos medicamentos no está claramente demostrada al no disponerse de ensayos clínicos controlados con estos medicamentos en forma de supositorios en pacientes pediátricos.

Esta revisión no afecta a otras presentaciones diferentes a los supositorios como pueden ser formas de administración tópica, oral o inhalada.

En España se encuentran autorizados varios medicamentos en supositorios con alguno de los principios activos mencionados, indicados en niños menores de 30 meses, aunque únicamente se encuentran comercializados Brota rectal supositorios niños y Pilka supositorios lactantes y niños. La AEMPS actualizará la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos con objeto de introducir esta contraindicación.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II): Los datos disponibles no apoyan su asociación con el riesgo de cáncer

(Nota informativa de la AEMPS 2011/18, de 21 de octubre de 2011)

La AEMPS informa que tras la revisión de los datos disponibles en relación con la posible asociación entre el uso de ARA II y cáncer, se ha concluido que la evidencia disponible no apoya la asociación del uso de ARA II y la aparición de casos de cáncer

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo sobre la posible asociación entre el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y la aparición de casos de cáncer. Los ARA II autorizados en España son los siguientes principios activos: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), ha revisado la información disponible, incluyendo los datos procedentes de meta-análisis de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y estudios experimentales. Esta revisión concluye que actualmente no existe evidencia de que el uso de ARA II se asocie a la aparición de nuevos casos de cáncer en los pacientes tratados, manteniéndose el balance beneficio-riesgo favorable de estos medicamentos en sus indicaciones autorizadas. Estas conclusiones coinciden con las alcanzadas por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS en relación con este mismo asunto.

Esta revisión se inició tras la publicación de un meta-análisis de ensayos clínicos en el que se observaba un ligero incremento en la aparición de casos de cáncer (en particular cáncer de pulmón) en pacientes tratados con ARA II, sin que se observase un aumento de la mortalidad por cáncer o por otras causas. Sin em-

bargo, el análisis detallado de este estudio ha puesto de manifiesto algunos problemas metodológicos que debilitan sus conclusiones; entre ellos un tiempo de seguimiento de los pacientes insuficiente para establecer una relación causal del cáncer detectado con el tratamiento, la falta de información sobre el riesgo de cáncer antes del tratamiento en los pacientes tratados y posibles sesgos de publicación.

Posteriormente, se han publicado tres nuevos metanálisis (Food and Drugs Administration², Bangalore et al³ y ARB trialists Colaboration⁴). En ninguno de ellos se observó un incremento de riesgo de cáncer o de mortalidad por cáncer.

También se han publicado tres estudios epidemiológicos. Dos de ellos tienen un diseño de cohortes retrospectivo, llevados a cabo en Dinamarca (Pasternak et al⁵) y Taiwan (Huang et al⁶) respectivamente. El tercero es un estudio de casos y controles anidado llevado a cabo también en Taiwan (Chang et al⁷). En estos estudios tampoco se observó un incremento de riesgo de cáncer. Los análisis llevados a cabo tampoco mostraron un incremento de riesgo ni para exposiciones superiores a los 5 años ni para ningún ARA II específico.

Teniendo en cuenta estos datos, se puede concluir que actualmente no existen evidencias suficientes de que exista una asociación entre la aparición de cáncer y el uso de ARA II.

Referencias

1. Sipahi I et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010; 11: 627 - 636
2. U.S Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs--Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). 2 de junio de 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm>
3. Bangalore S et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324 168 participants from randomised trials. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 65 - 82
4. The ARB trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138769 individuals. *J Hypertens* 2011; 29: 623-635.
5. Pasternak B et al. Use of Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Cancer. *Circulation*. 2011; 123: 1729-1736.
6. Huang CC et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1028-1033
7. Chang CH et al. Angiotensin receptor blockade and risk of cancer in type 2 diabetes mellitus: a nationwide case-control study. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 1;29(22):3001-7

Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

(Nota informativa de la AEMPS 2011/19, de 27 de octubre de 2011)

Citalopram puede provocar prolongación del intervalo QT, siendo el riesgo mayor conforme aumenta la dosis administrada. Por ello, la dosis máxima recomendada de citalopram se reduce a 40 mg al día. En pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, la dosis máxima no deberá superar los 20 mg diarios

El citalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que se encuentra autorizado para el tratamiento de la depresión, el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo compulsivo. En España se encuentran actualmente autorizados los siguientes medicamentos con citalopram: Prisdal, Seropran, Calton, Citaleq, Citalvir, Estabel, Relepaz, Seregra y Sodor, además de un importante número de genéricos.

Las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han revisado los datos procedentes de un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado para valorar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) en adultos sanos a los que se les administró 20 y 60 mg diarios de citalopram.

Los resultados del estudio han puesto de manifiesto, que comparado con placebo, el cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fue de 7,5 milisegundos (mseg) (IC 90% 5,9-9,1) para la dosis de 20 mg/día de citalopram y de 16,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 60 mg/día. Estos resultados muestran que citalopram produce un alargamiento dosis dependiente del intervalo QT.

El intervalo QT representa la duración de la despolarización ventricular y la repolarización posterior. Un retraso en la repolarización (representado por una prolongación del intervalo QT) favorece el desarrollo de arritmias cardíacas como la denominada Torsade de Pointes, y posiblemente de otras arritmias ventriculares en determinadas circunstancias.

Adicionalmente, se han evaluado las notificaciones espontáneas recibidas tras la comercialización de citalopram en Europa, identificándose casos de prolongación del intervalo QT, así como de arritmia ventricular incluyendo Torsade de Pointes, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca.

En base a los resultados de la evaluación realizada, la Agencia Española de Medicamentos

y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG a dosis altas, para adultos, la dosis máxima recomendada de citalopram pasa a ser de 40 mg al día.
- De acuerdo con lo anterior, en ancianos y en pacientes con disfunción hepática, la dosis máxima no deberá superar los de 20 mg diarios.
- Se contraindica el uso de citalopram en pacientes:
- Con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.
- En tratamiento con algún medicamento con capacidad para prolongar el intervalo QT.
- Se recomienda precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, por ejemplo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipocaliemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante.

De acuerdo con lo expuesto, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones para profesionales sanitarios:

- Los médicos deberán reevaluar a los pacientes tratados con dosis superiores a las que acaban de ser establecidas, e iniciar la reducción de las mismas de modo gradual con el objeto de evitar la aparición de síntomas de retirada.
- Se debe informar a los pacientes para que contacten con su médico inmediatamente, si durante el tratamiento con citalopram experimentan signos y/o síntomas relacionados con alteración de la frecuencia o el ritmo cardíaco.

Metoclopramida: Restricciones de uso en niños y adolescentes

(Nota informativa de la AEMPS 2011/20, de 27 de octubre de 2011)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas condiciones de autorización de metoclopramida: Su uso se contraindica en niños menores de 1 año; Su uso no se recomienda en niños y adolescentes entre 1 y 18 años; se siguen evaluando en Europa los datos disponibles para este grupo de población

La metoclopramida es una benzamida sustituida que se utiliza como antiemético y pro-cinético.

Las reacciones extrapiramidales son una reacción adversa conocida de la metoclopramida. Entre estas reacciones están la distonía aguda y discinesia, síndrome de parkinson y acatisia, particularmente en niños y adultos jóvenes. Son más frecuentes cuando se utilizan dosis altas.

Dentro de un procedimiento europeo de evaluación del uso de productos en la población pediátrica, se ha revisado la información disponible sobre metoclopramida relativa a estudios farmacocinéticos y datos del perfil de eficacia y seguridad en la población pediátrica (notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas, ensayos clínicos, estudios de seguridad y casos individuales publicados).

Esta evaluación del uso de medicamentos en población pediátrica, ha concluido lo siguiente:

- El aclaramiento de metoclopramida tiende a disminuir en recién nacidos, por lo que la eliminación del fármaco es más lenta en esta población.
- El riesgo de reacciones extrapiramidales es mayor en niños menores de 1 año en comparación con niños y adolescentes de edades comprendidas entre 1 y 18 años.
- El riesgo de reacciones extrapiramidales es mayor en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 1 y 18 años en comparación con los adultos.

En base a los resultados de la evaluación se han adoptado las siguientes medidas:

- El uso de metoclopramida se contraindica en niños menores de 1 año.
- No se recomienda su uso en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 1 y 18 años. No obstante, actualmente siguen en revisión todos los datos de seguridad disponibles en este último grupo de población. La AEMPS informará de cualquier nuevo cambio que se adoptara en relación al uso de metoclopramida en estos pacientes.

En España metoclopramida es el principio activo de los siguientes medicamentos:

- Primperán 1 mg/1 ml solución oral.
- Primperán 10 mg comprimidos.
- Primperán 260 mg/100 ml gotas orales en solución.
- Primperán 10 mg/2 ml solución inyectable.
- Primperán 100 mg/5 ml solución inyectable.
- Metoclopramida Kern Pharma 1 mg/ml solución oral.
- Metoclopramida Pensa 1 mg/ml solución oral.

Además se encuentra como componente de otros medicamentos, en combinación con otros principios activos: Aeroflat comprimidos, Antianorex triple solución oral, Suxidina comprimidos.

Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal

(Nota informativa de la AEMPS 2011/21, de 27 de octubre de 2011)

Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, no debiéndose utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave. Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse. En pacientes mayores de 75 años o con insuficiencia renal, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

La AEMPS informa sobre las nuevas recomendaciones de vigilancia y control de la función renal en pacientes antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán (Pradaxa®) y a lo largo del mismo.

Dabigatrán es un anticoagulante oral, inhibidor de la trombina, autorizado para las siguientes indicaciones:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo

La aparición de episodios hemorrágicos es una posible reacción adversa, conocida y frecuente para dabigatrán. En los ensayos clínicos se observaron en el 14% de los pacientes tratados en cirugía de cadera o de rodilla y en el 16,5% de los pacientes tratados con fibrilación auricular.

Dado que la eliminación de dabigatrán se realiza mayoritariamente por vía renal, la insuficiencia renal, entre otros, constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Adicionalmente, existen otros factores que incrementan el riesgo de sangrado durante el tratamiento con dabigatrán como son la edad > 75 años, insuficiencia renal moderada, bajo peso corporal, interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos, o patologías que comportan riesgo hemorrágico.

Recientemente se han notificado en Japón varios casos mortales de hemorragias en pacientes tratados con dabigatrán. Eran pacientes de edad avanzada (de 70 a 100 años), y algunos de ellos padecían insuficiencia renal grave,

que constituye una contraindicación del uso de dabigatrán en Europa. Como consecuencia, las agencias de medicamentos europeas han revisado la información disponible sobre los casos de hemorragias notificados con dabigatrán.

La conclusión de esta revisión ha sido que, con objeto de minimizar el riesgo de hemorragia, es necesario insistir en que no deben tratarse con dabigatrán pacientes con insuficiencia renal grave, siendo necesario ajustar la dosis en aquellos con algún deterioro de la función renal. Para ello, ésta se debe valorar en los pacientes antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Esto es especialmente relevante en pacientes de edad avanzada, en aquellos que pudieran tener insuficiencia renal no diagnosticada o en situaciones clínicas que puedan conducir al deterioro de la función renal.

Por ello, el CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado modificar la ficha técnica de Pradaxa® con objeto de intensificar las precauciones relativas al control de la función renal en pacientes candidatos al tratamiento con dabigatrán o que ya lo están recibiendo.

Las nuevas recomendaciones de control de la función renal son las siguientes:

Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min).

Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).

En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia

(Nota informativa de la AEMPS 2011/22, de 4 de noviembre de 2011)

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que la dosis recomendada para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (clase funcional III y IV de la NYHA) es de 25 a 50 mg diarios, debiéndose realizar mediciones periódicas de potasio sérico a lo largo del tratamiento

Espironolactona es un diurético ahorrador de potasio que actúa mediante inhibición competitiva de la aldosterona. El efecto resultante es la pérdida de agua y sodio urinarios, y la retención de potasio e hidrógeno. Se encuentra autorizado en España para su administración por vía oral en comprimidos de 25 mg y 100 mg para el tratamiento de la hipertensión arterial (la dosis inicial habitual es de 50-100 mg al día) y de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) clases III y IV de la NYHA (habitualmente 25 mg al día).

Su indicación en la ICC se fundamenta en los resultados del ensayo clínico RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), publicado en 1999 en el que la adición de 25 mg de espironolactona al tratamiento con enalapril, en pacientes con ICC de clase funcional III o IV, durante más de 24 meses, redujo en un 30% el riesgo de muerte y en un 35% las hospitalizaciones por empeoramiento de la ICC.

Sin embargo, pronto se constató²⁻³ en la práctica clínica una frecuencia de hiperpotasemia asociada al tratamiento con espironolactona mayor que el 2% observado en el ensayo RALES. Ello se debía fundamentalmente a la falta de control adecuado de los niveles de potasio y de creatinina séricos, o a la utilización de dosis inadecuadas de espironolactona.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano ha seguido recibiendo notificaciones de casos de hiperpotasemia asociados al uso de espironolactona. En algunos casos⁴⁻⁵, los pacientes recibían dosis inadecuadas (100 a 300 mg diarios) de espironolactona, o junto con más de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con otros ahorradores de potasio, o incluso manteniendo suplementos de potasio.

Teniendo en cuenta la situación, la AEMPS reco-

mienda a los profesionales sanitarios las siguientes medidas:

- Es crítico vigilar y controlar los niveles séricos de potasio en pacientes con insuficiencia cardiaca clases III y IV de la NYHA que reciben espironolactona.
- La dosis para el tratamiento de la ICC no debe ser superior a 50 mg diarios. Por tanto, las presentaciones de 100 mg de espironolactona por comprimido no deben utilizarse en estos pacientes.
- Debe evitarse el uso concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) o antagonistas de la aldosterona (eplerenona, drospironona).
- Debe evitarse el uso de suplementos de potasio orales en pacientes con niveles séricos de potasio > 3,5 mmol/L.
- Debe recordarse que el uso simultáneo con IECA, ARA-II, beta-bloqueantes, heparinas, AINE y sal de mesa para hipertensos facilita la aparición de hiperpotasemia.
- Los controles de potasio y creatinina séricos deben realizarse en la semana siguiente al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis de espironolactona, posteriormente cada mes durante los 3 primeros meses, luego cada trimestre durante un año y tras el año de tratamiento, cada seis meses.
- En pacientes de más de 80 años debe valorarse la filtración glomerular y una posible insuficiencia renal oculta.
- Interrumpir transitoria o definitivamente el tratamiento si los niveles séricos de potasio son > 5 mmol/L o de creatinina son > 4 mg/dL.

Referencias

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709-17
2. Schepkens, Vallholder R, Billiow JW, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110 (6): 438-41.
3. Juurlink DN, Mamdani M, Lee D, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51
4. Tato A, Merino JL, Liaño F, Tenório MT, Arambari M, Cano MT et al. Hiperpotasemia yatrogénica: un problema de salud pública. *Nefrología Extrahospitalaria* 2002; 2: 21-4
5. Pereira E, Carreño A, Bennouna M, Ferreras I. La sombra del RALES es alargada. *Atención Primaria* 2010; 42: 487-8

Escitalopram: Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

(Nota informativa de la AEMPS 2011/23, de 27 de octubre de 2011)

Escitalopram puede producir una prolongación dosis dependiente del intervalo QT del electrocardiograma, por lo que la dosis máxima recomendada de escitalopram en pacientes mayores de 65 años se reduce a 10 mg al día

El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que se encuentra autorizado para el tratamiento de episodios depresivos mayores, trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno obsesivo compulsivo. En España se encuentran actualmente autorizados los siguientes medicamentos con escitalopram: Ciprexal, Escilan, Esertia, Heipram, Mozarin, Escitalopram EFG.

Tras la evaluación de citalopram y su relación con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) (ver nota informativa 19/2011 de la AEMPS), las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han revisado la información disponible a este respecto para escitalopram por tratarse este, de un enantiómero de citalopram con indicaciones similares.

Los datos procedentes de un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado para valorar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) en voluntarios sanos a los que se les administró 10 y 30 mg diarios de escitalopram han puesto de manifiesto que escitalopram produce un alargamiento de la dosis dependiente del intervalo QT. El cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fue de 4,3 milisegundos (mseg) (IC 90% 8,6-12,8) para la dosis de 10 mg/día de escitalopram, y de 10,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 30 mg/día.

Adicionalmente, se han revisado las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas en las que aparecía registrado es-

citalopram como medicamento sospechoso de haber provocado prolongación del intervalo QT; El análisis de estas notificaciones ha identificado casos de arritmia ventricular incluyendo Torsade de Pointes.

En base a los resultados de la evaluación realizada, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG a dosis altas, en pacientes mayores de 65 años, la dosis máxima recomendada de escitalopram pasa a ser de 10 mg al día.
- Se contraindica el uso de escitalopram en las siguientes situaciones:
 - Pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.
 - Uso concomitante con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT del electrocardiograma.
- Escitalopram se debe utilizar con precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, por ejemplo aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, infarto de miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipocaliemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante.

Domperidona y riesgo cardíaco

((Nota informativa de la AEMPS 2011/24, de 4 de noviembre de 2011))

Algunos estudios epidemiológicos muestran que domperidona puede asociarse con un aumento de riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco. Este riesgo parece ser superior en pacientes mayores de 60 años, o en aquellos que toman dosis diarias superiores a 30 mg. Debe utilizarse la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños

La domperidona es un agente procinético, con actividad antidopaminérgica que posee propiedades antieméticas. En España se encuentra disponible actualmente bajo los nombres comerciales de Motilium® y Domperidona Gamir®, autorizados en adultos para el alivio de las náuseas y vómitos, sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico. En niños, el uso de domperidona está autorizado para el alivio de las náuseas y vómitos.

La seguridad cardiovascular de domperidona ha venido revisándose en los últimos años, habiéndose actualizado la ficha técnica de estos medicamentos. Actualmente la ficha técnica incluye información sobre el riesgo de prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma.

Dos estudios epidemiológicos publicados en 2010 indican una asociación modesta entre el uso de domperidona y muerte súbita de origen cardíaco o arritmias ventriculares^{1,2}.

Las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han revisado la información disponible a este respecto, en particular la procedente de los estudios epidemiológicos disponibles y los datos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

La conclusión de esta evaluación indica que domperidona puede estar asociada con un ligero aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco, en particular en pacientes mayores de 60 años o en pacientes que utilizan una dosis diaria mayor de 30 mg. El balance beneficio-riesgo de domperidona en sus indicaciones autorizadas se mantiene favorable.

De acuerdo con estas conclusiones, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Valorar si el paciente tiene antecedentes de patología cardíaca a la hora de prescribir domperidona, teniendo especial precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardíaca, particularmente QTc, con trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva.
- Utilizar la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños .
- Tener especial precaución en el uso de domperidona en pacientes de edad avanzada o en aquellos que utilizan dosis altas de domperidona.

Referencias

1. Van Noord et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Safety* 2010; 33: 1003-1014
2. Johannes C et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 881-888

Escitalopram: Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

(Nota informativa de la AEMPS 2011/25, de 5 de diciembre de 2011)

La revisión de los datos procedentes de ensayos clínicos ha mostrado que atomoxetina puede producir cambios clínicamente importantes en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca. La atomoxetina está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular graves. Se debe llevar a cabo una monitorización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina.

La atomoxetina (Strattera®) está indicada en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes, como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH.

Un análisis reciente de los datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados con atomoxetina en niños y adultos, indicó que la mayoría de los pacientes tratados con atomoxetina experimentan un modesto incremento de la presión arterial (incremento medio inferior a 5 mm Hg) y de la frecuencia cardíaca (incremento medio inferior a 10 lpm), tal y como se recoge en la ficha técnica de Strattera®.

Sin embargo, en esta revisión se observó que una proporción de pacientes tratados con atomoxetina (aproximadamente 6-12% de niños y adultos) experimentaron cambios clínicamente relevantes en la frecuencia cardíaca (20 lpm o más) o en la presión arterial (15-20 mm Hg o más).

Adicionalmente, en un número reducido (15-32%) de los pacientes que experimentaron cambios clínicamente relevantes en la presión arterial y frecuencia cardíaca, éstos se mantuvieron en el tiempo o progresaron.

No es posible identificar factores de riesgo o grupos específicos de pacientes de especial riesgo, por lo que se considera necesario una evaluación clínica y cardiovascular antes y durante el tratamiento con atomoxetina, especialmente en aquellos pacientes que pueden ser susceptibles de un empeoramiento de su situación clínica por este motivo. En el caso de que antes del inicio o durante el tratamiento se identificasen antecedentes o la aparición de enfermedad cardiovascular, se debe llevar a cabo una valoración por un cardiólogo.

Asimismo, el uso de atomoxetina se ha contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave.

Tomando como base estas conclusiones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), establece las siguientes recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- El uso de atomoxetina está contraindicado en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves en los que se puede esperar un deterioro con un incremento en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca clínicamente importante.
- En aquellos pacientes en los que se esté considerando el tratamiento, se recomienda realizar un minucioso examen físico e historia clínica para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca.
- Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes que pudiesen empeorar por un aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, tales como pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.
- La frecuencia cardíaca y la presión arterial se deben medir y registrar en todos los pacientes antes de que comiencen el tratamiento con atomoxetina, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Si el paciente desarrolla síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento, debe ser remitido a un cardiólogo para una evaluación inmediata.

Medicamentos potencialmente inapropiados en nuestros mayores

Esther Martín Auriol¹, Antonio Núñez Montenegro², Alonso Montiel Luque³, José P. De la Cruz Cortés⁴, José A. González Correa⁴.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Los medicamentos potencialmente inapropiados en la población geriátrica son aquellos que no tienen una clara evidencia para una determinada indicación, que presentan un elevado riesgo de efectos adversos o que no son coste efectivos.

Esta es la conversación entre dos compañeros de atención primaria que da origen al caso que se presenta.

C-1- Tenemos un problema grave con el uso de los medicamentos, y no es que no podamos recetar lo que queremos, sino que cada vez es más difícil acertar sin fastidiar al paciente.

C-2- Bueno ..., con los medicamentos ya se sabe, tanto te hacen de bueno como de malo. Es espectacular la cantidad de efectos indeseables relacionados con el uso de los medicamentos. Bueno, quien dice efectos indeseables dice reacciones adversas o problemas relacionados con los medicamentos. En fin, cosas que no nos gustan. Y claro, está el problema de que por bien que lo haga, casi siempre encuentro un paciente que se queja de algo. Que si se marea cuando se levanta del sillón, que si le pica allí o aquí, que si le duele la cabeza,...

C-1- El otro día me comentaron que en ocasiones, prescribimos medicamentos que el paciente no necesita y en otras los dejamos huérfanos. Se denominan criterios STOPP-START y con su aplicación podríamos evitar ciertos problemas relacionados con el uso del medicamento, problemas de índole cuantitativo, pero sobre todo cualitativo.

C-2- Tienes razón, de hecho, en mi distrito sanitario, nos han obligado a revisar a pacientes

mayores de 65 años aplicando estos criterios, de hecho yo lo hice y me llevé alguna que otra sorpresa.

C-1- En el mío lo están haciendo los farmacéuticos, en base a que dicen que no hacemos de manera adecuada el seguimiento farmacoterapéutico.

C-2- Como te decía, hice la revisión y, la verdad, me encontré con alguna sorpresa, te pongo un ejemplo:

CASO CLÍNICO (DESCRIPCIÓN):

Mujer de 74 años. IMC 23. Hernia de hiato diagnosticada en su juventud. Antecedentes de trombosis venosa superficial hace 3 años. HTA esencial diagnosticada hace 4 años en tratamiento con enalapril 20 mg/día. Depresión diagnosticada hace dos años. Fumadora de 20 paquetes/año. Acude a su médico de familia refiriendo dolor de espalda que no cede con tratamiento actual (paracetamol 1g/8h). La paciente presenta dolor a nivel D 12-L1 que aumenta con la palpación. Se realiza estudio radiológico evidenciándose osteopenia radiológica y fractura-aplastamiento a nivel de D12. Ante la necesidad de modificar tratamiento, se revisa la medicación de la paciente.

Tratamiento actual: enalapril 20 1 cp/día, paracetamol 1g/8h, aas 100mg/día, omeprazol 40 mg/día, cinitaprida 1 cp/8h, trazodona 100 mg un cp por la noche, diazepam de forma esporádica en las crisis de dolor cervical

Por los antecedentes de HTA y problemas digestivos, su médico decide no utilizar AINES, instaurar

Esther Martín Auriol¹, Antonio Núñez Montenegro², Alonso Montiel Luque³, José P. De la Cruz Cortés⁴, José A. González Correa⁴.
¹UGC Rosaleda-La Roca, Distrito Sanitario Málaga (Médico de Familia y Directora de la UGC).²Área Sanitaria Norte de Málaga (Enfermero y Subdirector de Enfermería del Área).³UGC "San Miguel" (Torremolinos) Distrito Sanitario Costa del Sol (Enfermero).⁴Grupo LIAIT, Departamento de Farmacología. Universidad de Málaga (Farmacólogos).

rando tratamiento con tramadol retard de forma escalonada hasta conseguir control del dolor con 50 mg/12horas. Con esa dosis la paciente refiere notar nauseas y mareos al levantarse.

Analizada la prescripción, observé que cumplía con dos criterios STOPP (es decir debía retirar 3 medicamentos):

Empleo de omeprazol a dosis terapéuticas de forma prolongada.

Uso de AAS, posiblemente instaurado a raíz de la TVS, en paciente sin enfermedad cardiovascular.

Uso de diazepam como relajante muscular en paciente anciana con elevado riesgo de caídas, junto a otros medicamentos que podían potenciar el efecto (trazodona y tramadol; esto último no se contempla entre los criterios, pero resulta obvio).

Entre los criterios START, Habría que añadir suplementos de calcio y vitamina D, por el antecedente de osteoporosis.

DISCUSIÓN

Los medicamentos potencialmente inapropiados en la población geriátrica son aquellos que no tienen una clara evidencia para una determinada indicación, que presentan un elevado riesgo de efectos adversos o que no son coste efectivos (O'Mahoney et al, 2008).

Algunos estudios aseguran que la prescripción de medicamentos inapropiados, junto con la falta de seguimiento, constituye uno de los principales tipos de errores de medicación identificados en nuestro medio. Incluso hay quien afirma que constituye un problema de salud pública de alcance mundial debido a la morbilidad generada y a la mala utilización de los recursos sanitarios (Spinwine et al, 2007). Un estudio realizado en Irlanda en el año 2010, concluyó que la prescripción de medicamentos inapropiados supuso un coste económico estimado en más de 38 millones de euros, lo que representa el 9% del gasto farmacéutico irlandés en mayores de 70 años (Cahir et al, 2010).

En el paciente anciano este problema se relaciona directamente con la polimedición (utilización de 4 o más fármacos a nivel ambulatorio y 9 o más a nivel residencial). Si olvidar que la prescripción subóptima (omisión o infradosificación de un medicamento indicado) está presente hasta en un 42% de las personas mayores de 65 años.

En las personas mayores, a menudo, coexisten varias enfermedades, lo que hace necesario un amplio número de medicamentos. Esto, a su vez, condiciona un mayor número de interacciones y efectos adversos. Además, como sabemos, el riesgo de reacciones adversas a medicamentos aumenta con la edad, como consecuencia de los cambios fisiológicos durante el envejecimiento, los cambios en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos, la influencia de las en-

fermedades en los problemas funcionales y, como no, los problemas sociales.

Aunque es un problema importante, ha sido difícil implementar herramientas que permitan evaluar el alcance, principalmente en relación con criterios para consensuar medicamentos y patologías para revisar. Teóricamente, la simple revisión periódica de tratamientos debería permitir paliar el alcance del problema.

En las últimas décadas han ido apareciendo varios grupos de criterios: los de Beers, IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool), MAI (Medication Appropriateness Index) y ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders). La aplicación de estos criterios en diferentes estudios en población geriátrica han determinado prevalencias de prescripción inapropiada que oscilan entre el 11 y el 65% (Sotoca et al, 2011).

En 2008 la Sociedad Europea de Geriátrica desarrolló una herramienta para mejorar la prescripción de medicamentos en pacientes mayores de 65 años: los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) / START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), que posteriormente fueron validados.

Estos criterios organizados por sistemas fisiológicos puede ser aplicados de forma rápida (5-15 minutos), recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción y son fáciles relacionar con los diagnósticos activos y la lista de fármacos que aparecen e las historias clínicas informática de los pacientes. Constan de dos grupos de criterios: los STOPP, que se relacionan con la interrupción del tratamiento, y los START, con su inicio (Delgado et al., 2009).

La mayoría de los estudios consultados son

concluyentes, los criterios STOPP-START demuestran que la prescripción inapropiada se observa en todos los ámbitos de atención al paciente geriátrico: ingreso hospitalario, alta hospitalaria, atención

primaria y residencias geriátricas, y son de mayor utilidad que otros criterios de medicación inadecuada. En estos estudios, la incidencia de criterios STOPP es superior a la de criterios START.

Tabla 1 Criterios STOPPa: herramienta para la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores. Las siguientes prescripciones de medicamentos son potencialmente inapropiadas en personas de 65 o más años.

A. Sistema cardiovascular	
1.	Digoxina a dosis superiores a 125 mg/día a largo plazo en presencia de insuficiencia renal (aumento del riesgo de intoxicación)
2.	Diuréticos de asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca (no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas)
3.	Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión (existen alternativas más seguras y efectivas)
4.	Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota (pueden exacerbar la gota)
5.	Bloqueadores beta no cardioselectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (riesgo de broncoespasmo)
6.	Bloqueadores beta en combinación con verapamilo (riesgo de bloqueo cardíaco sintomático)
7.	Uso de diltiazem o verapamilo en la insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (pueden empeorar la insuficiencia cardíaca)
8.	Antagonistas del calcio en el estreñimiento crónico (pueden agravar el estreñimiento)
9.	Uso de la combinación de AAS y warfarina sin antagonistas H2 (excepto cimetidina por su interacción con los anticoagulantes) o IBP (alto riesgo de hemorragia digestiva).
10.	Dipiridamol como monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria (sin evidencia de eficacia)
11.	AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin antagonistas H2 o IBP (riesgo de hemorragia)
12.	AAS a dosis superiores a 150 mg día (aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia)
13.	AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial (no indicada)
14.	AAS para tratar un mareo no claramente atribuible a enfermedad cerebrovascular (no indicada)
15.	Warfarina para un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicado durante más de 6 meses (no se ha demostrado un beneficio adicional)
16.	Warfarina para una primera embolia de pulmón no complicada durante más de 12 meses (no se ha demostrado beneficio)
17.	AAS, clopidogrel, dipiridamol o warfarina con una enfermedad hemorrágica concurrente (alto riesgo de sangrado)
B. Sistema nervioso central y psicofármacos	
1.	ATC con demencia (riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo)
2.	ATC con glaucoma (posible exacerbación del glaucoma)
3.	ATC con trastornos de la conducción cardíaca (efectos proarritmicos)
4.	ATC con estreñimiento (probable empeoramiento del estreñimiento)
5.	ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio (riesgo de estreñimiento grave)
6.	ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria (riesgo de retención urinaria)
7.	Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam) (riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas)
8.	Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de neurolepticos como hipnóticos a largo plazo (riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas)
9.	Uso prolongado de neurolepticos (i.e. más de 1 mes) en el parkinsonismo (es probable que empeoren los síntomas extrapiramidales)
10.	Fenotiazinas en pacientes con epilepsia (pueden bajar el umbral convulsivo)
11.	Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolepticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)
12.	ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (hiponatremia inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los dos meses anteriores)
13.	Uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación, i.e. difenhidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina (riesgo de sedación y efectos secundarios anticolinérgicos).
C. Sistema gastrointestinal	
1.	Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la diarrea de causa desconocida (riesgo de retraso diagnóstico, pueden agravar un estreñimiento con diarrea por rebosamiento, pueden precipitar un megacolon tóxico en la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden retrasar la curación en la gastroenteritis no diagnosticada)
2.	Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la gastroenteritis infecciosa grave i.e. con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o afectación sistémica grave (riesgo de exacerbación o prolongación de la infección)
3.	Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (riesgo de agravamiento del parkinsonismo)
4.	IBP para la enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas (está indicada la suspensión o descenso de dosis más precoz para el tratamiento de mantenimiento/profiláctico de la enfermedad ulcerosa péptica, la esofagitis o la enfermedad por reflujo gastroesofágico)
5.	Espasmolíticos anticolinérgicos en el estreñimiento crónico (riesgo de agravamiento del estreñimiento)

Tabla 1 Criterios STOPPa: herramienta para la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores. Las siguientes prescripciones de medicamentos son potencialmente inapropiadas en personas de 65 o más años (CONTINUACIÓN).

D. Sistema respiratorio

1. Teofilina como monoterapia en la EPOC (existen alternativas más seguras y efectivas, riesgo de efectos adversos por el estrecho índice terapéutico)
2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento en la EPOC moderada-grave (exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides sistémicos)
3. Ipratropio inhalado en el glaucoma (puede agravar el glaucoma)

E. Sistema musculoesquelético

1. AINE con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de antagonistas H₂, IBP o misoprostol (riesgo de reaparición de la enfermedad ulcerosa)
2. AINE con hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: igual o superior a 180/110 mmHg) (riesgo de empeoramiento de la hipertensión)
3. AINE con insuficiencia cardíaca (riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca)
4. Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis (los analgésicos sencillos son preferibles y normalmente son igual de eficaces para aliviar el dolor)
5. Warfarina y AINE juntos (riesgo de hemorragia digestiva)
6. AINE con insuficiencia renal crónica (riesgo de deterioro de la función renal)
7. Corticosteroides a largo plazo (más de 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide o la artrosis (riesgo de efectos secundarios sistémicos mayores de los corticoides)
8. AINE o colchicina a largo plazo para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para el alopurinol (el alopurinol es el fármaco profiláctico de primera línea en la gota)

F. Sistema urogenital

1. Fármacos antimuscarínicos vesicales con demencia (riesgo de mayor confusión y agitación)
2. Fármacos antimuscarínicos vesicales con glaucoma crónico (riesgo de exacerbación aguda del glaucoma)
3. Fármacos antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico (riesgo de agravamiento del estreñimiento)
4. Fármacos antimuscarínicos vesicales con prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria)
5. Bloqueadores alfa en varones con incontinencia frecuente, i.e. uno o más episodios de incontinencia al día (riesgo de polaquiuria y de agravamiento de la incontinencia)
6. Bloqueadores alfa con sonda vesical permanente i.e. sonda durante más de dos meses (fármaco no indicado)

G. Sistema endocrino

1. Glibenclamida o clorpropamida con diabetes mellitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada)
2. Bloqueadores beta en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia, i.e. 1 o más episodios al mes (riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia)
3. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (aumento del riesgo de recurrencia)
4. Estrógenos sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de endometrio)

H. Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses)

1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el sensorio, deterioran el equilibrio)
2. Neurolépticos (pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo)
- 3.
4. Antihistamínicos de primera generación (sedantes, pueden reducir el sensorio)
5. Vasodilatadores de los que se sabe que pueden causar hipotensión en aquéllos con hipotensión postural persistente, i.e. descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica (riesgo de síncope, caídas)
6. Opiáceos a largo plazo en aquéllos con caídas recurrentes (riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo)

I. Analgésicos

1. Uso a largo plazo de opiáceos potentes, i.e. morfina o fentanilo, como tratamiento de primera línea en el dolor leve a moderado (inobservancia de la escalera analgésica de la OMS)
2. Opiáceos regulares durante más de dos semanas en aquéllos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes (riesgo de estreñimiento grave)
3. Opiáceos a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave (riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo)

J. Clase de medicamento duplicada

1. Cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase, i.e. dos opiáceos, AINE; ISRS, diuréticos de asa, IECA simultáneos (debe optimizarse la monoterapia dentro de una sola clase antes de considerar el cambio a otra clase de fármaco). Se excluyen las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda; i.e. agonistas beta-2 inhalados (de larga y corta duración) para el EPOC o el asma, u opiáceos para el manejo del dolor irruptivo

AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina); AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ATC: antidepresivos tricíclicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBP: inhibidor de la bomba de protones; inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud.

a STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions.

b Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada: <50 ml/min. c Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada: 20–50 ml/min.

Tabla 2. Criterios STARTa: herramienta para llamar la atención del médico sobre tratamientos indicados y apropiados. Estos medicamentos debe ser considerados en personas de 65 o más años que tengan las siguientes enfermedades, cuando no exista contraindicación para su uso.

A. Sistema cardiovascular	
1.	Warfarina en presencia de una fibrilación auricular crónica
2.	AAS en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el AAS
3.	AAS o clopidogrel con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica en pacientes en ritmo sinusal.
4.	Tratamiento antihipertensivo cuando la presión arterial sistólica sea normalmente superior a 160mmHg
5.	Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las actividades básicas de la vida diaria y la esperanza de vida superior a 5 años
6.	IECA en la insuficiencia cardíaca crónica
7.	IECA tras un infarto agudo de miocardio
8.	Bloqueadores beta en la angina crónica estable
9.	
B. Sistema respiratorio	
1.	Agonista beta-2 o anticolinérgico inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
2.	Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando la FEV1 es inferior al 50%
3.	Oxigenoterapia domiciliaria continua en la insuficiencia respiratoria tipo1 (pO2<8,0 kPa [60mmHg], pCO2< 6,5 kPa [49mmHg]) o tipo2 (pO2 <8,0 kPa [60 mmHg], pCO2>6,5 kPa [49mmHg]) bien documentada.
4.	
C. Sistema nervioso central	
1.	Levodopa en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional evidente y consecuente discapacidad
2.	Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados graves durante al menos tres meses
D. Sistema gastrointestinal	
1.	Inhibidores de la bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación.
2.	Suplementos de fibra en la diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento
E. Sistema musculoesquelético	
1.	Fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide moderada a grave activa de más de 12 semanas de duración
2.	Bifosfonatos en pacientes que reciben corticosteroides orales a dosis de mantenimiento
3.	Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida (evidencia radiológica o fractura por fragilidad previa o cifosis dorsal adquirida)
F. Sistema endocrino	
1.	Metformina en la diabetes mellitus tipo 2 ± síndrome metabólico (en ausencia de insuficiencia renal)b
2.	IECA o ARA-2) en la diabetes con nefropatía, i.e. proteinuria franca en el sistemático de orina o microalbuminuria (>30 mg/24h) ± insuficiencia renal en la bioquímica
3.	Antiagregantes plaquetarios en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de tabaco)
4.	Estatinas en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular
AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina); ARA-2:antagonista del receptor de la Angiotensina 2;EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV: volumen Espiratorio forzado (forced expiratory volume); IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.	
aSTART: Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatments. Versión española preparada por AJ Cruz-Jentoft y B Montero-Erasquin.	
b Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada <50 ml/min.	

BIBLIOGRAFÍA

- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch Intern Med. 1991;151: 1825-32.
- Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. Br J Clin Pharmacol 2010;69:543-52.
- Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44:273-9.
- Gutiérrez J, López V. Utilidad de un programa de intervención geriátrica en la mejora del uso de fármacos en pacientes institucionalizados. Rev Esp Geriatr Gerontol 2010; 45: 278-80.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol 1992;45:1045-51.
- Naugler C, Brymer C, Stolee P, Arcese Z. Development and validation of an improved prescribing for the elderly tool. Can J Clin Pharmacol 2000;7:103-7.
- O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. Age Ageing. 2008;37: 138-41.
- Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Ceruelo J, Domínguez-Gil A, Sánchez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan en ingreso hospitalario. Farm Hosp 2006;30:161-70.
- Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. Ann Intern Med 2001;135:653-67.
- Sotoca JM, Anglada H, Molas G, Fontanals S, Rovira M, Sebastián L. Aplicación de los nuevos criterios de prescripción inadecuada STOPP-STAR a pacientes geriátricos institucionalizados. FAP 2011; 9: 2-7.
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? Lancet 2007;370: 173-84.
- Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: Acove project overview. Ann Intern Med 2001;135:642-6.

Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label

E. Blanco Reina

Se presenta una revisión del papel de las fichas técnicas de los medicamentos, así como sus implicaciones clínicas y legales, principalmente de cara a los usos, cada vez más frecuentes, fuera de ficha técnica (off-label). Con la publicación del RD 1015/2009 sobre disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales se ordena y organiza en nuestro país el acceso a medicamentos en investigación (uso compasivo), la tramitación de los usos off-label y de medicación extranjera. Se delimitan por primera vez estas tres situaciones y se ordenan los procedimientos específicos. En esta revisión se pretenden actualizar estos aspectos tan importantes de la prescripción, que se corresponden con tramitaciones específicas en ocasiones poco conocidas por los profesionales del medicamento.

LA IMPORTANCIA DE LA FICHA TÉCNICA

A la hora de plantearse el análisis de la suLa terapéutica farmacológica requiere un esfuerzo continuo para actualizar los conocimientos sobre los fármacos que se prescriben. Debido a que la mayoría de las consultas acaban con la indicación de algún medicamento, los clínicos necesitan disponer de fuentes oficiales de información, permanentemente actualizadas y accesibles, sobre las características de los medicamentos autorizados en su país.

El documento oficial de información de un medicamento es su **ficha técnica** (cuyo término análogo en inglés es *labeling*), elaborada por la compañía farmacéutica que lo comercializa, una vez ha sido evaluada y aprobada por las Autoridades Sanitarias. La información que contiene debe ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos presentados en los documentos de registro.

Por lo tanto, el uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente. Sin embargo, cuando se prescribe fuera de lo contemplado en ficha técnica, no pueden garantizarse ni la eficacia ni la seguridad de este uso. Por tanto, un medicamento sólo debería utilizarse idealmente en las indicaciones terapéuticas recogidas en su ficha técnica. Esto haría necesaria una continua actualización con la información aportada por los estudios que se realizan tras la autorización, lo que puede suceder a través de modificaciones de la ficha técnica varias veces al año (o ninguna durante muchos años). A día de hoy, las Agencias tienen un papel muy limitado para actualizar las indicaciones una vez que el fármaco está en el mercado, circunscribiéndose en general su papel a modificaciones relacionadas con problemas o nuevos datos de seguridad (por ejemplo incluyendo en las fichas restricciones de uso ante algún evento adverso). Solo el fabricante

Prof. E. Blanco Reina.
Dpto. Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Málaga.
Email: eblanco@uma.es. En
nombre de la **Comisión de
Farmacoterapéutica de la
SEF (CFT-SEF)**. **Miembros
de la CFT-SEF:** Dra. Ángela
Alsasua, Dra. Encarnación
Blanco, Dr. Jordi Camarasa,
Dra. Esperanza del Pozo,
Dra. Pilar D'Ocon, Dra.
Clara C. Faura, Dr. José
Antonio González Correa,
Dra. M^o Carmen Iglesias,
Osma. **Coordinado por:** Dra.
Clara C. Faura.

El uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente. No se dispone de estas mismas garantías cuando se prescribe fuera de lo contemplado en este documento. Es importante recordar que la ficha técnica tiene implicaciones legales

puede solicitar la modificación de la ficha técnica. Dadas la relevancia y consecuencias legales que puede tener la ficha técnica, también conocida por sus siglas en inglés SPC (*Summary of Product Characteristics*), es importante conocer bien la naturaleza de este documento. Así como hacer fácil su accesibilidad, siendo actualmente el uso de la web el procedimiento más sencillo [1].

Cuando se realiza la solicitud de autorización de registro de una especialidad farmacéutica se incluyen una serie de documentos entre los que se encuentra la ficha técnica, que resume la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a la que se refiere. Se trata de un documento oficial, no promocional. Su contenido se revisa periódicamente y debe incluir una serie fija de apartados como son: nombre, composición cualitativa y cuantitativa, forma farmacéutica, datos clínicos (indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, embarazo, conducción, efectos adversos...), propiedades farmacológicas y datos farmacéuticos, entre otros, de acuerdo con el anexo III del Real Decreto 767/1993 [2]. La ficha técnica está dirigida al profesional sanitario, al contrario que el prospecto, que va destinado al paciente. Incluye en el apartado de indicaciones terapéuticas sólo aquellas que están autorizadas por las Agencias Nacionales (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS en nuestro caso) o Europea (EMA), tras su evaluación. El sustento de esta autorización sanitaria se realiza en función de los datos aportados por los ensayos clínicos para una o varias indicaciones terapéuticas [3].

Si bien, hasta hace relativamente poco tiempo, el acceso a las fichas técnicas era bastante complicado y engorroso, desde hace unos años la AEMPS ha puesto a disposición de los profesionales sanitarios el acceso fácil y muy ágil a dicha información. Es interesante conocer cuál es la ruta para poder consultar las fichas en caso de duda con cualquier medicamento o con las condiciones de su prescripción. El procedimiento a seguir para la descarga de fichas técnicas es mediante el acceso a la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.es>, y una vez aquí entrar en CIMA (Centro de Información

online de Medicamentos). Para los medicamentos de reciente comercialización es frecuente que la tabla de especialidades farmacéuticas obtenida nos conecte con la página web de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>; si es así, en esa página web seleccionaremos el «nombre comercial» a partir de una tabla ordenada alfabéticamente y a continuación «todas las fichas técnicas» (all summaries of product characteristics) y «ES» (español), e igualmente obtendremos la ficha técnica que deseemos. En este caso, un resumen del European Public Assessment Report (EPAR) [3].

El uso de medicamentos en indicaciones y condiciones de uso diferentes a las reflejadas en la ficha técnica constituye una práctica muy habitual, sobre todo a nivel hospitalario y en determinadas especialidades médicas como pediatría, oncología, psiquiatría, ginecología y cuidados paliativos. Pero no son los únicos, en adultos y en atención primaria, aunque la información publicada es más escasa, también se producen estas irregularidades.

Es importante recordar que la ficha técnica tiene **implicaciones legales**, tanto para la compañía farmacéutica como para el médico. De hecho, el uso de un medicamento en indicaciones diferentes de las autorizadas puede tener consecuencias penales, una situación quizás menos frecuente en Europa, pero que supone un elevado porcentaje de las denuncias presentadas contra los médicos e incluso contra la industria farmacéutica en EEUU.

La práctica de prescribir medicamentos fuera de las condiciones de uso autorizadas puede entrañar beneficios, pero también riesgos, a veces muy importantes para el paciente [4]. Si durante el tratamiento se produjera un efecto adverso, el médico prescriptor no tendría amparo legal, quedando en una situación de especial indefensión ya que el laboratorio farmacéutico sólo se haría responsable en los casos que el medicamento se hubiera prescrito en las indicaciones señaladas en su ficha técnica [5]. La ficha técnica constituye por tanto un documento oficial y podría ser utilizado en los tribunales como referencia para juzgar la conducta profesional de un médico [6].

Estas indicaciones o usos diferentes de los incluidos en la ficha técnica entraban, hasta hace poco tiempo, dentro de la misma tramitación del denominado genéricamente en nuestro país “uso compasivo de los medicamentos”.

DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES. NUEVA LEGISLACION EN ESPAÑA

Hasta la entrada en vigor del Real Decreto 1015/2009 [7], las solicitudes de uso en condiciones distintas de las autorizadas se tramitaban de la misma manera que el uso compasivo (en realidad, uso de medicamento aún no autorizado o en investigación). Es decir, se dirigían caso por caso a la AEMPS para su autorización, lo que originaba una fuerte burocratización y un importante enlentecimiento de las solicitudes. Asimilar el mismo procedimiento para medicamentos en investigación y para medicamentos ya autorizados generaba además un importante grado de confusión. Al que se sumaban las posibles variaciones en el tiempo de las situaciones de medicamento “extranjero” y “compasivo” [8]. Esta situación previa, unida a la necesidad de hacerse más coherentes con la reglamentación europea, llevan a la elaboración del presente RD de disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La principal aportación de esta nueva normativa es la de delimitar claramente en nuestro país 3 situaciones especiales, que además verán simplificadas sus solicitudes, ya que realmente responden a conceptos bien distintos. Se trata de:

1. El acceso a medicamentos en investigación para pacientes fuera de un ensayo clínico y sin alternativas terapéuticas autorizadas: *uso compasivo de medicamentos en investigación*.
2. El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas: *uso off label o fuera de ficha técnica*.
3. El uso de medicamentos autorizados en algún país de nuestro entorno pero no disponibles en España por motivos de índole empresarial o de

mercado: *medicamentos extranjeros*.

Con esta regulación se aclara la situación previa de solapamiento de solicitudes, estableciéndose que el uso de un medicamento autorizado, de forma excepcional, en condiciones diferentes de las autorizadas, cae dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito del médico prescriptor, sin necesitar a partir de este Real Decreto de ninguna autorización caso por caso por parte de la AEMPS. Se busca con ello un sistema mucho más ágil para la gestión de estos usos [9].

Uso compasivo de medicamentos

El acceso a medicamentos en investigación o uso compasivo existe en todos los países de la Unión Europea. La normativa europea arranca hace años con la premisa básica de facilitar y mejorar el acceso de los pacientes a los programas de uso compasivo, intentando favorecer un enfoque común en todo el territorio europeo con respecto a las condiciones de este uso. Según el Reglamento CE 726/2004, en su artículo 83, debe facilitarse una opción de tratamiento con medicamentos en fase de desarrollo a aquellos pacientes que sufran una enfermedad grave para la que no existe tratamiento alternativo autorizado satisfactorio, o que no puedan entrar en un ensayo clínico [10]. Sin embargo, en cada país ha podido articularse esta normativa de diferente modo. En un estudio realizado por ECRIN (The European Clinical Research Infrastructures Network) se concluye que los distintos Estados Miembros han adoptado la normativa con diferentes matices y que el “uso compasivo” no se interpreta de la misma forma en todos ellos. Otro hallazgo interesante en este estudio es que sólo las legislaciones nacionales austriaca, francesa y española establecen claramente que los programas de acceso expandido deben diferenciarse y llevarse a cabo por separado de los ensayos clínicos [11].

En España particularmente la nueva normativa moderniza el procedimiento de uso compasivo, refuerza las garantías y simplifica la tramitación previa.

La principal aportación del RD 1015/2009 es la de delimitar claramente en nuestro país 3 situaciones especiales, que además verán simplificadas sus solicitudes, ya que realmente responden a conceptos bien distintos: uso compasivo, uso fuera de ficha técnica y medicación extranjera

Tabla 1.- Ejemplos de solicitudes de Usos Compasivos

Medicamento	Indicación
Everólimus	Carcinoma renal metastásico
Acetato de abiratenona	Adenocarcinoma de próstata
Ipilimumab	Melanoma metastásico
Vinflunina	Carcinoma urotelial infiltrante
Pazopanib	Carcinoma de cérvix
Alitretinoína	Dermatitis atópica
Teprostinilo	Hipertensión pulmonar

Los usos off-label o fuera de ficha técnica son cada vez más frecuentes, y no siempre bien sustentados por la evidencia

Uso de medicamentos off-label o fuera de ficha técnica

Situación mucho más frecuente que el uso compasivo, el uso de medicamentos fuera de ficha técnica puede contemplar tres circunstancias diferentes:

- a) Uso en una **indicación totalmente distinta** a la aprobada en ficha técnica.
- b) Uso en la misma indicación aprobada pero en **distintos subgrupos** de pacientes (pacientes pediátricos por ejemplo)
- c) Uso en **condiciones distintas**, por ejemplo a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento distinta, o por una vía de administración diferente de la autorizada.

Los usos fuera de ficha técnica suelen estar justificados por el retraso entre la generación de evidencia y su traslación a la normativa legal, la exclusión de determinados grupos de pacientes de los ensayos clínicos (niños), o el desinterés del fabricante en registrar la indicación, bien porque el medicamento es antiguo y por tanto de bajo precio, o bien porque se va utilizar en muy pocos pacientes.

De hecho, la corriente de la medicina basada en la evidencia (MBE) ha promovido la toma de decisiones clínicas y la validación de las terapias en base a la información científica disponible en cada momento, y derivadas de los resultados de las investigaciones realizadas. La emergencia de la MBE ha provocado que una parte importante de la terapia validada por la evidencia clínica no se encuentre todavía regulada desde el punto de vista administrativo. La rápida difusión de los conocimientos científicos en la era actual posibilita que, de una forma muy eficiente, los facultativos y los propios pacientes accedan a la última información médica publicada, y esto se puede traducir en una tendencia excesiva al uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas. Esto ocurre especialmente en aquellas especialidades, como la oncología, en las que se suelen ir agotando progresivamente todas las posibilidades de tratamiento convencional.

El uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas o fuera de ficha técnica es muy frecuente para algunos grupos de fármacos, y se dispone de diversos estudios que indican que ocurre en aproximadamente el 74% del uso de anticonvulsivantes, el 71% con rituximab, el 60% en los antipsicóticos, un 50-75% en los tratamientos en oncología o el 41% en los antibióticos. También es

Tabla 2.- Ejemplos de solicitudes de Usos Off-label (fuera de ficha técnica)

Medicamento	Indicación
Misoprostol	Legrado por aborto espontáneo
Toxina botulínica	Vejiga neurógena
Bosentán	Síndrome de Raynaud
Adalimumab	Panuveitis granulomatosa idiopática
Omalizumab	Urticaria crónica idiopática
Rituximab	Síndrome de Sjögren
Eritropoyetina	Anemia secundaria a tratamiento con ribavirina

cada vez más frecuente con los agentes biológicos, como eritropoyetina o bevacizumab. Hay estudios que indican que los medicamentos se utilizan en condiciones diferentes de las aprobadas hasta en el 21 % de los tratamientos a nivel general, pero que estas cifras llegan al 50% en áreas como la oncología [12,13].

Si estas indicaciones no constan en ficha técnica, ¿sobre qué **evidencias** se fundamentan?. Los datos que avalan el uso de medicamentos en condiciones no reflejadas en la ficha técnica no son siempre de la misma calidad. En unos casos el uso fuera de indicación carece de soporte científico, no se dispone de datos suficientes de seguridad, o implica la utilización de tratamientos que no resultan coste-efectivos; sin embargo, en otros casos está plenamente justificado. Sin embargo, ocurre con frecuencia que a pesar de disponer de evidencias adecuadas, no existe un interés comercial en la realización de los estudios y de los posteriores trámites necesarios para obtener la autorización de la nueva indicación por parte de las Agencias y su inclusión oficial en ficha técnica. De este modo, en la práctica clínica las indicaciones avaladas por estudios adecuados se van incorporando a las guías clínicas y a los protocolos de tratamiento sin esperar a una autorización formal de aquéllas. La medicina basada en pruebas va por delante de los cambios administrativos (cuando ocurren, que no es siempre), por lo que se adoptan indicaciones nuevas sin que éstas aparezcan formalmente reflejadas en las fichas técnicas. Algunos ejemplos son el uso de ácido acetilsalicílico en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos, tacrólimus en la enfermedad autoinmune, nifedipino en la amenaza de parto prematuro, bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad o inmunoglobulinas intravenosas en el síndrome de Guillain-Barré.

Uno de los primeros trabajos importantes sobre los usos off-label, realizado sobre miles de prescripciones en el ámbito de Atención Primaria, llegó a la conclusión de que en hasta un 73% de los casos no había suficiente evidencia que apoyara estos usos. Los grupos farmacológicos más frecuentes en este estudio fueron los de cardiovascular y anticonvulsivantes, en especial gabapentina [14].

Sería importante diferenciar por tanto entre los usos off-label con evidencia bien soportada de aquellos que no la tienen, así como identificar aquellos usos que necesitan de una mayor precaución o escrutinio, y que se corresponden con los fármacos nuevos, los nuevos usos off-label, los medicamentos con reacciones adversas importantes y aquellos de elevado coste [15]. En opinión de algunos autores sería necesario regular de algún modo los usos off-label, pero únicamente en aquellos casos de medicamentos potencialmente tóxicos y en los de elevado coste, abogando por algún procedimiento que controle el uso de estas medicaciones con sentido ético, de eficiencia logística y de financiación prudente [16]. Los problemas de los usos fuera de ficha técnica pueden venir de la mano de las posibles toxicidades y de los costes, pero también pueden aportar ventajas, como la innovación en la práctica clínica, el acceso temprano a prácticas de evidencia emergente y el proporcionar en muchas ocasiones el único tratamiento posible en condiciones huérfanas. Y desde el punto de vista científico, el análisis de los usos off-label sirve para identificar áreas de futuras iniciativas de investigación, áreas con gran necesidad de generación de conocimiento de calidad. Entre ellas destacaría la investigación clínica con antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos [17].

Gestión del uso de medicamentos fuera de ficha técnica en España

En nuestro país, la nueva normativa ha supuesto una modificación importante en los aspectos relacionados con el “Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas”, tanto en los conceptos como en los requerimientos. Según el Real Decreto 1015/2009, en su Capítulo III, la **responsabilidad del uso de medicamentos en condiciones diferentes de las aprobadas queda reducida al ámbito del médico**, no requiriéndose aprobación de la AEMPS, ya que habitualmente las Agencias no tienen la misión de regular la práctica médica [16]. Pero los hospitales se han dotado de diferentes medios para establecer una política de utilización de medicamentos, en los que tienen un papel primordial las Comisiones de Farmacia y

La medicina basada en pruebas va por delante de los cambios administrativos, por lo que se adoptan indicaciones nuevas sin que éstas aparezcan formalmente reflejadas en las fichas técnicas

A nivel práctico es importante reseñar que los usos fuera de ficha técnica deben justificarse en la historia clínica, contar con el consentimiento informado del paciente y respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido y el protocolo terapéutico asistencial del centro

Terapéutica, que son responsables de promocionar el uso seguro, efectivo y eficiente de la medicación utilizada en un hospital [18]. Son estas Comisiones las que a nivel de cada centro están regulando los procedimientos para la supervisión de los usos off-label. Se tramitan por tanto a nivel hospitalario los usos compasivos, los off-label y los extranjeros. De un estudio multicéntrico nacional que estamos realizando podemos mostrar algunos ejemplos de estos usos e indicaciones (tablas 1 y 2). La solicitud de extranjeros es también muy variada y según estos datos se centra en fármacos como ivermectina, carmustina, praziquantel, benznidazol, cisaprida, o dapsona, entre otros [19].

En el artículo 13 del citado Decreto, se especifica que el uso se limitará a situaciones en las que se carezca de “*alternativas terapéuticas autorizadas*” para un determinado paciente; en la misma frase, se puede leer “*respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario*”. Es decir, la alternativa y el orden en la alternativa la establece el protocolo asistencial, de ahí que en este Real Decreto se *potencie a nivel normativo la existencia de un protocolo asistencial* [18].

Otro aspecto de gran importancia en el Real Decreto es el *consentimiento del paciente*. Se indica en su introducción que en todos los casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe respetar la autonomía del paciente, incluyendo el derecho de éste a disponer de la información adecuada y, en consecuencia, a decidir libremente. Más adelante, concretamente en este artículo 15, se incluye dentro de las obligaciones del médico el **obtener el consentimiento del paciente**.

Desde el punto de vista asistencial lo primero es el beneficio del paciente, así que, si hay una alternativa terapéutica fuera de ficha técnica que es mejor en eficacia y/o seguridad, está claro que debe ser de elección. Y, si la eficacia y seguridad fuesen equivalentes, habría que priorizar la eficiencia. Se trata de los criterios básicos de la selección y posicionamiento terapéutico de los medicamentos definidos por la OMS. Es necesario trabajar con

estos conceptos, siempre y cuando la AEMPS no haga uso de su potestad para pronunciarse sobre una utilización fuera de la ficha técnica que considere que prevea un riesgo para el paciente.

El Real Decreto 1015/2009 pretende facilitar los usos fuera de ficha técnica avalados por la evidencia y establecidos en protocolos terapéuticos. Se trata de un texto lo suficientemente flexible, tanto para permitir limitar los usos inadecuados como para ampliar su utilización cuando se considere la mejor alternativa terapéutica [18].

En resumen y en la práctica:

Estamos en pleno proceso de adaptación a las nuevas directrices que marca el RD 1015/2009, y con diferencias entre centros, pero el procedimiento más común es que ante la prescripción de un medicamento en condiciones fuera de ficha técnica, el médico realice una solicitud individual por paciente, solicitud que será evaluada por la Comisión de Farmacia o por una Subcomisión ad-hoc, y que puede ser remitida a la Dirección Médica del centro. Una vez aprobado el uso, el médico responsable del tratamiento deberá:

- **Justificar en la historia clínica** la necesidad del uso del medicamento.

- Informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su **consentimiento informado por escrito** (o de su representante legal).

- Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el **protocolo terapéutico asistencial del centro** (cuando lo haya).

- No olvidar la **notificación de las sospechas de reacciones adversas**, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007.

Si en lugar de estar el uso destinado a un paciente, se plantea para un grupo de pacientes (Protocolo

asistencial), los pasos son similares: solicitud, informe de evaluación, y en caso de aprobación, las mismas recomendaciones para el médico de cara a los paciente.

Es importante que los prescriptores conozcan mejor el acceso e importancia de las fichas técnicas, así como los trámites necesarios en caso de indicar el uso off-label de los tratamientos farmacológicos que utilicen.

RESUMEN

De forma coherente con el reglamento europeo, el RD 1015/2009 de disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, facilita en España el acceso a medicamentos en investigación o aún en desarrollo para aquellos pacientes que sufran una enfermedad grave, no tengan tratamiento alternativo eficaz y no puedan incorporarse a un ensayo clínico. Por otro lado, simplifica los trámites para los denominados usos off-label o fuera de ficha técnica, haciéndose especial hincapié en la no necesidad a partir de ahora de contar con la aprobación caso por caso por parte de la AEMPS. Estos usos, cada vez más frecuentes, forman parte del ámbito clínico y su autorización queda muy vinculada a las políticas de utilización y uso racional del medicamento, que en la mayor parte de nuestros hospitales coordinan las Comisiones de Terapéutica. Se potencia además el desarrollo de protocolos asistenciales para facilitar los usos fuera de ficha técnica avalados por la evidencia. Es importante que estas prescripciones se encuentren bien sustentadas por la investigación clínica, y que se valoren especialmente aquellas que van asociadas a medicamentos de peor perfil de seguridad y a los de elevado coste.

REFERENCIAS

- 1.- Martín G, Morales-Olivas FJ. Nuevos lenguajes informáticos en la difusión de información sobre medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(3): 498-503.
- 2.- Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, (BOE nº 157 de 2/7/1993), por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Accesible en <http://www.boe.es>.
- 3.- Manso G, Hidalgo A. Información sobre medicamentos: la ficha técnica. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:198.
- 4.- Anon. Ficha Técnica: contenido e importancia en la prescripción. *Inf Ter SNS*. 2006; 30 (4): 114-116.
- 5.- Olalla R, Tercero MJ. Uso compasivo de medicamentos: marco legal, tramitación y suministro. *OFFARM*. 2007; 26(8): 94-7.
- 6.- Anon. Ficha Técnica: ¿Qué es y qué implicaciones tiene? *INFAC*. 2002; 10 (4): 19-21.
- 7.- Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *BOE nº 174 del 20/7/2009*. Accesible en <http://www.boe.es>.
- 8.- Montero D, Vargas E, De la Cruz C, De Andrés-Trelles A. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(11):427-432.
- 9.- Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(11):425-6.
- 10.- Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (DOUE 30/4/2004) por el que se establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la agencia europea de medicamentos. Accesible en www.boe.es/doue/2004/136/L00034-00057.pdf
- 11.- Whitfield K et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials* 2010, 11:104. Disponible en <http://www.trialsjournal.com/contnet/11/1/104>.
- 12.- Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358:1427-9.
- 13.- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *MJA*. 2006;185:5448.
- 14.- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among Office-based Physicians. *Arch Int Med*. 2006;166:1021-1026.
- 15.- Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going off-label without venturing off-course: evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1745-1747.
- 16.- Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med*. 2009;150:344-347.
- 17.- Walton SM, Schumock GT, Van Lee K, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing Future Research on Off-label Prescribing: Results of a Quantitative Evaluation *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1443-1452.
- 18.- Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp*. 2009; 33(5):237-9.
- 19.- Blanco Reina E, Muñoz García A, Alférez García I, Márquez Romero EI. Evidence levels to guide off-label prescribing. XXIV Conference of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2011; 109 (Suppl. 3): 70.

Rosalyn Yalow in memoriam

Javier S. Mazana

Pionera en física médica, puso a punto la técnica del radioinmunoanálisis o radioinmunoensayo (RIA) para la determinación de trazas de péptidos hormonales lo que le valió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología (1977). Este galardón lo compartió con el polaco Andrew V. Schally y el francés Roger Guillemin por sus aportaciones en el campo de las hormonas peptídicas y el papel del encéfalo en la homeostasis endocrina.

Fue además la primera mujer en recibir el *Albert Lasker Award for Basic Medical Research* en 1976. No se le puede considerar una bióloga molecular por cuanto no trabajó en aspectos estructurales de proteínas y ácidos nucleicos como lo hicieron Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994), Premio Nobel de Química en 1964 y Rosalind Elsie Franklin (1920-1958) que no llegó a recibir el Nobel porque ya había fallecido cuando se falló. Pero las investigaciones de Yalow sí abonaron el camino para la dilucidación de la estructura de la insulina por Frederick Sanger. Otras mujeres que recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología fueron Gerty Radnitz Cori (compartido con su marido Carl Ferdinand Cori en 1947), 1983 Barbara McClintock, 1986 Rita Levi-Montalcini (compartido con Stanley Cohen), 1988 Gertrude Elion (junto a Sir James W. Black y George H. Hitchings), en 1995 Christiane Nusslein-Volhard (compartido con Edward B. Lewis y Eric F. Wieschaus), Richard Axel y Linda B. Buck en 2004, en 2008 Harald zur Hausen, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, y en 2009 Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak.

Rosalyn nació de padres judíos en Nueva York. Cuando se matriculó en la escuela secundaria Walton, la joven Yalow se había convertido ya en una matemática competente. Después de la escuela secundaria, se matriculó en el Hunter College donde la enseñanza era gratuita. Haciendo caso omiso de los deseos de su madre de convertirse en maestra de escuela, decidió estudiar física, en particular física nuclear. Parece ser que en aquel momento le cautivó la lectura de la biografía María Curie escrita por su hija Eva y las investigaciones de



Rosalyn Sussman Yalow
(1921-2011)

Enrico Fermi, tras asistir en 1939 a un coloquio del Nobel italiano sobre la fisión nuclear en la Universidad de Columbia. En 1943, Fermi produciría la primera reacción en cadena controlada para el proyecto Manhattan en la Universidad de Chicago. A Yalow se le ofreció una plaza en la Universidad de Illinois, licenciándose en 1941 siendo la única mujer de esa promoción entre los 400 universitarios y el primer estudiante de postgrado en estudiar allí física desde 1917. Su director de tesis fue el físico nuclear Maurice Goldhaber, que trabajaría en Inglaterra en el Laboratorio Cavendish de Cambridge, descubriendo con James Chadwick el neutrón dotado de una

Dr. Javier S. Mazana
Especialista en Immunología.
Académico

Coordinado por
Dr. Cristóbal de los Ríos
Instituto Teófilo Hernando
y Fundación de Investigación
Biomédica del Hospital
Universitario de la Princesa.
C/ Diego de León 62. 28006
Madrid.

gran masa suficiente para la desintegración de protones¹. Cuando completó su doctorado trabajó como ingeniero ayudante en el Laboratorio Federal de Telecomunicaciones en la ciudad de Nueva York y luego como profesor en el Hunter. Finalmente consiguió en 1947 una plaza de investigadora en el Hospital de la Administración de Veteranos del Bronx donde desarrollaría el empleo de radioisótopos en medicina.

El uso de isótopos radiactivos en Medicina clínica y básica encuentra sus antecedentes en la utilización de radiotrazadores en química metabólica animal por el también Nobel George Karl von Hevesy (1885-1966) y Melvin Calvin (1911-1997) para descubrir la fase oscura de la fotosíntesis o función clorofílica². La contribución de la Dra. Yalow que le valió el Nobel fue la puesta a punto del mencionado RIA, una metodología que permitió cuantificar la concentración de cantidades muy pequeñas de sustancias en la sangre y otros fluidos corporales como hormonas, fármacos, vitaminas y virus. Las proteínas de unión radiomarcadas en los RIA eran proteínas séricas, receptores hormonales y anticuerpos, y el principio de la interacción venía regido por la ley de acción de masas de Guldberg y Waage. Durante la década de 1950 se implementaron bioensayos *in vitro* e *in vivo* para investigar la secreción de insulina³. Se utilizaron radioisótopos para evaluar el yodo y el metabolismo de la albúmina, inyectándose proteínas de unión marcadas con isótopos radiactivos, en la sangre de los pacientes y controlando la disminución de la radiactividad emitida. Unos años más tarde, el investigador clínico I. Arthur Mirsky (1907-1974) que en 1949 había descubierto la enzima que degradaba la insulina, la insulinas, instó a Yalow y Berson al empleo de radioisótopos para validar su hipótesis de que la diabetes era causada por la rápida degradación de la insulina por el enzima de Mirsky. Mediante la inyección de insulina radiactiva en los pacientes, Yalow y Berson encontraron que la insulina desaparecía de la sangre más lentamente en pacientes que habían recibido una inyección de insulina que en pacientes no tratados.

Llegaron a la conclusión de que el primero había producido un anticuerpo antiinsulina circulante. Yalow y Berson llegaron a descubrir que la adición de cantidades



Solomon Aaron Berson
(1918-1972)

crecientes de insulina sin marca radiactiva a una cantidad conocida de anticuerpo unido a la insulina radiomarcada, desplazaba progresivamente a estos últimos de los anticuerpos. Estas observaciones les llevaron en 1960 a publicar un artículo que describe el desarrollo y la puesta a punto del método RIA para la insulina, que supuso una genuina revolución en la endocrinología. Los revisores de la revista *Journal of Clinical Investigation* donde sometieron el artículo describiendo estos hallazgos, rechazaron inicialmente el documento que describía sus resultados. Cuando en 1972 Sol Berson murió a los 53 años, Rosalyn se derrumbó anímicamente. A pesar de ello, continuó investigando y hasta la recepción del Nobel publicó 60 artículos de gran impacto. Su feminismo lo extendió a una lucha infatigable a favor de la mujer investigadora en una sociedad machista. Su desaparición el 30 de mayo de 2011 bien merecía, creemos, un recuerdo de esta científica norteamericana que revolucionó la Medicina diagnóstica y terapéutica⁴.

NOTAS Y REFERENCIAS

1. Goldhaber estuvo muy interesado en la posible desintegración protónica, y es conocido su genial comentario cuando afirmó que «sabemos por nuestros huesos» que la vida media del protón excede los 10¹⁶ años. El cuerpo humano contiene unos 10²⁸ protones; si la vida del protón durase menos de 10¹⁶ años, ocurrirían a 30.000 desintegraciones por segundo y nuestro propio organismo sería radiactivamente peligroso para la salud. Como indica este cálculo aproximado, podrían hallarse límites más rigurosos a la vida protónica utilizando un volumen con más protones que en nuestro organismo y un mejor sistema de detección que nuestro estado de salud. Nos dejó en New York en 2011 también, cuando contaba un siglo de intensa vida, fue el Director del Brookhaven National Laboratory en Long Island durante más de diez años mejor sistema de detección que nuestro estado de salud.
2. Cfr. mi libro *Gigantes de la Biología Molecular*. Santa Cruz de Tenerife: Ediciones Idea, S. A., 2009
3. La molécula de la insulina (PM: 6000 daltons) fue durante décadas la diana de las investigaciones básicas que culminaron con el establecimiento en 1955 de su secuencia de aminoácidos por el químico británico Fred Sanger (n. 1918-). Éste fue premio Nobel de Química en 1958 y 1980, su trabajo culminó en 1975 con el desarrollo de la técnica “dideoxi” de secuenciación del DNA. Se trataba de un método relativamente rápido que se aplicó en 1977 a la determinación de la secuencia de DNA del bacteriófago ϕ x 174 de 5375 nucleótidos, del DNA mitocondrial humano (16.338 nucleótidos) y del bacteriófago λ (48.500 nucleótidos). Este método mejorado y automatizado, hizo posible el proyecto genoma humano, la secuenciación de 3 mil millones de nucleótidos (unos 20.000-25.000 genes del genoma humano). En mayo de 2006 se publicó en la revista Nature la secuencia del último cromosoma humano.
4. El que se sienta atraído por la personalidad humana y científica de Rosalyn Yalow, puede descubrir detalles y anécdotas de su vida privada en la biografía que le dedicó el doctor Eugene Straus “*Rosalyn Yalow, Nobel laureate. Her life and work in Medicine. A biographical memoir*” (New York: Plenum Press, 1998).



*Soy gran creyente en la suerte, y he descubierto
que mientras más duro trabajo, más suerte tengo.
Stephen Leacock*

In Memoriam: Luis Estañ Yago

Dr. Francisco J Morales Olivas. Catedrático de Farmacología. Universitat de València

La muerte de un amigo produce una gran tristeza. Si además, el amigo te ha acompañado en la mayor parte de los buenos y malos momentos de los últimos 30 años, es difícil describir lo que se siente más allá de la necesidad de dedicarle un recuerdo público.

Luis Estañ Yago (Yecla 1959), Profesor Titular de Farmacología de la Universitat de València, murió el pasado 23 de noviembre como consecuencia de un accidente estúpido (atragantado con comida) y nos ha dejado a cuantos lo conocimos sumidos en la consternación. Es habitual hablar bien de los que se van, pero el mérito de Luis es que todo el mundo habló bien de él cuando estaba vivo, y era justo, porque Luis derrochó generosidad con los demás, con su familia, con sus amigos, sus compañeros y de forma especial con sus alumnos.

Luis llegó al departamento de farmacología de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia cuando estudiaba quinto curso de medicina, venía de Alicante donde había cursado los primeros cursos. Trabajamos juntos desde el primer día, fui su director de tesina y de tesis doctoral y nos ayudamos mutuamente en todos y cada uno de los avatares de nuestra vida académica. Persona de clarísima vocación docente tenía una gracia especial para transmitir la farmacología, pero sobre todo para empatizar con los alumnos, que lo adoraban. Los estudiantes que lo han tenido como profesor, especialmente en prácticas (a él le encantaba dar clases prácticas), no podrán olvidar su forma particular de enfocar algunos temas, ni el contenido de los mismos.

Fue miembro de la Sociedad Española de Farmacología y asistente a muchas de sus reuniones, presentó su primera comunicación con los resultados de su tesina de licenciatura en la VII reunión, celebrada en Salamanca en 1982. Pasó un curso como becario en el departamento de farmacología de Toulouse que dirigía el recordado profesor Paul Montastruc, estancia que él siempre consideró muy provechosa tanto en lo científico como en lo humano. Como farmacólogo experimental le interesaron los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos, pero nunca olvidó su condición de médico y se interesó también por aspectos clínicos, en especial los relacionados con las enfermedades

cardiovasculares. Desde 2008 era Secretario de la Facultad y ha dedicado muchas horas a la puesta en marcha del nuevo plan de estudios de medicina.

Luis no era persona que dejase a nadie indiferente, su lealtad, sus extraordinarias habilidades sociales y su permanente disposición para encontrar solución a los problemas, sobre todo si eran de los demás, ha hecho que seamos muchísimos los que tenemos motivos para estarle agradecido y para recordarle como una persona inteligente, íntegra, bondadosa y con una facilidad especial para eliminar tensiones y crear consenso. Su tendencia natural era perdonar. Incluso cuando le pusieron trabas, más allá de lo razonable, para el desarrollo de su carrera académica supo aceptar la situación, no tirar la toalla y conseguir su objetivo olvidando acciones y omisiones hasta el punto de que algunos de los que lo obstaculizaron han sido más tarde beneficiarios de su ayuda y colaboración.

Nuestra última colaboración científica fue en un número monográfico sobre dolor de "Métode", la revista de divulgación científica de nuestra universidad. Comentamos el contenido y la conveniencia o no de incluir un artículo sobre el dolor psíquico, el que produce por ejemplo la pérdida de un ser querido. Paradojas del destino, decidimos no hacerlo y pocos días después tuvimos la desdicha de experimentarlo de forma intensa.

La pérdida es irreparable y nos costará aceptar el sinsentido de su muerte, pero las personas permanecen vivas mientras se las recuerda, y seremos muchos los que junto con su mujer, sus hijos Elena y Luis, y su madre, recordaremos a Luis siempre, y el dolor que ahora sentimos se verá atenuado, porque como dejó dicho el poeta: "...que aunque la vida perdió, dejonos harto consuelo su memoria".

Francisco J. Morales Olivas
Catedrático de Farmacología. Universitat de València



En esta sección recogemos la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.

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

Una discusión sulfurada

El manejo del inglés científico no debería presentar problemas derivados de sus diferentes formas gramaticales presentes en el mundo. Todos conocemos la dificultad que sufre una persona que presume de hablar inglés cuando visita un territorio anglófono diferente al de donde ella lo aprendió o del que procedían sus maestros. No solo ya la voz, lo mismo ocurre con la transcripción de algunas palabras, que puede diferir ligeramente si se escriben en el Reino Unido o en los Estados Unidos.

Un caso típico es para la palabra gris que, traducida al inglés, un *Useño* escribirá como *gray*, mientras que un inglés lo hará como *grey*. Alguien podía pensar que un idioma que aborda, y es utilizado en, una cierta disciplina técnica, tendría que eliminar estas dicotomías para facilitar su comprensión, ya que, en este contexto, la riqueza lingüística es un valor no tan apreciado como la expresión inequívoca de resultados, hipótesis o argumentos científicos. Sin embargo, en el inglés científico no solo no se eliminan estos problemas, sino que se acrecentan.

Es paradójico que la lengua más internacional, la que deben de aprender todos los seres

humanos si van a doblar la esquina de su casa para hacer algo en el mundo, sea una de las menos rigurosas en cuanto al estilo de escribir. Está claro que en la elección de una lengua común a todos los científicos del mundo no se ha primado cualidades como la facilidad de comprensión, exactitud o uniformidad. Desafortunadamente, se ha valorado más el poderío económico, militar o político de los países; ¡otro gallo cantaría si nuestros gobernantes hubieran cuidado más nuestra Armada!, pero esto es otra historia.

En suma, razones no nos faltan a los que pensamos que el latín debería (volver a...) ser la lengua internacional. Y es que al inglés

Correspondencia:

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

Coordinado por

Antonio García García

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

le hace falta urgentemente una “*Grammatica Nebrigensis*” para unificar criterios lingüísticos. Tal es la falta de rigor, que un autor no anglófono se debe preguntar, antes de enviar un documento científico para su publicación, dónde se ubica la editorial, si se encuentra en el Reino Unido, en los Estados Unidos, en Australia... Y es que, dependiendo del país, “dependiente” habrá que traducirlo por *dependent* o *dependant*. Esto no es serio.

El último ejemplo de esta falta de rigor que ha llegado a mis manos ha sido la discusión si el elemento número 16 de la tabla periódica, conocido por nosotros como Azufre (símbolo S), debe ser escrito en inglés como *sulfur* o como *sulphur*. Ya la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) se decantó en los 70 por la palabra *sulfur*, que es comúnmente utilizada en EEUU, no así en el Reino Unido, donde se mantiene el uso de *sulphur*. De todos es sabido el caso que hacen en la sociedades filantrópicas anglosajonas a cualquier cosa que se hace “overseas” (allende los mares), y es que los científicos británicos siguen defendiendo el uso de *sulphur*, aun cuando otras lenguas europeas han adoptado la grafía *f* en nuestro azufre, el *schwefel* alemán, el *soufre* francés o el *zolfo* italiano. Además, desde principios del siglo XX se había generalizado el uso de *sulfur* en los Estados Unidos. Y es que finalmente la balanza parece que se inclina hacia este último término si tenemos en cuenta las explicaciones del editor de la revista de artículos originales en Química más importante del momento, *Nature Chemistry*, cuya sede se ubica en el Reino Unido.

El argumento es definitivo. El uso de *ph* es una derivación de la letra <phi> (ϕ) griega, de tal manera que los nombres de los elementos químicos que derivan del griego con letra ϕ , serán escritos en inglés como *ph*. El ejemplo más claro es para el elemento número 15, P, que escribiremos en inglés como *phosphorus*. ¿Por qué no se aplica al azufre esta regla?. Esto se debe a que el nombre *sulphur* o *sulfur* para el elemento S deriva realmente del latín, ya que su nombre griego es <theion>, expresión que actualmente se utiliza para describir compuestos orgánicos que tienen azufre, como es el caso de los conocidos calcio-antagonistas benzotiazepinas. Y es que la forma latina arcaica para este elemento es *sulpur*, que en un momento histórico derivó en *sulphur*, para terminar siendo *sulfur*, grafía ya descubierta en el tercer siglo de nuestra era. No hay, por tanto, discusión válida sobre la aceptación del término inglés *sulphur*.

Por tanto, los que para difundir nuestros resultados de investigación debemos de enviarlos a publicaciones anglosajonas, tenemos por suerte un problema menos. Ahora, podemos utilizar nuestro precioso tiempo en pensar si debemos decir *For this reason* o *By this reason*, si para sintetizar algo tenemos que *synthesize* o *synthesise*, o si el elemento químico Al debemos escribirlo como *Aluminum* o *Aluminium*.

PROYECTO PREDICTAD: UN MÉTODO OBJETIVO DE MEDICIÓN DEL ESTADO DEL ENFERMO DE ALZHEIMER

Existen muchas formas distintas de demencia, pero la enfermedad de Alzheimer es la predominante y supone entre un 50% y un 70% de todos los casos de demencia. Afecta en la actualidad a más de 24 millones de personas en el mundo, a más 6 millones en Europa y a más 500.000 en España, y según las últimas estimaciones, la prevalencia mundial de la enfermedad de Alzheimer se cuadruplicará a 106 millones en 2050. Afecta al 10% de la población mayor de 65 años y casi al 50% de la población mayor de 85 años, y acarrea una penosa serie de síntomas: comienza con la pérdida de memoria y, a menudo, normalmente al cabo de meses o incluso años, conduce a arrebatos de ira, hostilidad, cambios de humor, distanciamiento de los familiares y los amigos y, por último, a la pérdida de control sobre las funciones corporales y a la muerte.

Por el momento no se conoce su causa concreta, no se puede prevenir y no existe cura, pero se ponen continuamente a la venta nuevos tratamientos farmacológicos y, además, hay esperanzas de mejora para los afectados si se diagnostica pronto, en los primeros estadios de la enfermedad, antes de que los síntomas se agraven.

Es por ello que desde junio de 2008 hasta noviembre de 2011 se ha llevado a cabo PREDICTAD (de "datos de pacientes a cuidados sanitarios personalizados en la enfermedad de Alzheimer"), un proyecto financiado con 2,89 millones de euros a través del tema «Tecnologías de la información y la comunicación» (TIC) del Séptimo Programa Marco (7PM) de la Unión Europea, que tiene como misión desarrollar herramientas de diagnóstico para detectar el Alzheimer en las primeras fases de la enfermedad debido a que no existe una prueba única que permita detectar que en una persona se están dando los primeros síntomas de Alzheimer o predecir que tiene probabilidades de desarrollar la enfermedad en un futuro. El diagnóstico definitivo solo se puede realizar mediante una autopsia.

«El objetivo del proyecto PREDICTAD es el desarrollo de un indicador objetivo para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer lo antes posible», según el Dr. Jyrki Lötjönen del Centro de Investigación Técnica de Finlandia (VTT) y coordinador científico del proyecto.

«Las directrices actuales relativas al diagnóstico inciden en la importancia de varios marcadores. Hemos desarrollado nuevos métodos para extraer biomarcadores a partir de datos de imágenes (imagen por resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones FDG y PIB), de datos electrofisiológicos (midiendo la actividad eléctrica cerebral) y de muestras de sangre (marcadores proteómicos y metabolómicos), y también un programa informático único y útil para la práctica clínica que integra todas estas mediciones heterogéneas. La combinación de estos tipos distintos de información puede ayudar no sólo a diagnosticar antes el Alzheimer, sino también a distinguir distintas formas de demencia.»

Una de las características más usuales de la enfermedad de Alzheimer es la atrofia del lóbulo mediotemporal. Expertos en la materia emplean resonancia magnética para medir esta patología caracterizada por la pérdida de tejidos. Las imágenes obtenidas mediante esta técnica se interpretan en un primer momento únicamente mediante una inspección visual, pero es esencial establecer mediciones objetivas.

Los socios de PREDICTAD han dado solución a esta necesidad mediante el desarrollo de distintos métodos. «La herramienta PREDICTAD es una nueva opción de apoyo a la toma de decisiones», afirmó el profesor Hilkka Soininen de la Universidad de Universidad de Finlandia Oriental y responsable de la validación clínica del proyecto.

En relación a los resultados, el profesor Daniel Rueckert del Imperial College de Londres (Reino Unido) y socio de PREDICTAD, informó que: «Hemos logrado desarrollar herramientas eficientes para medir el tamaño del hipocampo y la velocidad de atrofia del mismo y dos métodos nuevos basados en la comparación de datos de pacientes con casos diagnosticados con anterioridad y disponibles en bases de datos de gran tamaño.»

El consorcio PREDICTAD, compuesto de investigadores y empresarios de Dinamarca, Italia, Finlandia, Suecia y Reino Unido, también investiga otra técnica de imagen denominada tomografía por emisión de positrones (PET). El equipo admitió que un nuevo trazador creado en concreto para el diagnóstico del Alzheimer podría ayudar en el diagnóstico de esta enfermedad discapacitante en sus primeras fases.

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

La profesora Gunhild Waldemar del Hospital Universitario de Copenhague Rigshospitalet (Dinamarca) admitió que la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer es crucial. «Un diagnóstico adecuado y temprano, en combinación con nuevos fármacos desarrollados en la actualidad y la atención psicosocial, puede retrasar el ingreso de pacientes y reducir el sufrimiento y el coste para la sociedad», expuso. «Se ha calculado que si se retrasa el inicio de la enfermedad en cinco años se reducirían a la mitad todos los costes de la enfermedad de Alzheimer, y el retraso de su inicio y de su progresión en tan solo un año reduciría la cantidad de casos de Alzheimer en un 10 %.»

Los expertos en cuidados sanitarios han advertido de que los distintos tipos de demencia deberían pasar al primer plano en Europa y en Estados Unidos y que, como indicamos con anterioridad, el Alzheimer es la más común de todas ellas. El coste de esta enfermedad equivale a cerca del 1 % del producto interior bruto (PIB) mundial.

Juan Alberto Arranz Tagarro
ITH / UAM (Madrid)
Farmacología / USC (Santiago de Compostela)

APROBADO EN EUROPA UN NUEVO FÁRMACO PARA LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los tumores endocrinos del páncreas (TEP) son un grupo relativamente infrecuente de tumores, representando menos del 5% de los tumores pancreáticos, aunque se considera que la mayor parte de los TEP tienen potencial maligno. Están formados por células de los islotes de Langerhans (células productoras de insulina (B), glucagón (A), somatostatina (D) o polipéptido pancreático (PP)), por células que se hallan dispersas y de forma aislada en el tejido pancreático (células de tipo enterocromafín productoras de serotonina), o pueden contener células endocrinas que habitualmente no se hallan en el tejido pancreático (células productoras de gastrina (G), de péptido vasoactivo intestinal (VIP), de hormona adenocorticotropa (ACTH) u otras). Además, pueden estar formados por un único tipo de estas células o una combinación de ellas. Aproximadamente el 50-60% de los tumores son funcionalmente activos, con secreción incontrolada de hormonas (tumores sindrómicos), que determinan síndromes clínicos, que pueden determinar su reconocimiento clínico por su sintomatología y/o por detección de la hormona aumentada en suero.

Recientemente, la Comisión Europea ha aprobado un nuevo fármaco desarrollado por Novartis: Afinitor® (everolimus), que es un inhibidor de mTOR (acrónimo inglés de mammalian target of rapamycin), la cual es una serín/treonín protein cinasa que

regula el crecimiento, proliferación, supervivencia y motilidad celulares, la síntesis proteica y la transcripción génica. Éste es el primer fármaco de su naturaleza aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de los TEP. En el ensayo clínico de fase III realizado para evaluar su eficacia y seguridad, demostró ser seguro y redujo la progresión del cáncer en un 65% con respecto a placebo; además, este fármaco duplicó el tiempo que presentan los pacientes sin crecimiento del tumor. No obstante, es preciso controlar la administración del fármaco, puesto que pueden darse efectos secundarios muy graves, incluso mortales, entre los que destacan infecciones, problemas respiratorios y fallo renal.

Afinitor®, es por tanto, una nueva terapia eficaz y segura para tratar uno de los cánceres más letales.

Ana José Moreno Ortega
ITH/UAM

GLAXOSMITHKLINE (GSK) Y HUMAN GENOME SCIENCES (HGS) RECIBEN EL VISTO BUENO DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO PARA LA COMERCIALIZACIÓN DE BENLYSTAR (BELIMUMAB)

GSK y HGS anunciaron el pasado mes de Julio que su medicamento Benlysta (belimumab 10 mg/kg) ha sido aprobado para pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con autoanticuerpos positivos, con alto grado de actividad de la enfermedad (anticuerpos antiADNdc positivo y nivel bajo de complemento), a pesar de las terapias disponibles en este momento.

El LES es una enfermedad autoinmune en la cual los linfocitos B producen anticuerpos contra antígenos endógenos del individuo (autoanticuerpo), por ello el principal problema al que se enfrentan los pacientes es una respuesta inflamatoria exacerbada que cursa con fuertes episodios de inflamación seguidos de periodos de estabilidad y atenuación de los síntomas. Inicialmente el lupus puede afectar prácticamente cualquier órgano o sistema, o bien tener carácter multisistémico. Las causas son desconocidas y, como siempre en estos casos, el ambiente y la predisposición genética (aunque no se haya identificado ningún gen causal) pasan a ser la única respuesta a la etiología de la enfermedad. La prevalencia del LES varía en los distintos grupos de población, oscilando entre 50 y 300 pacientes por cada 100.000 habitantes. Se estima que en Europa hay 500.000 personas que viven con diferentes tipos de lupus, incluyendo el sistémico, y que en España hay cerca de 40.000 personas afectadas. Es más frecuente en ciertos grupos étnicos, especialmente africanos; además, cerca del 90% de los pacientes son mujeres en edad fértil.

El primer tratamiento efectivo para esta enfermedad se remonta a finales del siglo XIX cuando se descubrió la quinina. Décadas más tarde, se demostró efectivo el tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores así como el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Benlysta es un medicamento biológico (anticuerpo monoclonal) y tiene un mecanismo de acción innovador, se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos que es un factor de supervivencia de los linfocitos B y juega un papel importante en la producción de anticuerpos que atacan y destruyen los tejidos sanos del propio organismo. Los niveles de esta proteína están elevados en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes. Benlysta actúa bloqueando su unión a los receptores en los linfocitos B y por consiguiente la proliferación y supervivencia anómala de los mismos.

Es el primer medicamento aprobado para el tratamiento del lupus sistémico en los últimos 50 años. Llega a la clínica de la mano de una colaboración entre una gran compañía farmacéutica y otra que coloca su primer producto en el mercado, GSK y HGS.

Marcos Maroto Pérez
ITH/UAM

EL RESMINOSTAT (4SC-201) RECIBE DE LA FDA EL ESTATUS DE MEDICAMENTO HUÉRFANO PARA EL LINFOMA DE HODGKIN

La compañía alemana 4SC AG, embarcada en el descubrimiento y desarrollo de pequeñas moléculas dirigidas a enfermedades autoinmunes y cáncer, ha anunciado el pasado 26 de septiembre que la FDA ha concedido la designación de medicamento huérfano a su compuesto oncológico líder, Resminostat, para el linfoma de Hodgkin.

A pesar de que el linfoma de Hodgkin es curable en la mayor parte de los casos, existe un porcentaje de pacientes que no muestran respuesta al tratamiento empleado como primera e incluso segunda elección, consistente en quimioterapia y/o radioterapia combinada con trasplante autólogo de células madre en los casos más reticentes. A este inconveniente hay que añadir que, en el caso de responder, la toxicidad a largo plazo de este tipo de terapias es altamente significativa, por lo que la búsqueda de nuevas alternativas se convierte en un reto de primera necesidad.

El Resminostat es un fármaco oral perteneciente al grupo de los inhibidores de la pan-histona deacetilasa (DHAC), que últimamente ha acaparado un gran interés como potencial diana terapéutica en el abordaje de diversos tipos de cáncer. La inhibición

de esta enzima, encargada de catalizar la pérdida de grupos acetilo de los residuos de lisina presentes en las histonas, actúa modificando la estructura del DNA en células tumorales, conduciéndolas a una muerte celular programada (apoptosis) capaz de frenar la progresión del tumor e inducir la regresión del mismo.

Este compuesto, que actualmente está siendo desarrollado además como posible alternativa terapéutica en el carcinoma hepatocelular (HCC) y el cáncer colorrectal (CRC), ha mostrado una eficacia del 54,5% como tratamiento de tercera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin refractarios al tratamiento convencional, tal y como indican datos preliminares del estudio SAPHIRE en Fase II llevado a cabo por la compañía.

Paralelamente, el Resminostat está siendo investigado como tratamiento de segunda línea en carcinoma hepatocelular avanzado (HCC) en el estudio SHELTER en Fase II, así como en cáncer colorrectal en pacientes mutantes para KRAS en el estudio SHORE en Fase I/II. Aunque los resultados definitivos de ambos estudios se darán a conocer en 2012, los datos clínicos preliminares ya publicados han probado que el fármaco es seguro y bien tolerado, además de no presentar interacciones farmacocinéticas en administración conjunta con los quimioterápicos de elección, por lo que resulta un firme candidato para tratar este tipo de patologías en grupos de pacientes refractarios a las opciones actuales.

María Guerra
ITH/UAM

LA FDA APRUEBA ZELBORAF JUNTO A UN TEST DIAGNÓSTICO DE ACOMPAÑAMIENTO PARA LOS PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO POSITIVO PARA LA MUTACIÓN BRAF

Roche comunicó el 17 de agosto de 2011 la aprobación por la FDA (agencia de medicamentos de EE.UU.) de Zelboraf (vemurafenib) para el tratamiento del melanoma inoperable o metastásico con la mutación BRAF V600E determinada mediante una prueba diagnóstica también aprobada por la FDA: el cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, prueba desarrollada por Roche para identificar a los pacientes idóneos para el tratamiento. De esta forma, Zelboraf pasa a ser el primer y único medicamento personalizado aprobado por la FDA que ha demostrado mejorar la supervivencia de las personas que presentan melanoma metastásico con la mutación BRAF V600E, el tipo de cáncer de piel más agresivo y mortal.

Consiste en un inhibidor de la enzima BRAF que

causa la muerte programada de las líneas celulares tumorales, mediante la interrupción de la etapa B-Raf/MEK de la vía RAS/RAF/MEK/ERK (más conocida como vía de señalización MAP cinasas) en los casos en los que la proteína BRAF tenga la mutación V600E. Las células de melanoma que no presenten esta mutación no serán inhibidas por Zelboraf, y no es recomendable el uso del medicamento en personas que no presenten la mutación BRAF V600E, ya que puede tener efectos perjudiciales.

“La autorización de Zelboraf por la FDA constituye un paso importante hacia la personalización del tratamiento del melanoma metastásico, una terrible enfermedad con pocas opciones terapéuticas aprobadas hasta este año” ha comentado Hal Barron, director médico y director de Desarrollo Internacional de Roche.

Dado que sólo los enfermos de melanoma cuyo cáncer posea la mutación BRAF V600E podrán ser tratados con este medicamento (presente en aproximadamente el 60% de los casos), los candidatos al tratamiento deben someterse a un test diagnóstico para la mutación. El cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, basado en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), se presenta como una alternativa más sensible, fiable y rápida que los métodos de diagnóstico de la mutación previamente usados, como la secuenciación de Sanger.

“El test para la mutación BRAF que hemos desarrollado tiene una sensibilidad, exactitud y velocidad de detección mayores que las de otros sistemas analíticos no aprobados, pero aplicados habitualmente “señala Paul Brown, director de Roche Molecular Systems”. Con un medicamento personalizado ahora disponible, en todas las personas con el diagnóstico de melanoma inoperable o metastásico debería realizarse este test para una determinación más precisa de las mejores opciones terapéuticas”.

Cuando el melanoma se detecta en un estadio temprano, suele ser curable. Ahora bien, cuando se disemina a otras partes del organismo, es la forma más agresiva y mortal de cáncer cutáneo. Una persona con melanoma metastásico suele tener una esperanza de vida corta, de algunos meses. Según la Sociedad Americana del Cáncer, este año habrá en los Estados Unidos más de 70.000 nuevos casos de melanoma y casi 8.000 muertes por melanoma.

La aprobación por la FDA de Zelboraf se ha basado en los resultados de dos estudios clínicos (BRIM3 y BRIM2) en personas que presentaban melanoma inoperable o metastásico con la mutación BRAF V600E, determinada mediante el test de la mutación BRAF desarrollado por Roche (validado clínicamente en estos mismos estudios). En el estudio BRIM3,

un ensayo clínico de fase III internacional y multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado, se comparaba Zelboraf con la dacarbazina (quimioterápico de referencia) en 675 pacientes no tratados previamente para melanoma, y se mejoró la supervivencia global (SG) en un 56% en las personas tratadas con Zelboraf frente a las que recibieron quimioterapia, y la supervivencia sin progresión (SSP) en un 74% frente a las del grupo de quimioterapia. Para el BRIM2, un estudio de fase II abierto, internacional y multicéntrico, con un único grupo, se reclutaron 132 pacientes que sí habían recibido algún tratamiento previo para melanoma, y la tasa global de respuesta en el grupo de Zelboraf fue del 48,4% frente al 5,5% del grupo de quimioterapia.

Desde la aprobación del DTIC (dacarbazina) hace muchos años, no había cambiado mucho el paisaje para los enfermos de melanoma metastásico. Sin embargo, la aprobación de Zelboraf, junto con la aprobación en marzo de 2011 de Yervoy (ipilimumab, anticuerpo monoclonal desarrollado por Bristol-Myers Squibb) abre un nuevo abanico de esperanza para los enfermos de este tipo de cáncer, aunque el coste de ambos tratamientos (57.000\$ en el caso de Zelboraf y 120.000\$ en el caso de Yervoy, aproximadamente) los sigue haciendo muy difíciles de costear para la mayoría de enfermos.

Enrique Calvo Gallardo
ITH / UAM

LOS CIEN METROS LISOS DE XALKORI®

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado Xalkori® (crizotinib) del laboratorio farmacéutico Pfizer para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con alteraciones en el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, de las siglas en inglés). La decisión de la FDA se sustenta en los datos procedentes de dos estudios multicéntricos en los que han participado un total de 255 voluntarios con CPNM en estado avanzado ALK positivo. Estos dos ensayos han mostrado un 50 % y un 61 % de tasa de respuesta objetiva. Además Pfizer ha recibido la aceptación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, de las siglas en inglés) para revisar la solicitud de registro de autorización de este medicamento.

El cáncer de pulmón ha sido durante mucho tiempo el cáncer más frecuente y con mayor tasa de mortalidad en todo el mundo. Representa el 12,7 % de los casos nuevos de cáncer y el 18,2 % de la mortalidad por esta patología. Aproximadamente el 85 % de los cánceres de pulmón son CPNM. Entre un 1 % y un 7 % de los pacientes con CPNM muestran

el gen ALK alterado. Además suelen ser no fumadores y la mayoría son diagnosticados en una etapa avanzada.

El gen ALK anómalo causa el desarrollo del cáncer y su crecimiento. En este contexto se ha desarrollado Xalkori®, cuyo principio activo presenta como mecanismo de acción la inhibición de quinasas, incluyendo la proteína producida por el gen ALK anómalo. Xalkori® es un medicamento que se toma dos veces al día en monoterapia.

Lo más interesante del desarrollo de Xalkori® es que hace tan sólo 4 años se describió el reordenamiento del gen del la ALK en CPNM. Desde entonces, en un periodo de tiempo sorprendentemente corto, se ha desarrollado un tratamiento específico para este tipo de cáncer de pulmón cuando generalmente, el periodo de tiempo necesario para el desarrollo de un medicamento suele ser entre 12 y 15 años.

Lola Martin de Saavedra
ITH/UAM

¿SON LOS INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 5 UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA?

Los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5) han sido un grupo terapéutico que ha revolucionado el tratamiento de la disfunción eréctil. Además, recientemente, la agencia americana del medicamento Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del inhibidor de la PDE5, tadalafilo (Cialis®), para el tratamiento de los síntomas asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Las manifestaciones clínicas de la HBP se relacionan con la obstrucción infravesical que se produce tanto por factores anatómicos (por la propia hiperplasia de la glándula) como funcionales (urodinámicos). Atendiendo a estas manifestaciones clínicas, existen dos posibles abordajes terapéuticos del problema. El primero de ellos es actuando sobre aquellos factores que están implicados en la propia hiperplasia de la glándula. En este sentido, existen dos alternativas terapéuticas, que son: 1) los inhibidores de la 5- α -reductasa: finasterida y dutasterida. Estos fármacos son los únicos comercializados en la actualidad en España que son capaces de reducir en aproximadamente un 28 % el tamaño de la próstata, y de devolver a la normalidad los niveles del antígeno prostático específico (PSA). Además, estos fármacos también mejoran considerablemente los parámetros urodinámicos. Debido a esto, son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la

HBP de moderada a grave. 2) Por otra parte, los antagonistas de los receptores de andrógenos: ciproterona, flutamida y la bicalutamida que, aunque sí pueden resultar beneficiosos en la HBP, no están comercializados con esta indicación en España debido a una mala relación beneficio-riesgo para esta indicación concreta. Como consecuencia, estos fármacos sólo se utilizan en nuestro país en casos de carcinoma de próstata.

Por otra parte, para abordar la sintomatología clínica urodinámica existen varias alternativas terapéuticas. 1) A través de formas farmacéuticas que contienen compuestos con propiedades antiinflamatorias. Dentro de este grupo están los extractos farmacognósticos de las plantas *Sebal serrulata*, *Echinacea augustifolia*, *Pygeum africanum*, *Prunus africana*, y *Serenoa repens*. Estas plantas tienen propiedades antiinflamatorias por inhibir la fosfolipasa A2, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, remediando la inflamación que se ha asociado a la HBP. Además, poseen propiedades antiandrogénicas y antiproliferativas del epitelio prostático, tanto por antagonismo del receptor de andrógenos como por inhibir a la 5- α -reductasa. Sin embargo, estos efectos son discretos, y por ello, se administra únicamente en casos de trastornos en la micción de leves a moderados que son ocasionados por la HBP. Además de estas plantas, el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) bencidamina también está indicado para la HBP en la forma farmacéutica Prosturo®. 2) Existe una hipótesis que postula que los patrones de crecimiento anormal del músculo liso de la próstata, tejido conjuntivo y glandular en los compartimentos prostáticos estromales y glandulares, respectivamente, podrían ser inducidos por la hipoxia que resulta de los defectos en la circulación local, y que son una consecuencia de la edad. Por este motivo, otra alternativa terapéutica es actuando sobre el tono contráctil del músculo liso prostático. Con esta finalidad, dentro de este grupo nos encontramos, en primer lugar; a) con los antagonistas de los receptores α_1 adrenérgicos: prazosina, terazosina, alfuzosina y tamsulosina. La activación de los receptores α_1 , y en concreto el α_1a que representa el 70 % de los receptores α_1 -adrenérgicos en la próstata, estimulan la contracción del músculo liso, por lo que se incrementa el tono de la próstata, cápsula prostática, uretra prostática y base vesical. Esto produce un incremento en la resistencia al flujo vesical, originando la obstrucción al flujo de salida y posiblemente la inestabilidad vesical secundaria. El bloqueo α_1 disminuye la obstrucción infravesical a través de su acción directa sobre el músculo liso prostático. La ventaja de la administración de este grupo terapéutico está en aquellos pacientes que padecen hipertensión arterial e HBP. A pesar de que el prazosin es un fármaco que produce una intensa hipotensión postu-

ral, los nuevos fármacos del grupo como la terazosina, carecen de este defecto y poseen además una mayor vida media (10-18 h) pudiendo administrarse en una sola toma diaria. b) Los fármacos anticolinérgicos como el cloruro de trospio se han utilizado para la incontinencia urinaria (vejiga inestable e hiperactiva) pero han caído en desuso por sus efectos secundarios. Con la aplicación terapéutica concreta en las prostatitis agudas, HBP, y epididimitis, existe comercializado en España la forma farmacéutica Spasmo-Urgenin®, debido a las cualidades de este principio activo de antiinflamatorio y antiespasmódico. Sin embargo, este fármaco ha caído en desuso por no mejorar las propiedades urodinámicas del paciente, y presentar los efectos secundarios de los anticolinérgicos de acción sistémica. c) Por último, desde el descubrimiento de que la PDE5 está presente en las áreas estromal y glandular de la zona de transición de la próstata, y que su inhibición produce la relajación del músculo liso prostático, los inhibidores de la PDE5 pueden ser en consecuencia una nueva alternativa terapéutica para el HBP. Entre los inhibidores de PDE5 el tadalafilo ha demostrado ser el más eficaz en la relajación del músculo liso prostático, mejorando por lo tanto la sintomatología urodinámica asociada a la HBP. Sin embargo, este fár-

maco no consigue mejorar en el plazo de dos años la hiperplasia de la glándula. Únicamente, la principal ventaja que tiene este fármaco es la de mejorar la calidad de vida en aquellos pacientes que tienen disfunción eréctil asociada a HBP.

En resumen, para el tratamiento de la HBP de leve a moderada se pueden emplear los fármacos que pertenecen al grupo de los antiinflamatorios prostáticos, entre ellos las plantas Sebal serrulata, Echinacea augustifolia, etc. En estos casos se recomienda un control adecuado de los valores de PSA y crecimiento de la glándula. En los estadios de moderado a grave la mejor alternativa terapéutica sigue siendo los inhibidores de la 5- α -reductasa como la dutasterida, por ser el que muestra unos mejores parámetros de reducción del tamaño de la glándula y urodinámicos. Por último, los inhibidores de la PDE5 y los antagonistas α 1 sólo se emplean en los estadios de leve a moderado. Estos fármacos sólo presentan utilidad en aquellos pacientes con los problemas asociados de disfunción eréctil e hipertensión arterial, respectivamente.

Dr. Juan Fernando Padín
ITH/UAM



El medicamento es el producto sanitario mejor controlado; por eso es objeto de todo tipo de restricciones. Cabe pensar, sin embargo, que las pruebas complementarias, que incluyen todo tipo de marcadores inmunológicos, complejos equipos de imagen y de exploración podrían estar también en el punto de mira de gestores y administradores; en ese campo tienen bastante tela para cortar.

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD	OFICINA	D.C.	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

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

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)

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 · ESTEVE · FARMAINDUSTRIA · GRUPO FERRER ·
INNOVACIÓN IPSEN · MSD · LILLY · LABORATORIOS ROVI

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

PREMIO COMUNICACIONES ORALES

Ácidos grasos poliinsaturados de microalgas inhiben la producción de TNF- α en células THP-1 y reducen la inflamación intestinal en un estudio animal.

Ávila-Román FJ¹, Domínguez C¹, Talero E¹, de los Reyes C², Ortega MJ², Zubía E², García-Mauriño S³, Motilva V¹.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer es una enfermedad muy común y también difícil de tratar. En los últimos años, aunque se han producido muchos avances en la terapia anticancerosa, sin embargo las estadísticas indican que la incidencia es similar a la de hace 30 años. El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo más extendido en nuestro entorno después del de mama y el de pulmón. Además es común detectar este tipo de tumores en fases bastante avanzadas con diseminación y metástasis, siendo en torno a un 45% de ellas metástasis hepática¹. Hasta hace pocos años se pensaba que el cáncer se debía fundamentalmente a la alteración de 3 tipos de genes: oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores de ADN. Hoy se sabe que es un proceso más complicado y con la participación de muchos más genes; es más, aún sin mutación pueden presentarse alteraciones de tipo epigenético². Por otro lado, datos recientes han recuperado el interés del rol que juega la inflamación como proceso conductor de la progresión de enfermedades heterogéneas multifactoriales incluyendo la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD) y el cáncer de colon; numerosos estudios sugieren que la propia inflamación crónica es el factor etiopatogénico principal para desarrollar CCR asociado a IBD³.

Actualmente, existen bastantes fármacos en el mercado, como el 5-fluoruracilo y otros tantos en fase clínica de desarrollo. Sin embargo, los datos actuales indican que una de las fórmulas más eficientes para combatir el cáncer es mediante la quimioprevención, y en este sentido son de interés determinados componentes de la dieta con capacidad de neutralizar la acción de los radicales libres que se generan en el tracto intestinal (antioxidantes), o compuestos antiinflamatorios que favorecen el control del proceso inflamatorio crónico de pacientes con IBD, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ul-

cerosa. Entre las enzimas involucradas destacan la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), cuyos productos están asociados con procesos como la estimulación del crecimiento celular, angiogénesis y supresión de la inmunidad. Del mismo modo, determinadas citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), o el interferón gamma (IFN- γ) desempeñan un papel fundamental en la etiopatogénesis del CCR asociado a inflamación intestinal crónica⁴.

El mundo terrestre ha sido fuente tradicional para el desarrollo farmacológico aunque la necesidad de nuevas moléculas y el impacto de la biotecnología han ampliado el campo de la investigación. En los últimos años, el medio acuático se ha revelado como una fuente importante para nuevas moléculas y dentro de él las microalgas han mostrado su enorme potencial con interesantes aportaciones en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria, entre otras. En este sentido, se ha conseguido con éxito cultivar microalgas marinas, aunque por el momento son apenas 12 especies de las 30.000 conocidas; su carácter fotoautótrofo les hace tener requerimientos simples de crecimiento con gran adaptabilidad a diversas condiciones ambientales, y con producción de diversos metabolitos. Estas y otras características hacen que las microalgas estén posicionadas como organismos con excelentes cualidades para la investigación de nuevas moléculas con interés farmacológico.

En nuestra esta investigación, a partir de un estudio bioguiado de actividad biológica con extractos y fracciones de una especie de microalga perteneciente al género *Nannochloris*, nos proporcionó tres ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) denominados OXILIPINAS, interesantes desde el punto de vista químico por su parecido con las prostaglandinas. Entonces, nos planteamos profundizar en sus efectos y meca-

1. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. **2.** Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias del Mar, Universidad de Cádiz. **3.** Departamento de Bioquímica Vegetal y Ecología, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla.

nismos antiinflamatorios a través del abordaje de metodología in vitro (células THP-1 y HT-29) y de estudios in vivo con ratas Wistar que desarrollaban colitis por aplicación en el colon del hapetno TNBS. En este sentido, el factor de transcripción NFkB se ha perfilado en los últimos años como un agente principal para el control de la respuesta inflamatoria y de los procesos tumorales asociados; podemos decir con certeza que NFkB cumple un papel modulador en inflamación coordinando la expresión de numerosas citoquinas proinflamatorias, como son TNF- α o IL-8, y en la EII se ha demostrado una activación constitutiva del factor. Además existen evidencias que señalan a NFkB como agente colaborador en procesos de tumorigénesis; algunos genes con los que se le ha relacionado están implicados en ciclo celular (ciclina D1), angiogénesis (VEGF, IL-8, COX-2) y metástasis (MMP9). Al mismo tiempo hemos querido esclarecer una posible interacción de estos ácidos grasos con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas o PPARs, en concreto con PPAR- γ por localizarse de forma específica en el colon y haber sido más ampliamente descrito por sus funciones reguladoras del sistema inmune.

METODOLOGÍA

Los ensayos de actividad anti-inflamatoria in vitro se realizaron sobre una línea de leucemia monocitaria humana (THP-1) transformada a macrófago, cuantificando la producción de TNF- α . Para ello, se realizó una incubación de 24 h con los compuestos a la dosis de 50 μ M, previa a la estimulación de las células en cultivo. Posteriormente, los macrófagos fueron estimulados con 1 μ g ml⁻¹ de lipopolisacárido (LPS) durante 24h. A continuación, se recolectaron los sobrenadantes llevándose a cabo su análisis por la técnica ELISA.

Con la línea HT-29 (células epiteliales de adenocarcinoma de colon humano) se procedió al estudio de localización del factor de transcripción NFkB5 y de la proteína PPAR- γ 6 mediante inmunofluorescencia. Para ello, células crecidas en portas estériles se pretrataron durante 24h con las oxilipinas (50 μ M) y posteriormente se estimuló la migración del factor NFkB desde el citoplasma al núcleo mediante la adición de PMA (300 ng/mL) durante 1,5 horas. Para la medida de activación de PPAR- γ se realizó igualmente una incubación de 24h con los compuestos. La medida se llevó a cabo marcando ambas proteínas con anticuerpos monoclonales primarios (Cell Sig-

nalng); el anticuerpo secundario lo proporcionó Alexa Fluor 488 de Invitrogen y finalmente medio de montaje para fluorescencia de Dako. Las imágenes fueron tomadas mediante un microscopio de epifluorescencia OLYMPUS BX61.

El estudio in vivo utilizó un liofilizado de la microalga completa y observamos el efecto a diferentes dosis (100 y 400 mg kg⁻¹) en un modelo de colitis ulcerosa aguda^{7,8}. Este modelo experimental da lugar a una inflamación localizada y alteraciones en el colon con características similares a las que han sido encontradas en enfermedades inflamatorias crónicas en humanos. Para este ensayo, se tomaron ratas Wistar macho de peso comprendido entre 150-200 g. La colitis fue inducida vía rectal con una única dosis (10 mg) de ácido trinitrobenzénicosulfónico (TNBS) disuelta en 0,25 ml de etanol 50% (v/v) y aplicada al tercer día de tratamiento con las oxilipinas. El quinto día de ensayo se procedió al sacrificio de los animales. Los grupos en estudio fueron: grupo control sano (Sham), grupo control con colitis (TNBS), y los grupos con colitis pero tratados con el liofilizado de Nannochloris a las dosis seleccionadas (N2-10 y N2-400). El estudio se completo con ensayos microscópicos en cortes de 5 μ m procedentes de muestras incluidas en parafina, que fueron teñidas con hematoxilina-eosina. Todos los protocolos llevados a cabo para este modelo siguieron las recomendaciones de la Unión Europea relativas a la experimentación animal (Directiva del Consejo de Europa 86/609/CEE).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los tres compuestos puros de Nannochloris disminuyen significativamente la producción de TNF- α in vitro, sobre la línea THP-1 de macrófagos humanos, sin efecto alguno sobre la viabilidad celular (Figura 1).

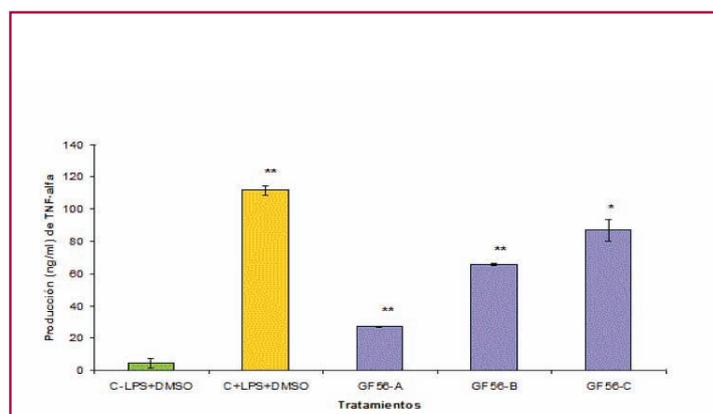


Figura 1. Estudio de producción de la citocina proinflamatoria TNF- α , mediante técnica de ELISA, en macrófagos diferenciados THP-1 y estimulados con LPS (1 μ g/mL); respuestas tras la aplicación de las oxilipinas en estudio (50 μ M; GF56-A, GF56B y GF56-C respectivamente). *p<0.05, **p<0.01.

La preincubación de las oxilipinas con la línea de adenocarcinoma de colon humano (HT-29) causa la activación de PPAR- γ y su translocación al núcleo celular (Figura 2). Del mismo modo observamos un descenso de la presencia de NFkB en el núcleo de las células (Figura 3). Esto es relevante ya que estudios previos indican que ambas proteínas están involucradas en procesos infla-

matorios, si bien PPAR- γ es un elemento celular que inhibe las respuestas inflamatorias a través de la interacción con el factor de transcripción NFkB. De este modo se inhibe la transcripción de genes pro-inflamatorios productores de quimioquinas, citoquinas, y otros elementos claves en la activación inflamatoria y tumoral.

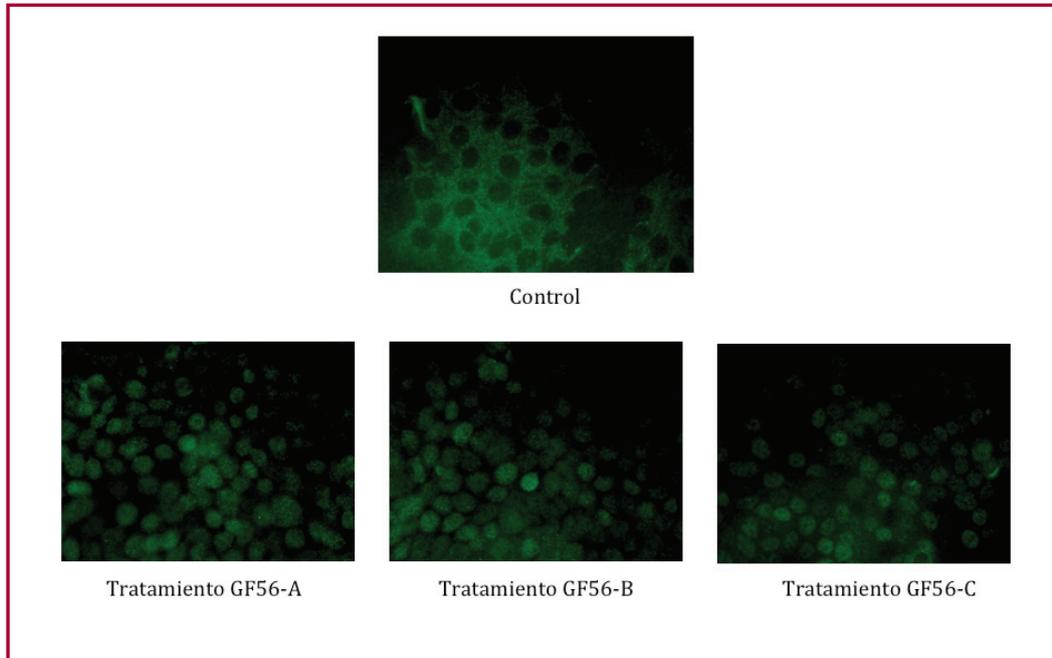


Figura 2. Imágenes representativas de la localización de PPAR- γ en células epiteliales HT-29 (procedentes de adenocarcinoma de colon humano) por inmunofluorescencia: localización citoplasmática/inactivo en el grupo control, y nuclear/activo en las células tratadas con las oxilipinas (50 μ M) aisladas de la microalga *Nannochloris* y denominadas GF56-A, GF56B y GF56-C respectivamente.

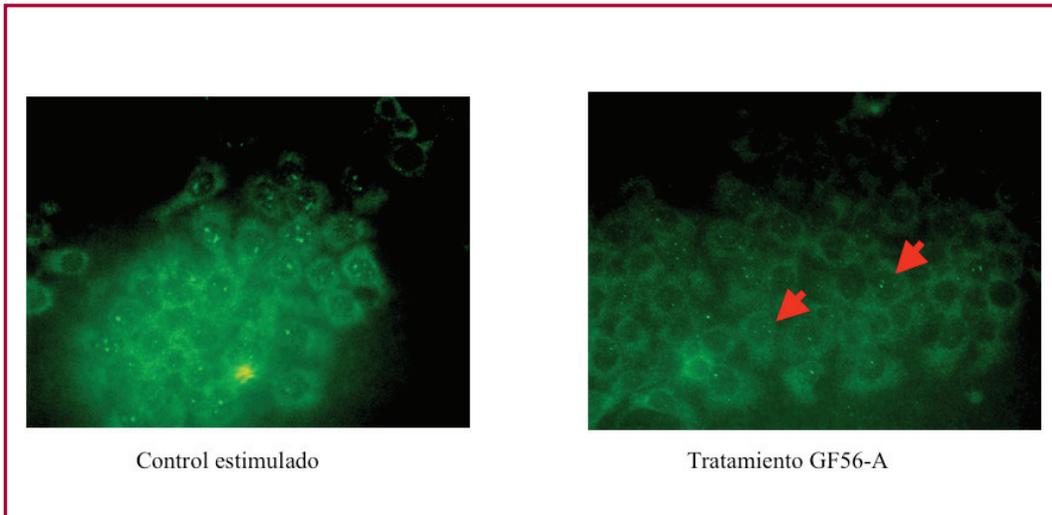
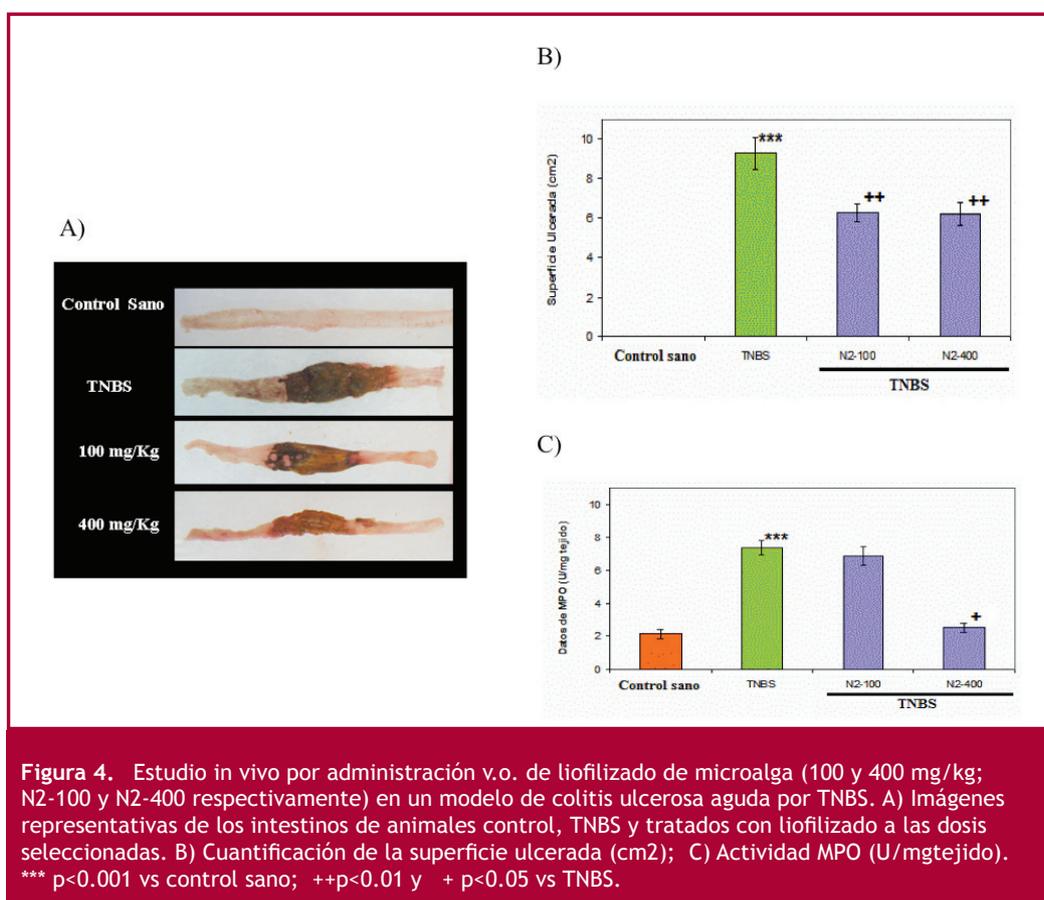


Figura 3. Imágenes representativas del análisis por inmunofluorescencia de activación del factor de transcripción NFkB en células HT-29. Las células fueron sometidas a un pretratamiento con las oxilipinas GF56-A, GF56-B y GF56-C (50 μ M) durante 24 horas y estimulación posterior con PMA (300 ng/mL, 90 min). Tras el tratamiento con los compuestos (mostramos la imagen de GF56-A ya que fue el compuesto más activo) se observa una importante disminución en la presencia del factor en el núcleo celular (flechas rojas).

El estudio de colitis inducida en rata mediante la aplicación del hapteno TNBS muestra que el liofilizado de *Nannochloris* disminuyó las alteraciones patológicas asociadas a una colitis aguda, lo que confirma la actividad antiinflamatoria de la microalga con una alta concentración lipídica y alta producción de oxilipinas. En la figura 4-A podemos observar cómo las dosis empleadas presentaban un mejor aspecto que el control TNBS con menor inflamación y superficie necrótica. La cuantificación de la superficie ulcerada del colon (Figura 4-B) muestra como ambas dosis de liofilizado disminuyen significativamente la superficie ulcerada (cm²). La actividad mieloperoxidasa (MPO), medida del infiltrado celular neutrofílico típico de un proceso inflamatorio, se vio reducida de manera significa-

tiva con la dosis mayor de liofilizado (Figura 4-C).

En la Tabla 1 se exponen los datos biológico-patológicos donde se muestran varios parámetros indicativos del estado de los animales, diarrea, y daño intestinal (adherencias y peso longitud de colon); observamos que ambas dosis utilizadas de liofilizado disminuyen significativamente la escala de adherencias y la de diarrea, signos relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal. Los resultados se confirmaron tras el estudio histológico en muestras de tejido incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina/eosina (Figura 5); los cortes histológicos mostraban un menor infiltrado neutrofílico con preservación de la estructura del epitelio glandular colónico a ambas dosis ensayadas.



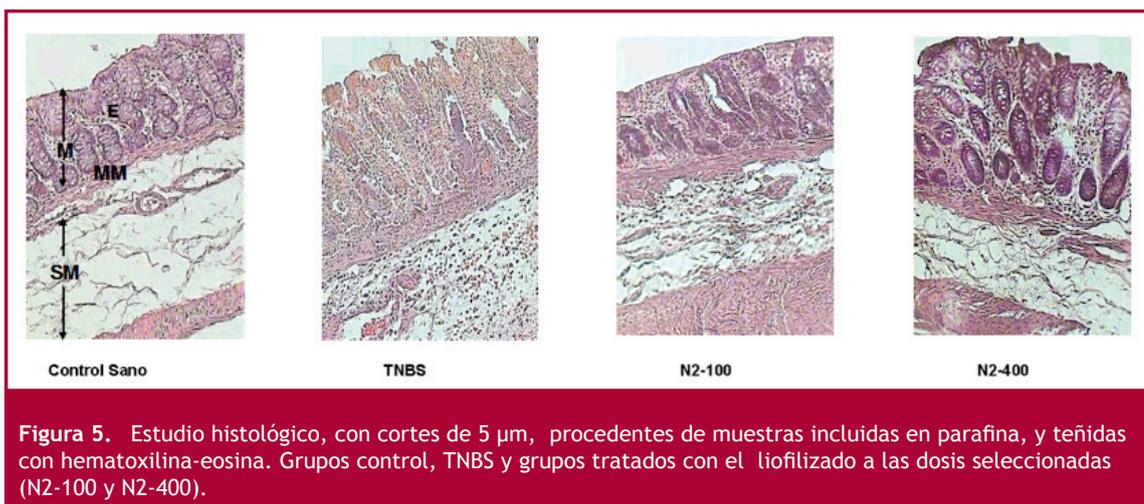


Figura 5. Estudio histológico, con cortes de 5 μ m, procedentes de muestras incluidas en parafina, y teñidas con hematoxilina-eosina. Grupos control, TNBS y grupos tratados con el liofilizado a las dosis seleccionadas (N2-100 y N2-400).

Tabla 1. Datos clínicos con resultado biológicos/patológicos observados en los animales control sanos (sano), control dañado con colitis (TNBS), y tratados con 100 y 400 mg/kg de liofilizado (N2-100 y N2-400). *** $p < 0.001$ y * $p < 0.05$ vs control sano; +++ $p < 0.001$ y ++ $p < 0.01$ vs TNBS.

Grupo	n	Variaciones de peso (g)	Adherencias del colon (Escala 0-2)	Diarrea (Escala 0-1)	Peso/longitud colon (g/cm)
Sano	8	19.75 \pm 4.00	0	0	0.08 \pm 0.004
TNBS	9	-12.90 \pm 0.09 ***	2.40 \pm 0.22 ***	1 ***	0.17 \pm 0.04 ***
TNBS+ N2-100	7	-8 \pm 0.22	1.88 \pm 0,13	0.63 \pm 0,18	0.14 \pm 0.006 *
TNBS+ N2- 400	6	-10 \pm 0.31	1.38 \pm 0.183 ***	0.38 \pm 0,18 ++	0.14 \pm 0.003

En resumen, nuestro estudio demuestra la potente actividad antiinflamatoria de las oxilipinas aisladas; esta es la primera vez que se muestran estos efectos en compuestos de obtenidos de microalgas. Sugerimos considerar la capacidad productiva de estos organismos y su utilización como

complementos dietéticos, o en medicamentos destinados a la prevención de patologías de índole inflamatoria y en el cáncer, cuando este se origina como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico mal controlado (quimioprevención).

Bibliografía

- Gopalappa C, Aydogan-Cremaschi S, Das TK, Orcun S. Probability model for estimating colorectal polyp progression rates. *Health Care Manag. Sci.* 2011; 14: 1-21.
- Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 686-700.
- Motilva V, García-Mauriño S, Talero E, Illanes M. New paradigms in chronic intestinal inflammation and colon cancer: role of melatonin. *J. Pineal Res.* 2011; 51:44-60.
- Burstein E, Fearon ER. Colitis and cancer: a tale of inflammatory cells and their cytokines. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 464-7.
- Al-Halabi R, Chedid MB, Merhi RA, El-Hajj H, Zahr H, Schneider-Stock R, Bazarbachi A, and Gali-Muhtasib H. Gallotannin inhibits NF κ B signalling and growth of human colon cancer xenografts. *Cancer Biology & Therapy* 2011; 12: 59-68.
- Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts A, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nature Immunology*, Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat. Immunol.* 2004; 5:104-12.
- Talero E, Sánchez-Fidalgo S, de la Lastra CA, Illanes M, Calvo JR, Motilva V. Acute and chronic responses associated with adrenomedullin administration in experimental colitis. *Peptides* 2008; 29: 2001-12.
- Bobin-Dubigeon C, Collin X, Grimaud N, Robert JM, Le Baut G, Petit JY. Effects of tumour necrosis factor-alpha synthesis inhibitors on rat trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 43: 103-10.

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

PREMIO COMUNICACIONES ORALES

El uso de crucigramas como método de innovación docente en la asignatura de Farmacia Clínica

AJ. León-González, C. Martín-Cordero, M. Sánchez-Hidalgo

En el marco del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), el alumno adquiere un papel protagonista en el proceso de enseñanza. A fin de promover entre alumnado destrezas como el aprendizaje autónomo, el trabajo en equipo o el manejo de nuevas tecnologías, cada vez es más frecuente el empleo en las aulas de métodos de innovación docente como el estudio de casos clínicos, el empleo de recursos periodísticos o el uso de juegos didácticos.

La actividad "CruciFarmaClin", en la que se empleó el uso de crucigramas para fomentar el estudio de los principales conceptos de la asignatura de Farmacia Clínica y favorecer la relación entre los alumnos, ha sido valorada como una experiencia positiva entre los estudiantes de último curso de la Licenciatura de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Desde que en el año 1999, 30 países suscribieron la declaración de Bolonia y sentaron las bases para el desarrollo del EEES, las Universidades españolas, incluida la Universidad de Sevilla y las del resto de Europa se encuentran ante el reto de adaptar sus sistemas de enseñanza universitaria a este nuevo marco internacional (Fernández-Arévalo y cols., 2010), fundamentado en los principios de calidad, movilidad, diversidad y competitividad. Esta reciente entrada en vigor supone un cambio en el planteamiento de la enseñanza universitaria, que afecta al papel otorgado al profesor, a los alumnos y al diseño y organización curricular de las titulaciones. Ello supone una serie importante de cambios destinados principalmente a la consecución de competencias y destrezas, en donde debe potenciarse el aprendizaje autónomo del alumno para que a lo largo de su vida desarrolle el LLL (Long Life Learning) y otros aspectos como el nuevo papel de los materiales didácticos que fomenten el trabajo en equipo, el aprendizaje basado en problemas (ABP) y el estudio de casos que lo preparen para ser un buen profesional a la sociedad (García-Asuero, 2011). No obstante, para poder tutorizar a los estudiantes en este nuevo rol de "aprender a aprender" es imprescindible el uso de las nuevas tecnologías y se han de buscar constantemente metodologías docentes que se adapten a tales fines docentes.

para desarrollar capacidades mediante una participación activa y afectiva de los alumnos, por lo que en este sentido el aprendizaje se transforma en una experiencia feliz" (Cedeño, 1995). En esta línea, el crucigrama, que inicialmente empezó como un pasatiempo, fue adquiriendo características que le permitieron ser clasificado no sólo como entretenimiento, sino como herramienta didáctica que desarrolla habilidades que mejoran la capacidad de comprensión de las personas que acostumbran resolverlos; así pues, este elemento lúdico comenzó a ser usado con fines educativos y pasó a formar parte de una gama extensa de materiales didácticos y de apoyo en los procesos pedagógicos.

La implementación del crucigrama, uno de los juegos de puzzle más comúnmente empleados en el proceso de enseñanza-aprendizaje (Crossman y cols., 1983) retoma el concepto conocido como "tecnología educativa" descrito por Ogald y Barvadid definido como "el conjunto de procedimientos o métodos, técnicas, instrumentos y medios, derivados del conocimiento científico, organizados sistemáticamente en un proceso, para el logro de objetivos educativos" (Ogald y Barvadid, 1992). Es un elemento valioso para el profesorado en sus funciones específicas de planeación, conducción y evaluación. Los crucigramas, no son sólo una ayuda orientada a facilitar la intervención pedagógica del profesorado en las aulas y el aprendizaje del alumnado, son también la expresión de una determinada concepción de la enseñanza y del aprendizaje (Lomas,

1. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. hidalgosanz@us.es

1999). Asimismo, los crucigramas influyen en el desarrollo cognitivo y social, así como en las habilidades académicas, pues mejoran la atención y concentración, y promueven la búsqueda intensa de estrategias para la solución de problemas, poniendo a trabajar la mente y produciendo un desarrollo de la inteligencia en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Dados los buenos resultados obtenidos mediante el empleo de otros juegos didácticos en otras asignaturas de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, como el juego "Farma-Trivial" en la asignatura de Farmacología y Farmacoterapia I de nuestro Departamento y el testimonio de otros docentes en diversas Universidades (Gras Ávila y cols., 2009), durante el curso 2010-11 se realizó por primera vez la actividad "Crucifarmaclin", cuyo impacto en la docencia de la asignatura de Farmacia Clínica evaluamos en el presente trabajo.

METODOLOGÍA

En este trabajo de innovación docente se pretendió evaluar la eficacia de los crucigramas como herramienta didáctica para incrementar el interés por el aprendizaje y fortalecer el conocimiento de los conceptos fundamentales de la asignatura Farmacia Clínica mediante la elaboración y resolución de crucigramas. Entre las competencias que se persiguieron alcanzar con este proyecto se encuentran: i) La comunicación escrita, ii) capacidad de sintetizar conceptos, iii) capacidad de liderazgo, iv) trabajo en equipo, v) competitividad y motivación por el éxito.

Concretamente esta actividad de innovación docente fue llevada a cabo en la asignatura de Farmacia Clínica de la Licenciatura de Farmacia de la Universidad de Sevilla durante el curso académico 2010-11. En ella participaron un

total de 32 alumnos de último curso acogidos al EEES que se dividieron en diez grupos de trabajo. Para la confección de los crucigramas se empleó el programa informático EclipseCrossword® que se descarga gratuitamente a través de: <http://www.eclipsecrossword.com>. Una vez descargado e instalado se prosigue a la elaboración del crucigrama. En la figura 1 se muestra un ejemplo de crucigrama. En total fueron generados un total de diez crucigramas generales aleatorios conteniendo todas las temáticas tratadas en el programa de la asignatura. Una vez confeccionado el crucigrama, el software te permite imprimirlo, subirlo a la plataforma virtual o descargarlo.

Fase de desarrollo:

En esta estrategia docente, cada grupo realizó ocho definiciones de las temáticas seleccionadas por el profesor del programa general de la asignatura de Farmacia Clínica. El vencimiento para el envío por correo electrónico de las definiciones al profesor fue de una semana antes a la partida. A partir de las definiciones propuestas por los estudiantes y previa corrección por el profesor se generaron los crucigramas generales conteniendo todas las temáticas del programa de la asignatura. La partida se llevó a cabo el último día de clase y el objetivo de la misma fue que el grupo demostrara sus conocimientos resolviendo el crucigrama en el menor tiempo posible.

Fase de evaluación:

Para la evaluación de dicha actividad, se otorgó una máxima puntuación de 0.5 puntos que se sumó a la nota del examen final al grupo que resolvió correctamente el crucigrama en el menor tiempo posible. El resto de alumnos participantes fueron evaluados según el número de aciertos.

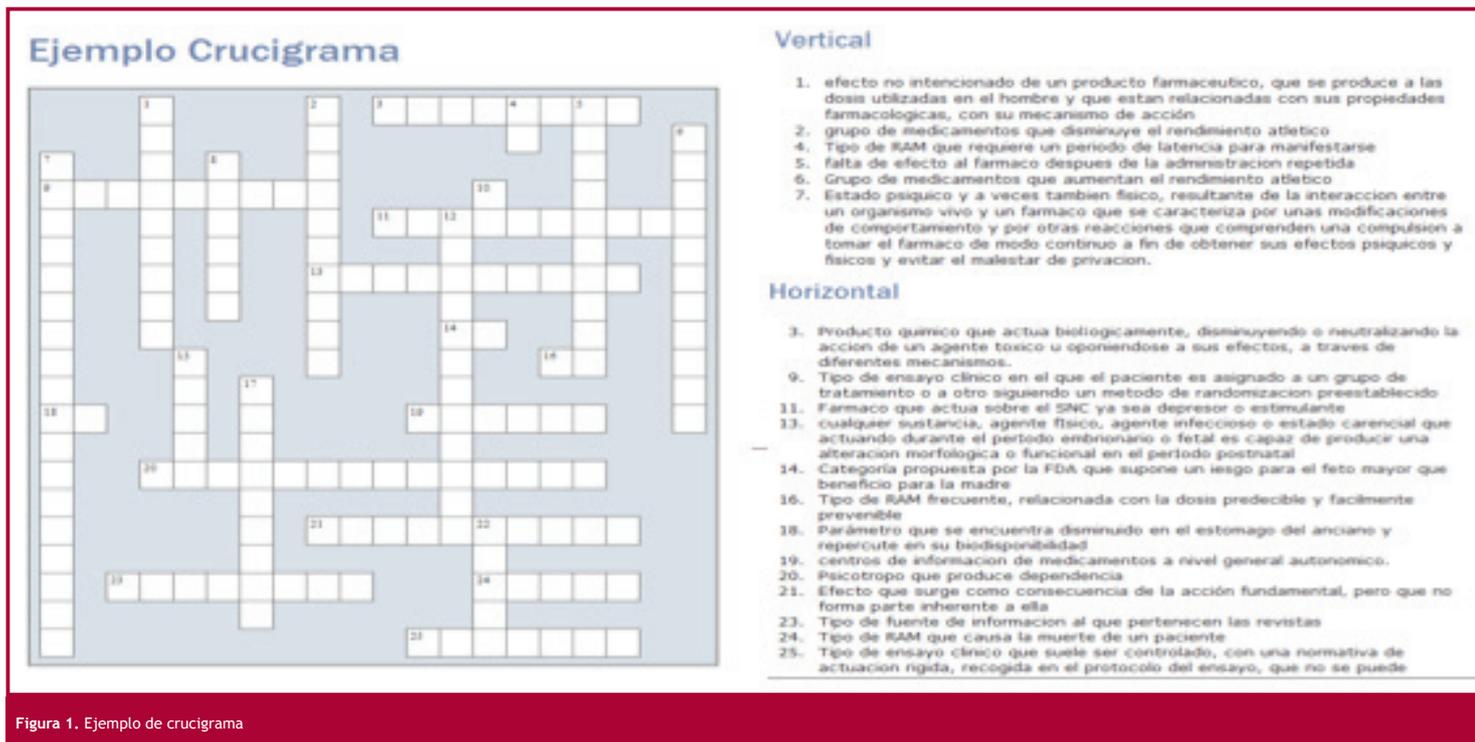


Figura 1. Ejemplo de crucigrama

Fase de Resolución:

Las soluciones fueron presentadas en clase y subidas a la plataforma virtual WebCT de la Universidad de Sevilla. Las definiciones sin resolver y los errores más frecuentes fueron discutidos en clase.

RESULTADOS

Al término de la actividad, se procedió a solicitar a los alumnos participantes su evaluación en relación al uso de crucigramas como herramienta de innovación docente mediante la elaboración de una encuesta anónima en las que se les hacía una serie de preguntas y empleándose una escala comprendida entre 1 y 5.

Los resultados obtenidos en relación a diversos aspectos relacionados con la metodología empleada por el profesor, tales como novedad, organización y seguimiento, son recogidos en la figura 2, llegándose a alcanzar una puntuación de 4.25, 3.8 y 4.0, respectivamente, en una escala propuesta del 1 al 5. Otros aspectos relevantes del desarrollo de la actividad como la promoción de la participación del alumnado, la ayuda que supone a la hora de estudiar la asignatura, el trabajo en equipo y el ambiente propicio durante el desarrollo de la fase final fueron también valorados de forma positiva.

El grado de satisfacción obtenido tras la participación en esta actividad de innovación docente fue de 4 puntos en una escala de 1-5. Alrededor del 88% consideraron adecuado el método de evaluación empleado por el profesor. Asimismo, los alumnos puntuaron con 4.38 el grado de satisfacción del uso de dicha actividad en comparación con otro tipo de actividades complementarias realizadas durante el curso académico.

Entre los aspectos más valorados de la actividad de innovación docente propuesta por el profesor, los alumnos participantes destacaron la nota y el entretenimiento, seguido muy de cerca de la fomentación al estudio.

Finalmente, prácticamente la totalidad de los alumnos encuestados (95%) consideraron interesante incluir esta actividad en cursos posteriores.

CONCLUSIÓN

Sin duda, existen bases que demuestran el beneficio del uso del crucigrama como herramienta didáctica en el proceso de enseñanza-aprendizaje (Akl y cols., 2010; Weisskirch, 2006; Childers, 1996), ya que es un elemento que despierta en el alumno habilidades que le permitirán el perfeccionamiento de sus capacidades en la toma de decisiones. El desarrollo de la capacidad de análisis en períodos breves de tiempo y en condiciones cambiantes, ayuda a fomentar los hábitos y habilidades profesionales para la evaluación de la información técnica y la toma de decisiones colectivas.

En esta actividad de innovación docente se ha observado una buena respuesta al uso de crucigramas como herramienta para el aprendizaje de la asignatura de Farmacia clínica por parte de los alumnos de último curso de la Licenciatura de Farmacia de la Universidad de Sevilla. Esta metodología docente involucra al estudiante en el proceso de aprendizaje y supone un interesante método para adquirir los conocimientos de la materia, ya que genera entusiasmo entre los alumnos y de esta manera se estimula el proceso cognitivo orientado al estudio de la Farmacia Clínica.

Entre los aspectos más valorados por los estudiantes participantes están el reflejo que ha tenido sobre la nota final y el entretenimiento que supone una actividad de carácter lúdico con sus compañeros de clase, seguido de la ayuda al estudio.

En la aplicación de esta propuesta innovadora casi todos los estudiantes participantes encuestados valoraron muy positivamente esta iniciativa y recomendaron que se continuara realizando en los próximos años.

Bibliografía

1. Akl, E., Pretorius, R., Sackett, K., Erdley, W., Bhoopathi, P., Alfarah, Z., & Schünemann, H., (2010). The effect of educational games on medical students' learning outcomes: A systematic review. *Medical Teacher*, 32 (1), 16.
2. Alvarado, J.C., Moreira, E.N. Barbosa, P.C., Burlan, J.B., Gelfuso, M.V., Thomazini, D.,Vieira, A. S. B., Cavalcante, M. D. S. y Bello Cruz, J. G., (1995). Los juegos didácticos en la motivación de la clase de consolidación. *Pedagogía (Cuba)*, 958.
3. Cedeño, M., (1995). Juegos y materiales didácticos para la educación integral en salud de niños y adolescentes. *Pedagogía (Cuba)*, 95.
4. Childers, C. D. (1996). Using crossword puzzles as an aid to studying sociological concepts. *Teaching Sociology*, 24, 231-35.
5. Crossman, E.K., Crossman, S. M. (1983). The crossword puzzle as a teaching tool. *Teaching of Psychology*, 10, 98-99.
6. Fernández-Arévalo, M., Delgado Quintana, M.O., García López, I., García Márquez, J.A., Saborido Ceballos, A., Vega Pérez, J.M. (2010). Impacto del Plan Piloto para el EEES en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla. *Ars Pharm*, 51 (2), 479-486
7. García-Asuero, A. (2011) The White Book of the Title of Grade in Pharmacy: land of arrival or point of departure. *Quo vadis Pharmacy?*, *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 77 (3), 25-32.
8. Gras Ávila, E., Rojo Cordero, P., Ros Rodríguez, JM., Encinas Cerezo, MT., y Gilbert Santos, JA. (2011) Farmacología, juegos y b-learning en el Campus Virtual. In VI Jornada Campus Virtual UCM. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 215-220.
9. Weisskirch, R. (2006). An analysis of instructor-created crossword puzzles for student review. *Collage Teaching*, 54 (1), 198-202.

Diterpenos labdánicos antiinflamatorios aumentan la supervivencia de ratones con endotoxemia.

Irene Cuadrado¹, Florencia Cidre², Sandra Herranz², Ana Estevez-Braun³, Beatriz de las Heras¹ y Sonsoles Hortelano².

INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección se denomina sepsis. La incidencia y morbilidad de la sepsis han aumentado notablemente en los últimos veinte años, siendo una de las principales causas de muerte. Durante el inicio de la sepsis los macrófagos constituyen la primera línea de defensa frente a la infección a través de la unión entre los PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) y los receptores Toll-like (TLRs). Como consecuencia de esta unión se activa una compleja cascada de señalización que induce la producción de mediadores proinflamatorios como óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PGs), citoquinas y activación del fenotipo fagocítico. Todo ello contribuye al shock séptico, fallo multiorgánico y finalmente a la muerte. (1)

La activación en el macrófago del receptor TLR4 por el lipopolisacárido (LPS) produce el reclutamiento de la proteína adaptadora MyD88, que facilita finalmente la activación del complejo TAK-1 (Transforming growth factor β -activated kinase-1), induciendo la fosforilación de MAP Kinasas e I κ B kinasas (IKK) (2-4). Esta vía de

señalización produce la activación de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1, coordinando la inducción de genes que codifican numerosos mediadores inflamatorios (5). Por todo ello, la excesiva activación de los TLRs puede ser causa de numerosas patologías. En este contexto, modular la respuesta inducida por patógenos o la sobreproducción de mediadores proinflamatorios es una estrategia terapéutica en muchas enfermedades inflamatorias crónicas, entre ellas la sepsis.

Los productos naturales constituyen una fuente potencial en el desarrollo de nuevos medicamentos. Entre ellos, los terpenos son un grupo químico que han demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antiinfecciosas. (6) Recientemente nuestro grupo ha evaluado una serie química de 9 diterpenos labdánicos derivados del labdaneidol. Algunos compuestos de esta serie mostraron propiedades antiinflamatorias al inhibir la liberación de determinados mediadores como NO y PGE2 en macrófagos RAW 264.7 estimulados por LPS (7). En este trabajo hemos seleccionando el diterpeno metil éster del ácido labdanólico (LAME) para profundizar en su mecanismo de acción antiinflamatoria (Figura 1).

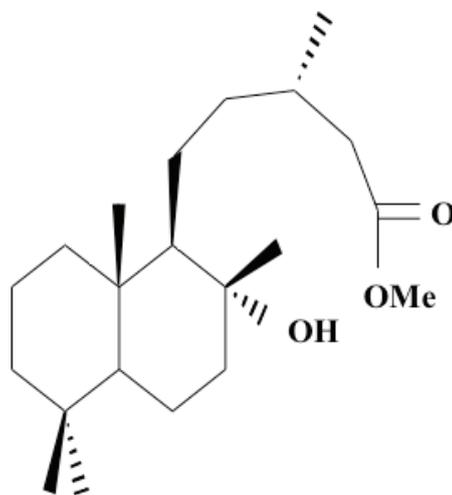


Figura 1. Estructura química del diterpeno metil éster del ácido labdanólico (LAME)

1. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Plaza Ramón y Cajal s/n, Madrid. 2. Unidad de Inflamación y Cáncer. Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. 3. Instituto Universitario de Bio-Organica "Antonio González". Universidad de La Laguna, Tenerife.

MÉTODOS

Los macrófagos peritoneales se obtuvieron de ratones Balb/c, con inyección previa de tioglicolato al 10% (8) y se mantuvieron a una confluencia de $1 \times 10^6 / \text{cm}^2$ en medio RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal y 2% de penicilina/estreptomina. La inducción de shock endotoxémico se llevó a cabo en ratones Balb/c (6-8 semanas), libres de patógenos que recibieron una inyección intraperitoneal de LPS de *E. coli* (10 mg/kg) en ausencia y presencia de LAME (20 mg/kg), monitorizando la supervivencia durante 7 días. A los 90 minutos de la inyección de LPS, se extrajeron muestras de sangre para evaluar los cambios en los niveles séricos de citoquinas (TNF- α , IL-6). Se siguieron los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

El primer paso fue evaluar la viabilidad celular en macrófagos peritoneales de ratón en presencia de este compuesto, mediante ensayo MTT y técnicas de citometría de flujo. El tratamiento con LAME a dosis crecientes (0-100 μM), no produjo disminución de la viabilidad celular hasta una concentración de 10 μM , concentración que utilizamos en los sucesivos experimentos. Para confirmar los efectos antiinflamatorios observados con este compuesto, determinamos mediante Western blot la expresión de las enzimas proinflamatorias NOS-2 y COX-2 en macrófagos peritoneales. En células estimuladas con LPS y tratadas con LAME la expresión de ambas enzimas está inhibida, siendo el efecto sobre la enzima NOS-2 más marcado. Además, realizamos el análisis del RNAm de ambas enzimas mediante PCR cuantitativa y los resultados obtenidos sugerían que LAME inhibía la inducción de ambas enzimas a nivel transcripcional.

La activación de NF- κB desempeña un papel relevante en la respuesta inflamatoria, por lo que evaluamos el efecto de LAME sobre los niveles citosólicos de la proteína I $\kappa\text{B}\alpha$ en macrófagos activados con LPS a distintos tiempos. La fosforilación de I $\kappa\text{B}\alpha$ estaba aumentada en presencia de LPS e inhibida tras el tratamiento con LAME. Así mismo se observó inhibición de la translocación del factor NF- κB al núcleo. El estudio mediante microscopía confocal de

la localización subcelular de I $\kappa\text{B}\alpha$ y I $\kappa\text{B}\beta$ en macrófagos activados confirmó la inhibición de la degradación de proteínas I κB en presencia de LAME.

El siguiente paso fue determinar mediante Western blot el estado de activación de distintas MAPKs (ERK, JNK y p-p38). El tratamiento de las células con LPS provocó una fosforilación marcada de estas enzimas, mientras que los niveles de estas proteínas estaban disminuidos en presencia de LAME. Los niveles de las formas totales de estas enzimas permanecieron constantes.

El hecho de que LAME mostrara inhibición tanto de la vía de activación de MAPKs como del factor de transcripción NF- κB , nos llevó a analizar su acción sobre TAK-1, diana anterior en la vía de señalización por LPS. LAME también inhibía la fosforilación de TAK-1.

Además, determinamos mediante PCR cuantitativa y ELISA los niveles de otros mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- α e IP-10, observando que también estaban reducidos en presencia de LAME.

Finalmente, quisimos confirmar la actividad antiinflamatoria de LAME in vivo en un modelo de endotoxemia en ratón. Los resultados obtenidos indicaron que LAME aumentaba la supervivencia de los animales tratados con el compuesto, lo que sugería una acción protectora de este diterpeno frente a la muerte por sepsis. Estos datos fueron corroborados cuando determinamos los niveles séricos de las citoquinas, TNF- α e IL-6 en los animales tratados, observando una disminución significativa de los mismos.

CONCLUSIONES

El diterpeno LAME objeto de estudio en el presente trabajo inhibe la respuesta inflamatoria en macrófagos, mediante inhibición transcripcional de la expresión de las enzimas NOS-2 y COX-2 y de la liberación de citoquinas (TNF- α , IL-6). LAME inhibe la activación de distintas MAPKs (JNK y ERK), así como la enzima TAK-1 y la translocación nuclear del factor de transcripción NF- κB (Figura 2). El tratamiento con LAME aumentó significativamente la supervivencia de animales con endotoxemia, con reducción de los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias.

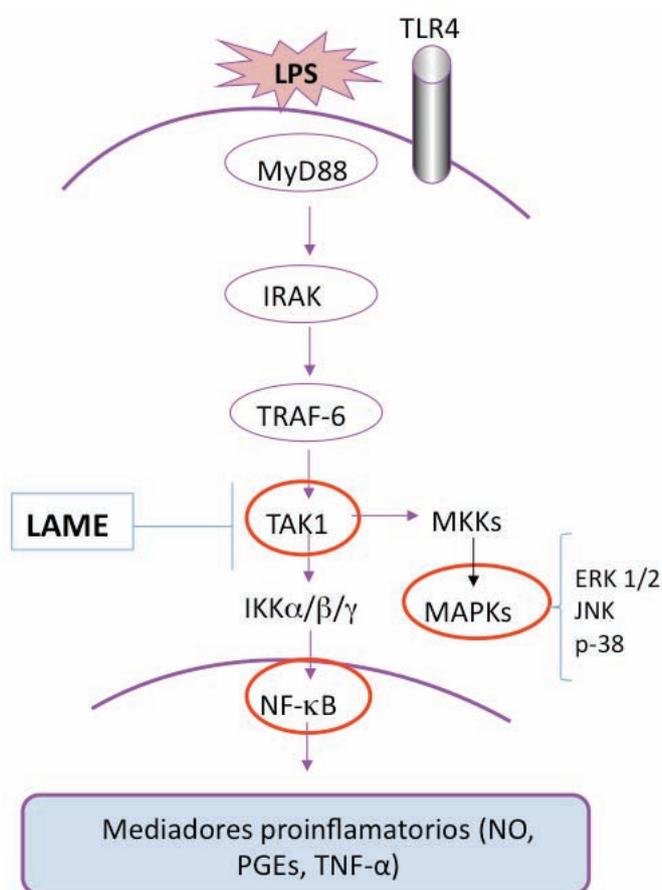


Figure 2. Modelo propuesto del efecto antiinflamatorio de LAME

Bibliografía

- Schnare, M.; Barton, G.M.; Holt, A.C.; Takeda, K.; Akira, S.; Medzhitov, R.: Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nature Immunology*, 2001; 2: 947-950.
- Kawai, T.; Akira, S.: TLR signaling. *Cell Death Differentiation*, 2006; 13: 816-825.
- Keating, S.E.; Maloney, G.M.; Moran, E.M.; Bowie, A.G.: IRAK-2 Participates in multiple Toll-like Receptor signaling pathways to NF-κB via activation of TRAF6 ubiquitination. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007; 282: 33435-33443.
- Takaesu, G.; Ninomiya-Tsuji, J.; Kishida, S.; Li, X.; Stark, G.R.; Matsumoto, K.: Interleukin-1 (IL-1) Receptor-Associated Kinase leads to activation of TAK1 by inducing TAB2 translocation in the IL-1 signaling pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 2001; 21: 2475-2484.
- Gomez, P.F.; Pillinger, M.H.; Attur, M.; Marjanovic, N.; Dave, M.; Park, J.; Bingham, C.O.; III, Al Mussawir, H.; Abramson, S.B.: Resolution of inflammation: prostaglandin E2 dissociates nuclear trafficking of individual NF-kappaB subunits (p65, p50) in stimulated rheumatoid synovial fibroblasts. *The Journal of Immunology*, 2005; 175: 6924-6930.
- de las Heras, B.; Hortelano, S.: Molecular basis of the anti-inflammatory effects of terpenoids. *Inflammation and Allergy Drug Targets*, 2009; 8: 28-39.
- Giron, N.; Perez-Sacau, E.; Lopez-Fontal, R.; Amaro-Luis, J.M.; Hortelano, S.; Estevez-Braun, A.; de las Heras, B.: Evaluation of labdane derivatives as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medical Chemistry*, 2010; 45: 3155-3161.
- Zeini, M.; Traves, P.G.; Lopez-Fontal, R.; Pantoja, C.; Matheu, A.; Serrano, M.; Bosca, L.; Hortelano, S.: Specific contribution of p19(ARF) to nitric oxide-dependent apoptosis. *The Journal of Immunology*, 2006; 177: 3327-3336.

La nueva prescripción por principio activo (en el real decreto-ley 9/2011)

Nadie desconoce la delicada situación económico-financiera que atraviesa nuestro país. Por ello, y con la intención de estabilizar los mercados, el pasado verano se publicó el Real Decreto-ley 9/2011 de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del SNS.

Eva M^a Pérez Sacristán

Dado que el médico ya no recetará medicamentos sino principios activos, corresponderá al farmacéutico la selección del mismo, que vendrá siempre dada por el precio menor de las presentaciones incluidas en la agrupación homogénea prescrita, pues es lo que financiará el SNS.

Esta norma, básicamente, parchea la ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento, y alguna otra, de cara a conseguir unos ahorros financieros estimados en 2000 millones de euros anuales(1), pero a cambio altera todo el ciclo de prescripción-dispensación-financiación. Estas modificaciones han conllevado un gran revuelo entre los profesionales. Veamos, por partes, en qué afecta a cada uno y siempre teniendo en cuenta que solamente afecta a las recetas financiadas a cargo de la Administración.

PRESCRIPCIÓN(2)

Desde el 1 de noviembre de 2011 la prescripción para los medicamentos se realizará por principio activo y para los productos sanitarios a través de su descripción o denominación genérica (cuidado con no confundir con EFG, que es un acrónimo que sólo se utiliza para determinados medicamentos) acompañada de las características que lo definan. Debemos recordar que en el texto previo de la Ley de Garantías tan sólo se enunciaba que se fomentaría.

Es probable que este tipo de inscripción en la receta no suponga grandes problemas en los pacientes, puesto que abunda en un largo camino ya muy trillado por los genéricos, no obstante el médico podrá seguir recetando algunos medicamentos por su nombre comercial en caso de:

- necesidad terapéutica
- “cuando el medicamento recetado pertenezca a una agrupación integrada exclusivamente por un medicamento y sus licencias” (¿debemos entender que se trata de él mismo...?)

- o si el medicamento prescrito con nombre de fantasía está marcado a precio menor
- Estas dos últimas condiciones son de aceptación automática pero la primera, la necesidad terapéutica, hay que justificarla y rubricarla. El método varía dependiendo del tipo de receta empleado(3):
- Receta tradicional de papel: se anotará la frase “necesidad terapéutica” en el apartado de datos del prescriptor y nueva rúbrica
- Receta con visado de inspección: el propio visado justifica y valida la necesidad terapéutica
- Receta electrónica: se estudiará el medio adecuado

DISPENSACIÓN

Dado que el médico ya no recetará medicamentos sino principios activos, corresponderá al farmacéutico la selección del mismo, que vendrá siempre dada por el precio menor de las presentaciones incluidas en la agrupación homogénea prescrita, pues es lo que financiará el SNS.

Pero puede ocurrir alguna de las salvedades de la prescripción anteriormente vistas. Las sustituciones se efectuarán según el esquema de la página siguiente(4).

Pero la sustitución siempre se entiende dentro de una misma agrupación homogénea. Cuando la especialidad prescrita no se pueda adscribir a ninguna de las existentes podrá recetarse por su nombre comercial(5).

Coordinado por
Eva M^a Pérez Sacristán
Instituto Teófilo Hernando
(ITH), Universidad Autónoma
de Madrid (UAM)

FINANCIACIÓN

Como desde hace una década, la financiación de medicamentos a cargo del SNS se cimenta en dos grandes pilares: la bioequivalencia de los genéricos (y, por lo tanto, su intercambiabilidad) y el balance beneficio terapéutico/precio, basado en el cálculo de las dosis diarias definidas (DDD). Con estas dos premisas se construye el sistema de precios de referencia.

Este precio de referencia es la cuantía máxima que financiará el Estado por los medicamentos incluidos en conjuntos homogéneos, a diferencia con el sistema anterior en el que el precio de referencia era realmente el núcleo de la financiación, ahora pasa a ser un valor, en la mayoría de los casos orientativo, y válido sólo para las excepciones a la sustitución; para los demás será preceptivo el cambio por otro medicamento equivalente a precio menor.

El precio menor es, como su nombre indica, el más bajo dentro de su agrupación. Esto quiere decir que, aunque el precio de referencia se cambie normativamente como mínimo una vez al año, el precio menor dependerá de la aprobación de nuevos medicamentos a nuevos precios, es por tanto, un concepto vivo aunque la Administración puede proceder a editar listados orientativos como elemento clarificador. Estas modificaciones se incluirán en el Nomenclator de Productos Farmacéuticos

Entre otras novedades reseñables se encuentra la

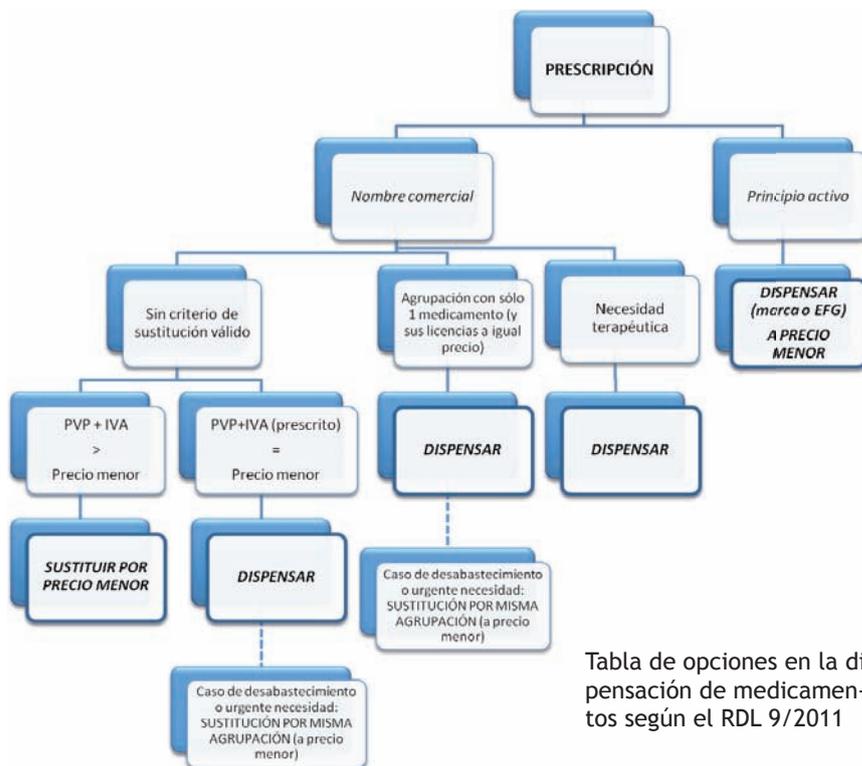


Tabla de opciones en la dispensación de medicamentos según el RDL 9/2011

modificación de la estructura de los conjuntos, ya que las especialidades de uso hospitalario y las pediátricas a partir de ahora formarán, respectivamente, su propia agrupación; se suprimen las reducciones de precios escalonadas; se establece un precio industrial mínimo de un euro (1€) para las especialidades financiadas incluidas en el sistema de precios de referencia; se autoriza a las farmacias hospitalarias a la dispensación de medicamentos que requieren particular vigilancia; se fomenta la adecuación de las presentaciones a la duración real de los tratamientos. También se penaliza la llamada “distribución paralela” es decir, la exportación de medicamentos en circunstancias en las que se pueda producir desabastecimiento nacional de una determinada especialidad y, a veces, por agentes no autorizados para ello.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota de prensa MSPS (27 de noviembre de 2011)
2. Real Decreto-ley 29/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. (BOE nº 200 20-VIII-2011) art 1. Seis.
3. Informe: RDL 9/2011 y prescripción por principio activo. CGCOF 21 de octubre de 2011
4. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios (BOE nº 178 27-VII-2006) arts. 85 y 86.2
5. Circular 729/11 CGCOF sobre carta de 3 de octubre Ministerio de Sanidad, Consumo y Asuntos Sociales

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

6th European Congress of Pharmacology

EPHAR 2012

JULY, 17-20 / GRANADA / SPAIN

www.ephar2012.org

www.ephar.org
EPHAR

VIAJES IBERIA
CONGRESOS

Technical Secretariat:
Viajes Iberia Congresos
Tel + 34 93 5101005 - Fax + 34 93 5101009
e-mail: ephar2012@viajesiberia.com