

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT Vol.11 N°2

JUNIO 2013

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Actualidad en torno al medicamento

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

Ensayos clínicos comentados

Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF

Fronteras en terapéutica

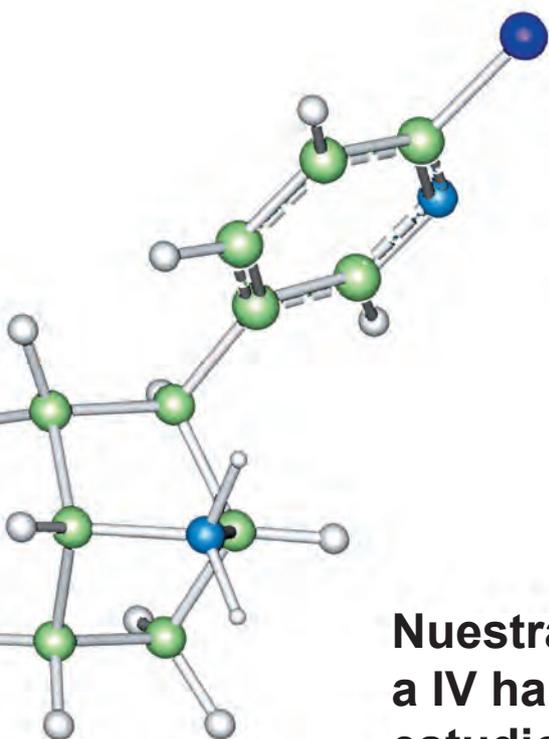
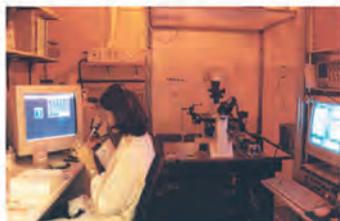
La SEF informa

Legislación de medicamentos

Dopaje con clenbuterol: ¿es posible la contaminación con carne en el “Caso del ciclista Alberto Contador”?



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de un centenar de estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos medicamentos

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 Gonzalez Correa

CONSEJO ASESOR

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego

Teléfono: 914 973 121

Correo-e: estrella.garcia@uam.es

PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 91 497 31 20

Correo-e: arturo.garcia@uam.es

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

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

ISSN: 1698-4277

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 / 3680

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

Presidenta:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Pilar D'Ocón Navaza

María José García Barrado

Jesús Reviriego Fernández

María Álvarez de Sotomayor Paz

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidenta:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Catalina Alarcón de la Lastra

Clara Faura Giner

Juan López Belmonte

Regina Múzquiz Vicente-Arche

Eric Patrouillard

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Salaices Sánchez

Manuel Vázquez Carrera

Josep Vergés Milano

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Clara Faura Giner (Alicante), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga) Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Arecos (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 Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

Anestesiología y reanimación: Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid); José Mª Pajares García (Madrid). **Endocrinología y Metabolismo:** Rafael Carmena Rodríguez (Valencia); Rafaele Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz Torres (Madrid). **Hematología:** José María Fernández (Madrid), Manuel Fernández (Madrid). **Hepatología:** Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). **Medicina Interna:** José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona), José María Segovia de Arana (Madrid). **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibioterapia:** 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).

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**

AFT Vol.11 Nº2
JUNIO 2013
REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ

Actualidad en torno al medicamento
Farmacovigilancia
Casos farmacoterápicos
Ensayos clínicos comentados

Consultas terapéuticas
Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF
Prescritores de terapéuticos
La SEF informa

Dopaje con clenbuterol: ¿es posible la contaminación con carne en el "Caso del ciclista Alberto Contador"?



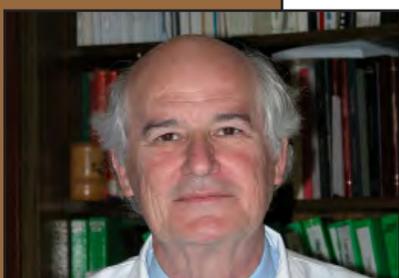
VOL 11 N°2

ÍNDICE



69

- 69** **Editorial de la Presidenta**
Proyectos de la Sociedad Española de Farmacología



71

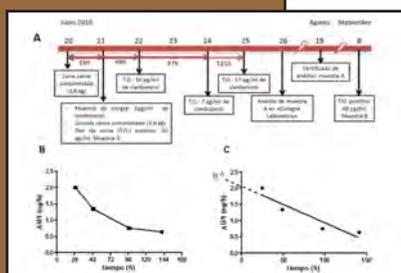
- 71** **Editorial del Director**
La SEF y AFT

- 73** **Cultura y fármacos**
Dopaje con clenbuterol: ¿es posible la contaminación con carne en el "Caso del ciclista Alberto Contador"?

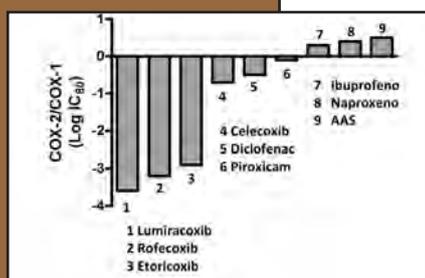
- 80** **Farmacovigilancia**
Notas de la AEMPS

- 87** **Casos farmacoterápicos**
Análisis de imputabilidad de una reacción adversa

- 91** **Ensayos clínicos comentados**
Dopamina y el coste del envejecimiento



73



98

98

Comisión de farmacoterapéutica

Medicina Basada en la Evidencia de los AINE y COXIB



108

Historia de la farmacología

Orientaciones terapéuticas actuales en la diabetes mellitus tipo 2

117

110

Fronteras en terapéutica

117

La SEF informa

120 *La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...*

123 *XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF PROGRAMA PRELIMINAR*

**XXXIV Congreso
de la Sociedad Española
de Farmacología**

128

Legislación de medicamentos

122

130

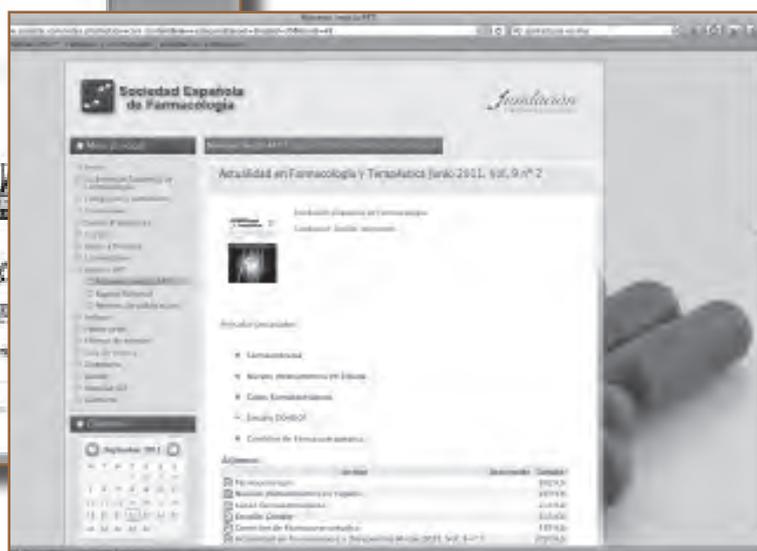
Normas para los autores

Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica

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



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



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

Proyectos de la Sociedad Española de Farmacología

Las sociedades científicas a pesar de todas las críticas deben de ser un referente para los profesionales y la sociedad civil.

Desde la administración se nos ha acusado a las Sociedades Científicas de defender “intereses comerciales” y se esgrimió que las sociedades científicas estábamos “financiadas por la industria farmacéutica”.

Desde algunas Sociedades científicas se publicó un comunicado expresando el rechazo a ese aserto y defendiendo la legitimidad de las sociedades médico-científicas de comunicar a la sociedad y a los directivos sanitarios su opinión profesional, avalada por la evidencia científica contrastada. Nos adherimos a dicho comunicado. Es difícil de entender que tengamos que salir a proteger realidades como estas, después de tantos años de existencia y de múltiples servicios rendidos al correcto uso de los fármacos en los pacientes y a las propias autoridades sanitarias. Somos conscientes que detrás de esto siempre subyace el problema de la financiación de las sociedades científicas, hasta ahora sustentado en las cuotas de los socios, y la industria farmacéutica.

Es más que probable que en los próximos años, el sistema de subvención necesite una recapitulación, pero de ahí a afirmar que nos movemos intereses por comerciales y espurios, media un abismo.

Desde la SEF siempre hemos defendido la transparencia en las transacciones. Y todas las informaciones que nos vienen de Europa, abogan por la publicitación, incluso en página web, de cualquier actividad médica financiada por entidades industriales. Las sociedades científicas a pesar de todas las críticas deben de ser un referente para los profesionales y la sociedad civil. En nuestra vocación de servicio seguimos ayudando a la realización de actividades científicas mediante subvenciones etc. que ayuden al mejor conocimiento del fármaco y su mejor uso en los pacientes.

Eso hace que sigamos con nuestras actividades como la reunión de los jóvenes farmacólogos, andaluces o madrileños, subvencionando actividades científicas rea-

lizadas por nuestros socios, etc.

Como todos los años nos reuniremos en nuestro Congreso Nacional, llegamos a XXXIV edición, en San Pedro del Pinatar durante los días 17, 18 y 19 de septiembre, en el que podremos aprender y discutir sobre diversos temas de la farmacología, desde una sesión en el que nos hablarán de la proteína G como diana terapéutica o del papel de las orexinas en el ciclo vigilia sueño y en la adicción a nicotina, a sesiones traslacionales como utilización de los fármacos anticoagulantes en las enfermedades cardiacas o tratamiento del dolor neuropático o profundizar en el conocimiento de nuevos fármacos en la sesión de innovación terapéutica. Además los jóvenes farmacólogos tendrán una sesión organizada por ellos y dirigida a las salidas profesionales de

este importante grupo de socios. Como no, tendremos una mesa de docencia, con las nuevas técnicas de enseñanza. En esta mesa nos obsequiarán con un libro publicado por la Fundación Esteve sobre "la enseñanza basada en problemas".

También contaremos con la participación de dos referentes de la Farmacología Española Profesores Flórez y García en dos sesiones plenarias.

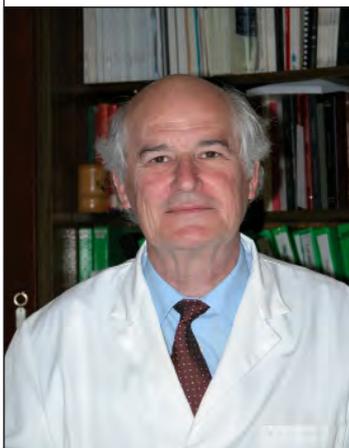
Desde estas líneas os animo a participar en este congreso que con tanta ilusión y trabajo están preparando las doctoras Milanés y Laorden con todo su equipo de trabajo.

Un cariñoso abrazo, que espero daros personalmente en San Pedro del Pinatar, y mi mejores deseos para una estupendas y merecidas vacaciones.



"Todo el que disfruta cree que lo que importa del árbol es el fruto, cuando en realidad es la semilla. He aquí la diferencia entre los que creen y los que disfrutan".

Friedrich Nietzsche



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.

¿Qué enfermo preferiría un ferrari al etarneckt para tratar su devastadora artritis reumatoide, una televisión de plasma a la carbamacepina y gabapentina para tratar una insoportable neuralgia del trigésimo, o un superordenador a la artemisina para tratar el paludismo?

La SEF y AFT

Estoy orgulloso de ser y sentirme miembro de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Y me siento feliz con la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT), que iniciáramos hace una década con la égida de mi recordado profesor Felipe Sánchez de la Cuesta. Me siento comprometido con la Sociedad y la revista y, en la medida de mis posibilidades, siempre he procurado apoyar a una y a otra.

Los apoyos y el compromiso pueden manifestarse desde muy distintas ópticas. Sin duda la más importante para la SEF es que sus miembros cultiven las distintas y variadas facetas de la ciencia farmacológica al más alto nivel de calidad y formación posibles.

Pero eso no basta. Los “sefólogos” debemos asistir masivamente a los congresos anuales de la SEF y a las reuniones regionales de farmacólogos. De estas últimas conozco la de Andalucía y FARMADRID, cuya edición anual 21 se celebrará el 4 de julio próximo en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense.

Pero la práctica de la buena ciencia farmacológica y la asistencia a los congresos tampoco bastan. A los farmacólogos nos consultan con frecuencia otros científicos básicos y clínicos sobre protocolos de ensayos clínicos, diseños experimentales o análisis estadísticos. Somos (los farmacólogos) el mejor puente entre la industria farmacéutica, las administraciones sanitarias y los prescriptores y usuarios del medicamento. ¿Por qué entonces la

SEF no canaliza, aglutina, cataliza, fomenta y acrecienta su papel e influencia en hospitales, centros de salud, empresas farmacéuticas, Farmaindustria, ASEBIO y agencias reguladoras?

Que el medicamento en un bien social nadie lo discute. ¿Pero sabe la sociedad lo que ha aportado el medicamento en esperanza de vida, en calidad de vida y en el bienestar del ser humano en general? ¿Conocen la sociedad y sus representantes políticos que el medicamento es un bien social de mucho, mucho mayor impacto que el coche, la televisión o internet, pongo por caso? La I+D del Medicamento es una actividad esencialmente pluridisciplinar que incluye las actividades y el trabajo de químicos médicos, tecnólogos farmacéuticos, farmacólogos preclínicos y clínicos, biólogos, estadísticos, clínicos... ¿Puedes una sociedad farmacológica atraer a todos esos profesionales? ¿Asisten a los congresos de la ASPET (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics) o a la BPS (British Pharmacological Society) todos esos especialistas?

La profesora Maite Tejerina ha iniciado muchas de las actividades que necesita la SEF. Se ha preocupado por ellas y ha cumplido su mandato con honestidad, dedicación y rigor. A ella y sus colaboradores, en la SEF y en AFT, le doy las gracias como miembro de a pie. El próximo presidente y su equipo deben proseguir esta tarea ascendente que ubique a la SEF en la posición social, política y sobre todo, científica, que le corresponde. Sin prisa, pero sin pausa.

Seguramente no; pero más que a la SEF seguro que sí. Y, más aún, esos especialistas están muy bien representados en los congresos de la IUPHAR (“International Union of Pharmacology”).

El problema de España es que nuestra I+D del medicamento es parca, corta, escueta. Y la que hay, cuando se requieren estudios preclínicos o clínicos los hacen en el extranjero; se fían más.

¿Qué hacer para remediar esta situación de conformismo y mediocridad? Con los recortes en ciencia de los gobiernos españoles poco se puede hacer. Sin embargo, hay pequeñas cosas que se pueden y debemos hacer. Por ejemplo, multiplicar por cinco los cursos farmacológicos del corte del de receptores para neurotransmisores que organizan Jesús García Sevilla y Ángel Pazos. Por ejemplo, programar actividades entre congresos, foros de discusión en los que participen miembros de la industria y las universidades, con enfoques relacionados con la I+D del Medicamento y cuyas conclusiones se publiquen en AFT y en otros medios. Promover la colaboración entre sociedades afines, particularmente las de Farmacología Clínica y Química

Médica. Por ejemplo, organizar simposios de la SEF con énfasis farmacoterápico en el marco de las Sociedades Clínicas de Cardiología, Neurología o Diabetes, pongo por caso. Los farmacólogos no tenemos por qué dar clases de farmacología a cardiólogos, neurólogos o diabetólogos; ellos mejor que nadie conocen los medicamentos que habitualmente utilizan en sus pacientes. Pero nosotros, los farmacólogos, vemos el medicamento desde una perspectiva más amplia, sabemos interpretar los datos duros de los estudios preclínicos y clínicos con rigor y solvencia y podemos emitir opiniones sólidas sobre esta o aquella opción terapéutica, valorando el beneficio para el paciente ante todo, pero también los riesgos y la relación coste-eficacia.

Estoy terminando mi carrera oficial de profesor y farmacólogo en la universidad. Desde esta atalaya y durante 43 años he contemplado y vivido cientos de vicisitudes, todas ellas relacionadas con el medicamento, ese bien social de incalculable valor, minusvalorado por unos e ignorado por otros. La SEF puede y debe cambiar este estado de cosas. Sin prisa, pero sin pausa.

Dopaje con clenbuterol: ¿es posible la contaminación con carne en el “Caso del ciclista Alberto Contador”?

Elisa Bazo Santos, Miguel Cantalejo Díaz, Israel Chicaiza Portilla, Irene Grau Ortega, Ángela Gutiérrez Rojas y Juan Fernando Padín Nogueira⁽¹⁾

⁽¹⁾ Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

PALABRAS CLAVE:

Clenbuterol
Concentraciones plasmáticas
Simulación farmacocinética
Dopaje
Ingesta de carne contaminada
“Caso Contador”

ABREVIATURAS:

WADA: World Anti-Doping Agency
UCI: Union Cycliste Internationale
Cp: concentración plasmática
Clr: aclaramiento renal
MLP: Máximo Legal Permitido
Vd: volumen de distribución
Vc: Vd en el compartimento central
TAS-CAS: Tribunal Arbitral du Sport - Court of Arbitration for Sport
Ke: constante de eliminación
Ka: constante de absorción.
5OH-MEHP: mono(2-etil-5-oxohexil) ftalato
5OXO-MEHP: mono(2-etil-5-oxohexil) ftalato

RESUMEN

Introducción y objetivos: En el Tour de Francia 2010, Alberto Contador dio positivo en sangre (1 pg/mL) y orina (50 pg/mL) a clenbuterol, alegando como causa la ingesta de carne contaminada. Sorprendentemente, los informes periciales aportados en el juicio no hacen inferencias farmacocinéticas. En el presente trabajo, nos planteamos inferir la dosis administrada para alcanzar las concentraciones detectadas. Además, calcularemos las Cp resultantes de la ingesta de carne contaminada con el máximo legal permitido (MLP; 1 µg/Kg), y con el rango de concentraciones de-

tectadas en carnes contaminadas para engorde del ganado, descritos en la literatura. Pretendemos indagar la plausibilidad de los argumentos de inocencia esgrimidos por el ciclista.

Métodos: Realizamos búsquedas bibliográficas en PubMed, ISI Web of Knowledge, Scirus, Drugdex, Toxpoints y Google Scholar, mediante marcadores booleanos utilizando palabras clave en combinación con criterios MeSH. A partir de los datos oficiales publicados, y de las constantes farmacocinéticas conocidas calculamos las Cp mediante modelos matemáticos de administración extravasal bicompartimental.

Sección coordinada por Dr. Jesús Miguel Hernández Guijo
Instituto Teófilo Hernando y Dpto. de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
Av. Arzobispo Morcillo 4. 28029 Madrid.
jesusmiguel.hernandez@uam.es

Resultados: El rango de dosis administrado para dar en orina 50 pg/mL está entre 0'176 y 51'6 µg. Además, consumiendo 3'2 Kg de carne conteniendo el MLP para el uso terapéutico en el ganado se alcanza una Cp de 7'06 pg/mL.

Conclusiones: Las Cp estimadas son superiores a las obtenidas por consumo de carne que contuviese el MLP, pero inferiores al nivel que se alcanzaría si la ingesta fuese de carne contaminada por uso ilegal anabolizante en ganado. Por otro lado, las Cp calculadas son compatibles con las dosis empleadas en doping.

INTRODUCCIÓN

Características farmacocinéticas y usos del clenbuterol

El clenbuterol es un fármaco β₂-agonista activo por vía oral (Meyer and Rinke, 1991) con efectos broncodilatadores, anabólicos y lipolíticos en muchas especies animales. Destaca su virtud de incrementar la masa proteica y de reducir la grasa (Sumano et al., 2002). Por todo ello, fue desarrollado como agente tocolítico y para el tratamiento de las enfermedades bronquiales (Meyer and Rinke, 1991). Entre sus características farmacocinéticas en humanos destacan: una vida media plasmática ($t_{1/2}$) de 36 h (Zimmer 1976) y su eliminación de forma inalterada (75 %) por vía renal (87 %; Clr de 3,6 L/h) y fecal.

Así mismo, se une a proteínas plasmáticas (50 %) y su biodisponibilidad es del 80 % (Zimmer 1976).

Por otra parte, se sabe de su uso clandestino para el engorde de ganado, siendo penado en muchos países por el riesgo cardiovascular que conlleva (Sumano et al., 2002). Además, su uso en el deporte como anabolizante está totalmente prohibido, no pudiendo ser detectado ni en sangre ni en orina (BOE 15381/2012). En España, los límites de residuos de fármacos en carnes quedan establecidos en el Reglamento CE 2377/90. Además, la prohibición de beta agonistas para engorde de ganado está recogida en la Directiva 96/22/CE y en el Real Decreto de Abril/2009. Por último, la Disposición del BOE/2004 indica que toda carne de consumo debe llevar un precinto que permita garantizar la trazabilidad.

Cronología del "Caso Contador"

Según el informe del TAS-CAS (Court of Arbitration for Sport 2012:5), A. Contador, miembro del equipo Astana, participó en el Tour de Francia 2010, que tuvo lugar del 3 al 25 de julio, resultando ganador de la prueba.

El 21 de julio, día de descanso tras la 16ª etapa del Tour, la UCI le sometió a un control antidopaje rutinario de orina entre las 20:20-20:30 h. El 19 de agosto el deportista recibió el resultado positivo (50 pg/mL) del test de orina para clenbuterol, prohibido por la WADA (World Anti-Doping Agency) debido a su efecto anabolizante.

El ciclista declaró que el origen del clenbuterol se debía a la ingesta de carne contaminada (3'2 Kg de solomillo de ternera) adquirida el 20 de julio en una carnicería del País Vasco, ingerida entre la cena de ese día y la comida del día 21.

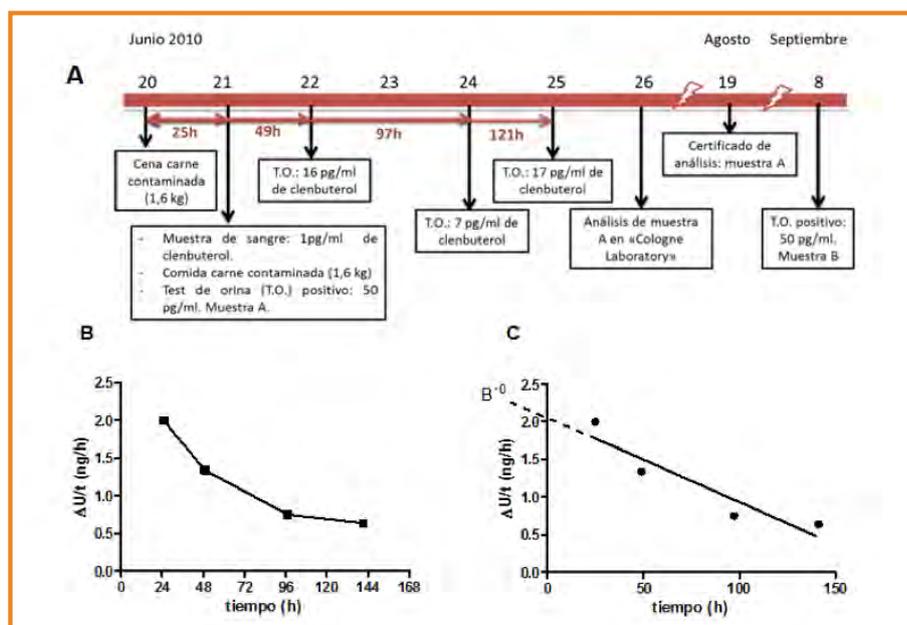
Posteriormente, se analizaron tres muestras adicionales de los días 22, 24 y 25 de julio, cuyas concentraciones fueron de 16, 7 y 17 pg/mL, respectivamente (ver fig. 1A para un resumen de la cronología). Además, una muestra de sangre de la mañana del día 21 contenía clenbuterol en una concentración de 1 pg/mL.

Ante la imposibilidad en su defensa de demostrar la contaminación cárnica, A. Contador fue sancionado económicamente y penalizado dos años fuera de competición, siendo desprovisto del título.

Antecedentes de estudio

Los principales antecedentes del caso proceden de las investigaciones por parte de WADA y UCI (Court of Arbitration for Sport 2012). En el juicio celebrado el 10 de diciembre 2010 se barajaron tres posibilidades para explicar dicho hallazgo en las muestras. En primer lugar, la "extremadamente baja concentración en la muestra" se atribuyó a una contaminación cárnica. En segundo lugar, se contempló la contaminación de un suplemento vitamínico. Por último está la posibilidad de transfusión sanguínea (Court of Arbitration for Sport 2012:22).

Figura 1. Cronograma del caso de Alberto Contador (A). Eliminación renal de clenbuterol en orina obtenidos según los datos aportados en el informe del TAS-CAS (Court of Arbitration for Sport 2012:5) y que se reflejan en el panel A (B). Cálculo de B^{-0} para la estimación de la dosis administrada mediante el método de residuales (C).



Relevancia y justificación

El “Caso Contador” no supone el único hallazgo analítico adverso por clenbuterol. Entre 2008 y 2010, se informaron otros 18 casos en el ciclismo, siendo éste el tercer deporte más afectado por casos de dopaje. Además, de acuerdo con la WADA se ha relacionado el nombre del ciclista con el “Caso Puerto”, obteniéndose confesiones de uno de los miembros de su antiguo equipo Astana, el cual está en investigación por dopaje desde 2009 (Court of Arbitration for Sport 2012:25).

En este contexto, y ante la duda de si las concentraciones de clenbuterol halladas en la orina y sangre del ciclista se podrían justificar con la posibilidad de contaminación cárnica, surge nuestra hipótesis de trabajo siguiendo las conclusiones previas de WADA y UCI: la posibilidad de contaminación cárnica es poco probable (Court of Arbitration for Sport 2012:22).

Objetivos

Nuestros objetivos fueron: 1) Determinar la dosis de clenbuterol que tuvo que ingerir el atleta para dar positivo con una concentración de 50 pg/mL y las detectadas los días posteriores; 2) Considerando la ingesta de 3,2 Kg de carne con un máximo legal permitido (MLP) en la carne de 0,1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ y en dos administraciones (siguiendo la versión de A. Contador), calcular la concentración plasmática (C_p) que se alcanzaría. 3) Estimar las C_p que se alcanzarían por consumo de carnes contaminadas con las dosis empleadas para el engorde del ganado y que se han descrito en la bibliografía.

El presente estudio no se centra en descartar o demostrar la culpabilidad del deportista, sino en comprobar la plausibilidad biológica de los datos obtenidos en los análisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fuentes de datos y búsquedas

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos relacionados con el “Caso Contador” seleccionando aquellos publicados por las autoridades competentes.

Los motores de búsqueda bibliográfica utilizados fueron PubMed, ISI Web of Knowledge, Scirus, las bases de datos pertenecientes a Micromedex (Drugdex, Toxpoints) y por el buscador Google Académico; para encontrar datos relativos a la farmacocinética del clenbuterol. Además, obtuvimos información del “Caso Contador” a partir de los datos publicados en la página oficial del TAS-CAS (<http://www.tas-cas.org>). “Las búsquedas se realizaron mediante marcadores booleanos utilizando las palabras clave “pharmacokinetics”, “clenbuterol”, “cattle” y “human” en combinación con criterios MeSH”. Las referencias bibliográficas se gestionaron con el programa RefWorks© (ProQuest, LLC, Ann Arbor, Michigan).

Métodos utilizados

La simulación farmacocinética se realizó a partir de los datos de la sentencia del caso. El análisis se realizó con el software GraphPad Prism v. 5.00 para Windows (San Diego, California, USA). Los datos de eliminación re-

nal del clenbuterol mostrados por el ciclista se analizaron teniendo en cuenta que la cinética es bicompartimental para la administración extravasal (para una revisión más exhaustiva del modelo y ecuaciones matemáticas ver: Doménech et al., 1997). Los cálculos de la constante de absorción para la vía oral (K_a), el vo-

lumen de distribución en el compartimento central (V_c) y la constante de equilibrio $K_{2,1}$, que son necesarias para el análisis del problema, se obtuvieron por simulación de los datos publicados para el clenbuterol en humanos por Yamamoto et al. (1985). Las fórmulas empleadas fueron:

$$K_{2,1} = ab/Ke \quad [1]$$

$$B'^o = Dosis \times Ka \frac{\beta(\alpha - Ke)}{(Ka - \beta)(\alpha - \beta)} \quad [2]$$

$$A'^o = Dosis \times Ka \frac{\alpha(Ke - \beta)}{(Ka - \alpha)(\alpha - \beta)} \quad [3]$$

$$Ct, n = H \left(\frac{1 - e^{-nar}}{1 - e^{-ar}} \right) \times e^{-at} + I \left(\frac{1 - e^{-n\beta r}}{1 - e^{-\beta r}} \right) e^{-\beta t} + J \left(\frac{1 - e^{-nK_a r}}{1 - e^{-K_a r}} \right) \times e^{-K_a t} \quad [4]$$

$$H = \frac{K_a \times F \times Dosis}{V_c} \left(\frac{K_{2,1} - \alpha}{(K_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \right) \frac{K_a \times F \times Dosis}{V_c} \left(\frac{K_{2,1} - \alpha}{(K_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \right) \quad [5]$$

$$I = \frac{K_a \times F \times Dosis}{V_c} \left(\frac{K_{2,1} - \beta}{(K_a - \beta)(\alpha - \beta)} \right) \frac{K_a \times F \times Dosis}{V_c} \left(\frac{K_{2,1} - \beta}{(K_a - \beta)(\alpha - \beta)} \right) \quad [6]$$

$$J = \frac{K_a \times F \times Dosis}{V_c} \left(\frac{K_{2,1} - K_a}{(\alpha - K_a)(\beta - K_a)} \right) \frac{K_a \times F \times Dosis}{V_c} \left(\frac{K_{2,1} - K_a}{(\alpha - K_a)(\beta - K_a)} \right) \quad [7]$$

RESULTADOS

“Para responder a las preguntas del estudio, se estructuraron los objetivos en cuatro bloques: “

“1) ¿Qué dosis de clenbuterol tuvo que haber tomado el ciclista para dar positivo con una concentración en orina de 50 pg/mL?”. El problema fue resuelto de dos formas: a) mediante el cálculo por el Método de Residuales, y b) mediante simulación informática a partir de los datos en orina (conociendo las constantes de eliminación $\alpha = 0,9$ h y $\beta = 33,9$ h) por medio del programa GraphPad.

Para resolverlo fue preciso calcular el valor de la Ke a partir del valor del $t_{1/2}$ (36 h) resultando en 0,0198 h⁻¹. A partir del valor de Ke , a y b y por medio de la ecuación [1], se determinó la constante $K_{2,1}$ de distribución del modelo bicompartimental al compartimento periférico, que fue de 1580,83 h. Por último, sabiendo que el Cl_r es de 3,6 L/h, se calculó un V_d de 187 L (lo que indica una elevada difusión a tejidos). El punto B'^o se extrapola por el método de residuales de las curvas de eliminación

renal mediante la ecuación [2] (ver fig. 1B y C) dando un valor de 0,113 μ g. Considerando que la biodisponibilidad es de un 80 % y su eliminación renal también del 80 %, obtenemos un valor de dosis de 0,176 μ g.

Además, realizamos un análisis no lineal mediante el programa informático GraphPad para un modelo de decaimiento biexponencial de los datos de eliminación del clenbuterol en orina, considerando las constantes a y b . Mediante este modelo obtenemos un valor de A'^o de 132,44 μ g. Considerando los datos de eliminación renal y de biodisponibilidad, y utilizando la ecuación [3] obtenemos un valor de dosis de 51,6 μ g.

Para aplicar las ecuaciones [2 y 3] necesitamos conocer el valor de K_a . Para calcularlo, utilizamos el trabajo publicado por Yamamoto et al. (1985) y mediante simulación informática por medio de un análisis de incremento exponencial obtuvimos un valor de K_a de 0,6696 ng/h (ver fig. 2).

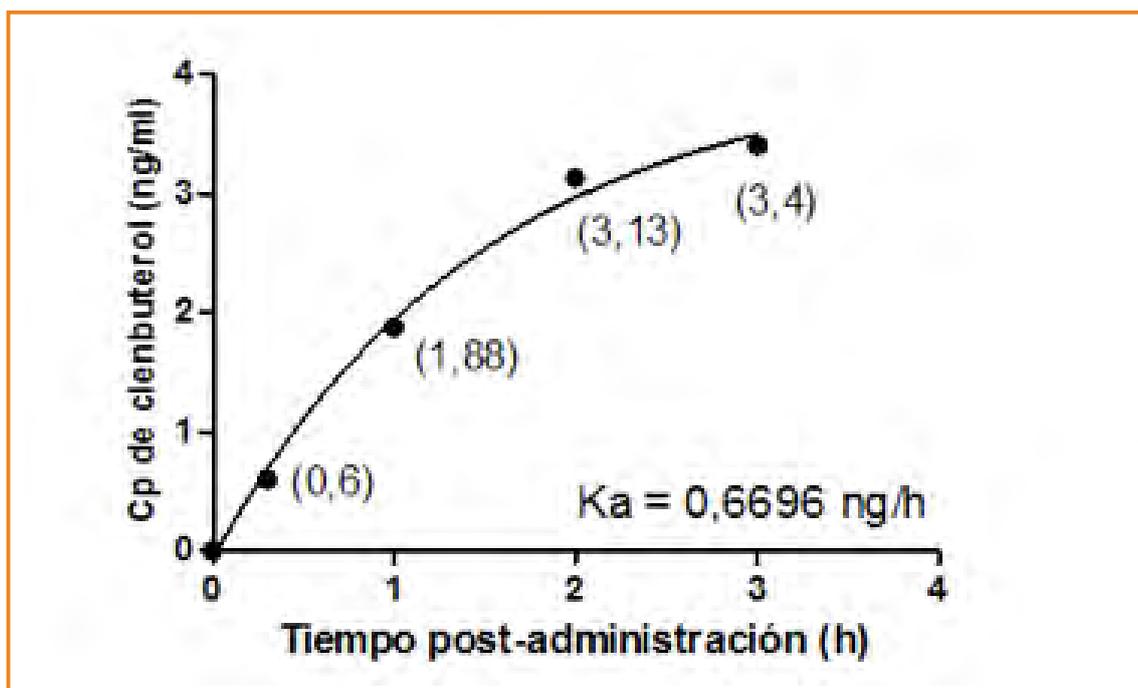


Figura 2. Cálculo de la constante de absorción del clenbuterol (K_a) por vía oral a partir de los datos publicados por Yamamoto et al. (1985) y mediante un análisis no lineal de crecimiento exponencial. Entre paréntesis figuran las Cp del clenbuterol.

Conociendo que el rango de dosis está comprendido entre 0,176 y 51,6 μg , mediante las ecuaciones [4, 5, 6 y 7] se puede calcular las Cp a las 25h de la ingesta con una posología de dos tomas ($\tau = 12$ h). Con estas dosis, las Cp aparentes estarán comprendidas entre un rango de 2'27ng/mL de máxima y de 7'74 pg/mL de mínima.

En resumen, la cantidad de clenbuterol que el ciclista tendría que haber tomado para dar en orina una concentración de 50 pg/mL a las 25h de la ingesta resultó de un rango de dosis de 51'6 μg de máxima y 0'176 μg de mínima.

2) Si se consumen 3'2 Kg de carne que contiene el MLP de clenbuterol (0'1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) en dos tomas (cena y comida), ¿cuál sería la Cp que se alcanzaría?

Para responder esta pregunta necesitamos conocer el volumen de distribución del clenbuterol en el compartimento central (V_c). Para calcular este dato, los puntos A_0 y B_0 fueron extrapolados a partir de los datos publicados por Yamamoto et al. (1985) (ver fig. 3), obteniendo un valor de 0'3702 y 0'2304, respectivamente. Conociendo que $C_0 = A_0 + B_0$ obtenemos un valor de C_0 de 0,6 ng/mL. Sabiendo que $V_c = \text{Dosis}/C_0$ se estimó un V_c de 135 L.

Una vez calculado los valores de V_c y K_a y

mediante las ecuaciones [4, 5, 6 y 7], obtenemos que la Cp que se alcanzaría a las 25 h post-ingestión consumiendo 3,2 Kg de carne en dos tomas ($\tau = 12$ h), que contuviese el MLP para el uso terapéutico en el ganado (0'1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), sería de 7'06 pg/mL. Este parámetro se calculó a las 25h de la ingesta, coincidiendo con el primer análisis de orina (ver cronograma en fig. 1A).

3) Determinamos las Cp que se alcanzarían al ingerir carne contaminada por encima del MLP, cuando el clenbuterol se usa con fines anabólicos clandestinos para engorde del ganado. Para ello, hemos encontrado en la bibliografía dos trabajos en donde se describen casos de intoxicaciones alimentarias por clenbuterol tras ingesta de carnes contaminadas (Vittorio et al., 1998; Salleras et al., 1995). Hemos considerado las dosis mínimas y máximas encontradas en las carnes en estos estudios (máxima 8 mg/Kg, que para 3,2 Kg de carne ingerida sería una dosis de 25,6 mg; mínima 19 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ que corresponden a una dosis de 60,8 μg). Para estas dosis y siguiendo el mismo procedimiento de cálculo las Cp aparentes calculadas son de 1'128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de máxima y de 2'68 ng/mL de mínima.

4) Por último, se procedió a calcular las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración de clenbuterol en casos de dopaje. Conociendo que la dosis para el uso ilícito

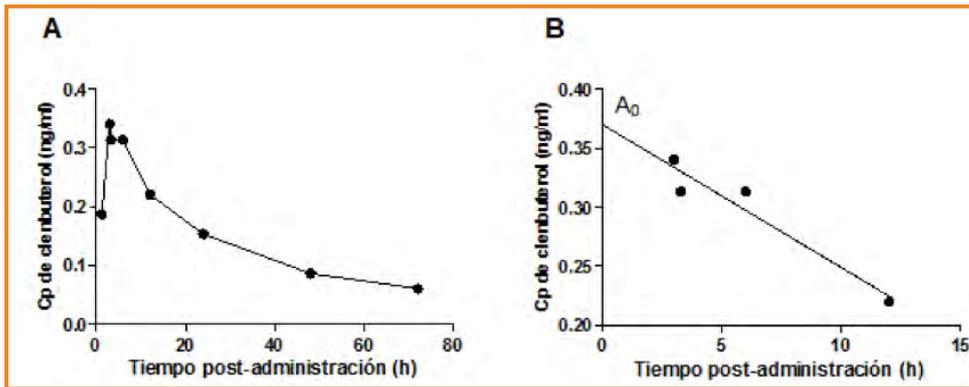


Figura 3. Datos de concentraciones plasmáticas (Cp) de clenbuterol tras una administración de 80µg en humanos por vía oral (A) publicadas por Yamamoto et al 1885. Determinación de la constante A0 mediante el método de residuales a partir de las Cp de clenbuterol utilizada para el cálculo de volumen de distribución del compartimento central (Vc).

como anabolizante en casos de dopaje según la WADA (Court of Arbitration for Sport 2012:83) está entre 100-300 ng, las Cp correspondientes obtenidas están en un rango de 13'24 pg/mL

de máxima (a dosis 300 ng) y de 4'41pg/mL de mínima (a dosis 100 ng). Las Cp aparentes calculadas en todos los supuestos se resumen en la fig. 4.

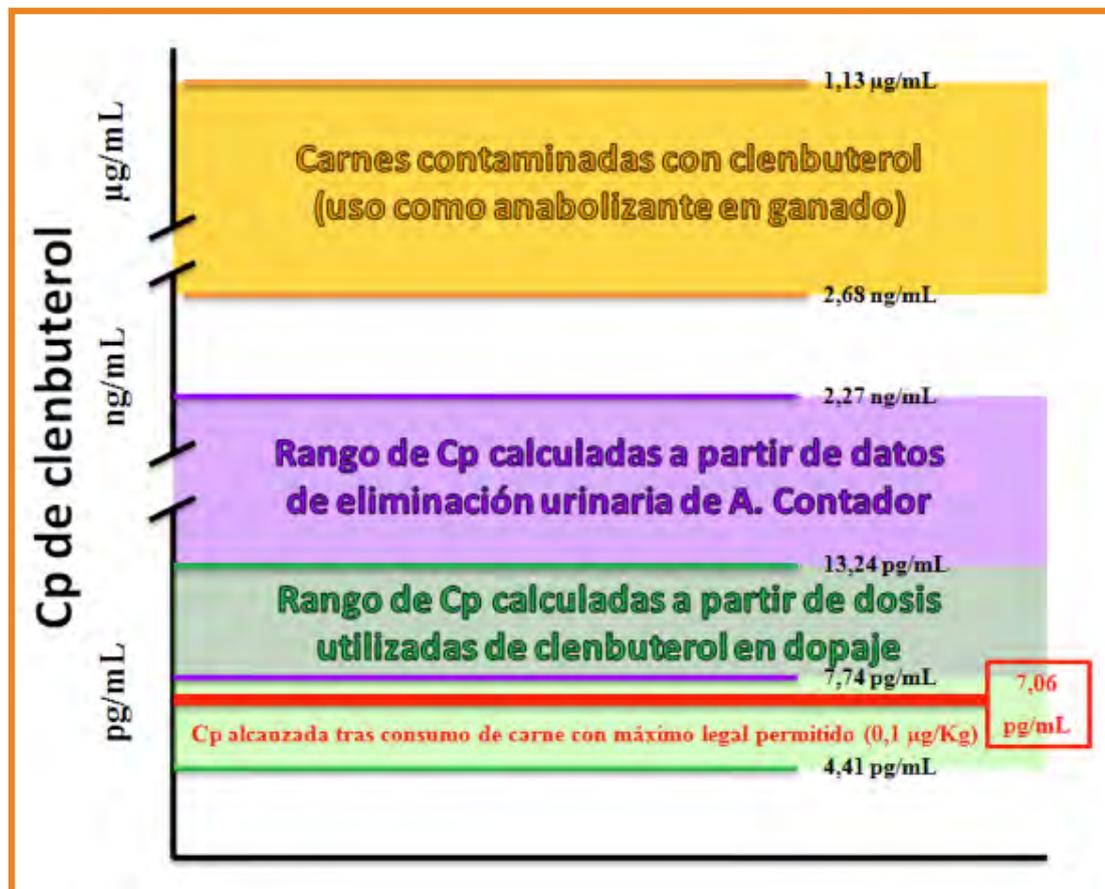


Figura 4. Tras consumo de carnes contaminadas con fines anabolizantes en el ganado, el rango de concentraciones de clenbuterol estimado es de 2,68ng/mL-1,13 µg/mL (naranja). Sin embargo, cuando el ganado es tratado con fines terapéuticos, y las carnes poseen un máximo legal de 0,1 µg/mL, el límite alcanzado de Cp tras su consumo es de 7,06 pg/mL (línea roja). Las Cp de C. Contador que hemos estimado oscilan entre los 7,74 pg/mL-2,27 ng/mL (violeta). Este rango de concentraciones es compatible con el uso anabolizante en el deporte que oscila entre 13,24-4,41 pg/mL (verde).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos calculado las Cp obtenidas en: carne contaminada dentro de la legalidad (uso terapéutico en ganado), carne contaminada por encima de la legalidad (uso para engorde de ganado) y dopaje. Nuestro principal hallazgo fue que los niveles de clenbuterol calculados a partir de los datos de eliminación urinarios de A. Contador, reflejan que son compatibles con el uso de este fármaco como anabolizante en el deporte.

Hemos observado que las Cp teóricas presentadas por el deportista (7,74 pg/mL-2,27 ng/mL) se sitúan por encima de las obtenidas en casos de consumo de carne con clenbuterol dentro de la legalidad (7,06 pg/mL; uso terapéutico en ganado), pero por debajo de las resultantes de la ingesta de carne contaminada por el uso ilegal anabolizante para engorde del ganado (2,68 ng/mL-1,13 µg/mL). Hay que destacar que las Cp del ciclista se solapan con aquellas correspondientes a un supuesto caso de dopaje con dosis de clenbuterol entre los 100 y 300ng.

La principal limitación de nuestro estudio es no disponer de todos los datos de concentración de clenbuterol de la totalidad de las orinas excretadas por el deportista, lo que nos permite calcular sólo unos valores aproximados de Cp aparentes. Por último, destacar que por desconocimiento de la hora exacta de la supuesta ingesta de carne contaminada, se tomó como tiempo estándar para el cálculo de las Cp el de 25 h, en dos dosis separadas por un intervalo de 8 h.

CONCLUSIONES

De las tres posibilidades que explicarían la presencia de clenbuterol en las muestras biológicas de A. Contador, la ingesta de carne de ternera contaminada parece ser la menos probable. Además, debido a las variables obvias no se puede descartar tajantemente esta causa puesto que la Consejería de Sanidad Vasca no especifica qué tipo de controles se efectúan sobre la carne de consumo ni en qué consisten (Garai, 2011). Sin embargo en contra de esta contaminación están los 8000 controles de β -agonistas en carnes efectuados en España entre 2006 y 2010 que no han dado ningún resultado positivo a clenbuterol (Court of Arbitration for Sport 2012:24). Es más, la probabilidad de contaminación con clenbuterol de carne bovina en la Comunidad Europea es de 0'0042 % ó menos de 1 entre 20.000. Según la Dra. Pérez Fructuoso (Garai 2011) la probabilidad de que los controles detecten una res contaminada con clenbuterol en el País Vasco, de donde procedía la carne implicada en el caso, es extremadamente baja: del 0,001221 %.

En cuanto a la posible intoxicación por un suplemento alimenticio contaminado con el β -agonista resulta más probable que la posibilidad anterior, no obstante también podría descartarse porque a ninguno de los compañeros de equipo del ciclista se le detectó dicha sustancia en los análisis rutinarios.

En conclusión, nuestros resultados son más compatibles con la hipótesis de dopaje con clenbuterol que con la ingesta de carne contaminada. Además, están apoyados por el hallazgo en la muestra de sangre del 21 de julio de niveles elevados de hemoglobina y de ftalatos (aditivos de productos plásticos como las bolsas utilizadas en las transfusiones). Las concentraciones de éstos aditivos fueron de 741'7 ng/mL para el 5OH-MEHP cuando el valor medio es de 36'6 y el máximo es de 256'5ng/mL, y de 323'3ng/ml para el 5OXO-MEHP cuando la media es 27'9 y el máximo es de 198'8ng/ml (Court of Arbitration for Sport 2012:76).

En cuanto al seguimiento de futuros casos sospechosos de dopaje por clenbuterol se recomienda un abordaje teórico más exhaustivo mediante la recogida de un mayor número de muestras biológicas consecutivas. Por último, destacar que si la contaminación hubiese sido por carne con clenbuterol, debido a la Cp alcanzada por A. Contador, debería haberse procedido a una investigación exhaustiva por parte del Ministerio de Sanidad y a la apertura de un proceso penal para castigar al supuesto ganadero que cometió la infracción. Sin embargo, la trazabilidad de la carne no arrojó ningún resultado en esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modificación del Real Decreto 2178/2004, de 12 de noviembre, por el que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias beta-agonistas de uso en la cría de ganado. 2009. BOE: Real Decreto 562/2009, de 8 de abril.
2. Prohibición de la utilización de determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias beta-agonistas de uso en la cría de ganado. 2004. BOE: Real Decreto 2178/2004, de 12 de noviembre.
3. Prohibición de la utilización de determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias β -agonistas en la cría de ganado. 1996. Directiva 96/22/CE.
4. Residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal. 1990. UE: Reglamento (CE) N° 2377.
5. Resolución de 10 de diciembre de 2012, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes, por la que se aprueba la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte. 2012. BOE: Disposición General 15381/2012, de 21 de diciembre.
6. COURT OF ARBITRATION FOR SPORT, 2012-last update, CAS 2011/A/2384 UCI v. Alberto Contador Velasco & RFEC CAS 2011/A/2386 WADA v. Alberto Contador Velasco & RFEC. Available: <http://www.tas-cas.org/d2wfiles/document/5648/5048/0/Award20FINAL202012.02.10.pdf> [2/04, 2013].
7. DOMÉNECH, J., MARTÍNEZ, J. and PLÁ, J., 1997. Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I: Farmacocinética.
8. GARAI, J., 2011-last update, El positivo por clenbuterol que nadie quiere reconocer. Available: <http://www.marca.com/2011/11/28/ciclismo/1322487253.html> [3/20, 2013].
9. MEYER, H. and RINKE, L.M., 1991. The pharmacokinetics and residues of clenbuterol in veal calves. *Journal of animal science*, 69(11), pp. 4538-4544.
10. SALLERAS, L., DOMINGUEZ, A., MATA, E., TABERNER, J.L., MORO, I. and SALVÀ, P., 1995. Epidemiologic study of an outbreak of clenbuterol poisoning in Catalonia, Spain. *Public health reports*, 110(3), pp. 338.
11. SUMANO, L., OCAMPO, C. and GUTIÉRREZ, O., 2002. Clenbuterol y otros β -agonistas, ¿una opción para la producción pecuaria o un riesgo para la salud pública?.
12. TAS-CAS, TAS-CAS Recent decisions. Available: <http://www.tas-cas.org/recent-decision> [2/04, 2013].
13. V. SOPRANO ET AL., 1998. Clenbuterol residues in non-liver containing meat as a cause of collective food poisoning. *Veterinary and human toxicology*, 3(40), pp. 141-143.
14. YAMAMOTO, I., IWATA, K. and NAKASHIMA, M., 1985. Pharmacokinetics of plasma and urine clenbuterol in man, rat, and rabbit. *J Pharmacobiodyn*, 8(5), pp. 385-391.
15. ZIMMER, A., 1976a. Einmalapplikation, Mehrfachapplikation und Metabolitmuster von Clenbuterol beim Menschen. *Arzneim.-Forsch.*, 26, pp. 1446.

Denosumab (Prolia®): Riesgo de fractura atípica de fémur

Prolia® es un medicamento autorizado 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.

Se han notificado casos de fractura atípica de fémur en pacientes con osteoporosis posmenopáusica que estaban recibiendo Prolia® mientras participaban en el estudio abierto de extensión del ensayo pivotal de fase III de fracturas en osteoporosis posmenopáusica (FREEDOM). La duración de la exposición al medicamento en el momento del diagnóstico de fractura atípica de fémur fue de 2 años y medio.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- Durante el tratamiento con Prolia®, se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor nuevo o inusual en muslo, ca-

dera o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deberán ser valorados para descartar una fractura femoral incompleta.

- A los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura diafisaria de fémur se les debe examinar el fémur contralateral.
- Mientras son evaluados, debe considerarse la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes a los que se sospecha que puedan presentar una fractura atípica de fémur. Se debe realizar de forma individualizada una valoración sobre los riesgos y beneficios del tratamiento.

Denosumab también está disponible como Xgeva®, para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. El riesgo de fractura atípica de fémur también existe para este producto

Toxina botulínica tipo B (NeuroBloc®): Riesgos asociados al uso fuera de la indicación autorizada

NeuroBloc® (toxina botulínica tipo B) se encuentra indicado exclusivamente para el tratamiento de la distonía cervical. Este medicamento no debe administrarse a personas que padecen otras enfermedades neuromusculares o trastornos articulares neuromusculares.

Tras la administración de NeuroBloc® (así como de otras toxinas botulínicas del mismo tipo) se han notificado casos de diseminación de la toxina a lugares distantes del punto de administración. Rara vez han ocurrido acontecimientos adversos graves y generalmente estos se han asociado a un uso clínico incorrecto o fuera de indicación como por ejemplo la utilización en niños o en pacientes con enfermedad neuromuscular significativa, o el uso de dosis más altas de las recomendadas.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- No se ha establecido la seguridad de este medicamento cuando se utiliza fuera de su indicación autorizada por lo que no debe administrarse a personas que padecen otras enfermedades neuromusculares (p. ej. esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía periférica) o trastornos articulares neuromusculares (p. ej. miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton).
- Se debe advertir a todos los pacientes que vayan a ser tratados con este medicamento acerca de los signos y síntomas debidos a la diseminación de la toxina. Asimismo se les debe instruir para que acudan inmediatamente al médico si presentan dificultad respiratoria, sensación de ahogo o dificultad para la deglución (ya sea de nueva aparición o bien un empeoramiento de la preexistente).

Belatacept (Nulojix)[®]: Incremento en la frecuencia de rechazo agudo cuando se realiza una rápida reducción de la dosis de corticosteroides en pacientes con alto riesgo de rechazo agudo

Nulojix[®], en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico, está indicado para la profilaxis del rechazo del injerto en pacientes adultos que reciben un trasplante renal. Se recomienda añadir un antagonista del receptor de interleucina (IL)-2 como tratamiento de inducción al tratamiento con belatacept.

- Tras la comercialización, se ha observado un incremento en la tasa de rechazo agudo con Nulojix (belatacept) cuando se realiza una reducción rápida de la dosis de corticosteroides en pacientes con alto riesgo inmunológico de presentar rechazo agudo del trasplante.
- La reducción de corticosteroides debe rea-

lizarse con precaución, particularmente en aquellos pacientes que presenten de 4 a 6 incompatibilidades del antígeno leucocitario humano (HLA).

- La ficha técnica de Nulojix (belatacept) se actualizará para incluir:
 - Una advertencia sobre el riesgo que comporta llevar a cabo una rápida reducción de corticosteroides en pacientes con alto riesgo inmunológico.
 - Información sobre las dosis de corticosteroides utilizadas y las poblaciones incluidas en los estudios clínicos que avallan la autorización del medicamento.

Cinacalcet (Mimpara)[®]: Notificación de un caso mortal con hipocalcemia grave en el marco de un ensayo clínico en pediatría.

Mimpara[®] está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis. Puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda.

Mimpara está también indicado para la reducción de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario, para los pacientes que según sus niveles basales de calcio sérico, la paratiroidectomía estaría indicada (según las principales guías de tratamiento) pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

Resumen:

- Se ha notificado un caso mortal con hipocalcemia grave en un paciente en tratamiento con cinacalcet (Mimpara) que se encontraba formando parte de un ensayo clínico en pediatría.
- Mimpara no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.
- Se recuerda a los médicos prescriptores que cinacalcet reduce los niveles de calcio y que por tanto los pacientes que se encuentren en tratamiento con este medicamento deben someterse a una estrecha monitorización para detectar la aparición de hipocalcemia.

Cese de comercialización del medicamento Alapryl® (halazepam)

El titular de la autorización de comercialización del medicamento Alapryl 40 mg comprimidos, Laboratorios Menarini S.A., ha solicitado a la AEMPS la revocación de dicha autorización debido al cese del acuerdo con el licenciador y fabricante del medicamento. La revocación se ha hecho efectiva el 30 de abril de 2013, fecha a partir de la cual Laboratorios Menarini no podrá suministrar más medicamento.

Dado que la revocación tiene un motivo comercial, y no existe ningún problema de calidad o seguridad, el medicamento que esté en poder de los pacientes, en los canales de distribución, oficinas de Farmacia o almacenistas puede seguir utilizándose hasta su fecha de caducidad.

El halazepam es una benzodiazepina de acción larga, que se emplea en el tratamiento de la ansiedad, para el restablecimiento y conciliación del sueño, como anticonvulsivante y como adyuvante en el tratamiento de algunas patologías psiquiátricas. La acción farmacológica del halazepam en el Sistema Nervioso Central es muy similar a la de otras benzodiazepinas de acción larga disponibles en el mercado. El tratamiento con halazepam,

al igual que con el resto de benzodiazepinas, no debe superar los 4-6 meses y es preferible restringirlo a menos de 4 semanas.

Ante esta situación, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** recomienda:

- Que los pacientes en tratamiento con Alapryl consulten con su médico la mejor alternativa en cada situación concreta.
- Que el médico responsable evalúe la necesidad de continuar el tratamiento con benzodiazepinas, eligiendo una alternativa de entre las disponibles en el mercado o estableciendo, si no se considera necesaria la continuación, una retirada paulatina con Alapryl u otra benzodiazepina de acción larga. A este respecto, conviene recordar que al ser el halazepam una benzodiazepina de acción larga, es menos probable la aparición de síntomas de retirada, ya que, tanto el halazepam como sus metabolitos activos, desaparecen gradualmente del plasma.

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de infarto agudo de miocardio

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de abril de 2013 Ref: MUH (FV), 11/2013

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, así como no utilizar este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica.
- Esta recomendación debe ser confirmada en las próximas semanas en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).
- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda mientras

tanto restringir el uso de ranelato de estroncio a pacientes con osteoporosis grave y alto riesgo de fracturas y no iniciar el tratamiento en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

En su última reunión celebrada entre los días 8 y 11 de abril, el PRAC ha evaluado los datos procedentes del último informe periódico de seguridad de ranelato de estroncio, el cual incluye nuevos datos que muestran un incremento de riesgo de infarto de miocardio.

La información evaluada por el PRAC procede de datos agrupados de ensayos clínicos realizados frente a placebo (aproximadamente 7500 pacientes tratados con ranelato de estroncio o placebo). Estos datos muestran de forma global un incremento de riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con ranelato de estroncio respecto a placebo sin que se observe un aumento en la mortalidad.

Teniendo en cuenta esta nueva información, así como los riesgos ya conocidos para ranelato de estroncio de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (nota informativa 04/2012), el PRAC ha concluido que se debería reevaluar con detalle su balance beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas y que mientras esta evaluación se lleva a cabo se deberían introducir las siguientes restricciones en las condiciones de uso de estos medicamentos:

- Limitar las indicaciones al tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posme-

nopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres con alto riesgo de fractura.

- No utilizar ranelato de estroncio en pacientes con:
 - antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
 - hipertensión arterial no controlada.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser valoradas en las próximas semanas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La AEMPS informará de las conclusiones finales. Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Cuando se establezca un tratamiento con ranelato de estroncio, se deben tener en cuenta las indicaciones mencionadas anteriormente.
- No iniciar el tratamiento o valorar cuidadosamente el mismo en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Tetrazepam (Myolastan®): Actualización de la información sobre la revisión europea del balance beneficio-riesgo

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de abril de 2013 Ref: MUH (FV), 10/2013

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen tetrazepam. Esta recomendación no es definitiva y debe ser confirmada en las próximas semanas en el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas.
- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda mientras tanto no sobrepasar los 7 días de duración en el caso de nuevos tratamientos, vigilar la posible aparición de reacciones

cutáneas e informar a los pacientes de que en tal caso acudan al médico y revisar de forma no urgente los posibles tratamientos con tetrazepam de duración mayor a una semana.

Como continuación de la Nota Informativa MUH (FV) 04/2013 sobre la revisión del balance beneficio-riesgo de tetrazepam (Myolastan®), la AEMPS informa de las conclusiones y recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

En su última reunión celebrada entre los días 8 y 11 de abril, el PRAC ha evaluado los datos

disponibles sobre tetrazepam en sus indicaciones autorizadas, en particular los referentes a las reacciones cutáneas notificadas en Europa y los publicados en la bibliografía.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el uso de tetrazepam se asocia a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que ocasionalmente pueden ser graves. Adicionalmente, se ha considerado que frente a este riesgo, los datos relativos a la eficacia clínica no son lo suficientemente sólidos como para considerar favorable el balance beneficio-riesgo de tetrazepam, o que éste pudiera mantenerse favorable con medidas adicionales de minimización de riesgos.

Tomando como base estas conclusiones, el PRAC ha recomendado suspender la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam.

Dado que estos medicamentos tienen autorización nacional en todos los países en los que se encuentran disponibles, esta recomendación deberá ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos eu-

ropeas, en las próximas semanas.

Hasta que se alcance una decisión final sobre la suspensión o el mantenimiento de la autorización de comercialización de tetrazepam y considerando que las reacciones cutáneas graves suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento, como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No sobrepasar los 7 días de duración en el caso de iniciarse nuevos tratamientos.
- Vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas en los pacientes que inicien o que ya se encuentren en tratamiento con tetrazepam.
- Informar a los pacientes de que en el caso de aparición de una reacción cutánea acudan al médico.
- Revisar de forma rutinaria los posibles tratamientos prolongados en pacientes que utilizan actualmente tetrazepam, dado que los datos de que dispone la AEMPS indican un uso elevado, y en muchos casos prolongado, de tetrazepam en España.

Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 9 de abril de 2013 Ref: MUIH (FV), 09/2013

- Se ha suspendido la autorización de comercialización de los medicamentos de administración intranasal que contienen calcitonina.
- Los preparados inyectables deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz, siendo sus indicaciones autorizadas:
 - Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina.
 - Tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces.
 - Tratamiento de hipercalcemia por cáncer.

En el año 2012, la AEMPS informó de las conclusiones de la revisión del balance beneficio/riesgo de los medicamentos con calcitonina tras conocerse los resultados de nuevos ensayos clínicos (nota informativa 13/2012).

Las conclusiones de esta revisión indicaban que estos medicamentos solo se deben utilizar en tratamientos de corta duración, dado que los nuevos datos procedentes de ensayos clínicos indican un ligero incremento de riesgo de tumores asociado a tratamientos prolongados. Dada la existencia de otras alternativas terapéuticas, se desaconsejaba el uso de calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis.

Por ello, la AEMPS recomendó que, hasta que se adoptase la correspondiente decisión

de la Comisión Europea, no se iniciasen nuevos tratamientos para la indicación de osteoporosis y se procediese a la revisión de los tratamientos en curso, valorando posibles alternativas terapéuticas. Adicionalmente, se recomendaba que se limitase a periodos cortos de tiempo el tratamiento con calcitonina inyectable en enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea por inmovilización repentina o hipercalcemia causada por cáncer.

Recientemente se ha publicado la correspondiente decisión de la Comisión Europea en la que se establece la suspensión de la autorización de comercialización de los preparados de calcitonina de administración intranasal, así como la actualización de la ficha técnica y el prospecto de los preparados inyectables de calcitonina.

En consecuencia, la AEMPS ha procedido a la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con calcitonina de administración intranasal y está actualizando la información del producto de los preparados inyectables.

Teniendo en cuenta lo establecido en la decisión de la comisión Europea y que las nuevas restricciones de uso de calcitonina se basan en que su uso prolongado presenta un balance beneficio/riesgo desfavorable, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

Preparados de calcitonina intranasal:

- No se deben prescribir ni dispensar ya que se ha suspendido la autorización de comercialización.
- La devolución de las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución se llevará a cabo mediante los canales habituales.

Preparados de calcitonina inyectable:

- Deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz.
- Actualmente tienen indicación autorizada en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces y en el tratamiento de la hipercalcemia por cáncer.
- Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como es el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, se recomienda una dosis de 100 UI/día o 50 UI dos veces al día durante dos semanas, sin exceder las cuatro semanas de tratamiento.
- Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, el tratamiento no debe prolongarse mas de tres meses, sin embargo, en circunstancias excepcionales como el riesgo de fractura patológica inminente, este puede prolongarse hasta un máximo recomendado de seis meses.

Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): finalización de la revaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de marzo de 2013 Ref: MUH (FV), 08/2013

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó previamente (nota informativa 09/2011) del inicio en Europa, de la revaluación del beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas. Dicho proceso de revaluación se inició a instancias de la propia AEMPS, tras tenerse conocimiento de una serie de notificaciones

La eficacia clínica de cilostazol es modesta. Sus beneficios solamente superan a los potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.

Se establecen nuevas restricciones y contraindicaciones de uso para los medicamentos que contienen cilostazol.

nes de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico recibidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Recientemente se ha finalizado esta revisión concluyéndose lo siguiente:

- La eficacia clínica de cilostazol es modesta y los beneficios solamente superan a sus potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.
- Los datos procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas sugieren un riesgo de hemorragias y acontecimientos cardiovasculares, aunque la relevancia de dichos riesgos no se ha confirmado con datos procedentes de ensayos clínicos. En la práctica clínica se deberá evitar el tratamiento con cilostazol en pacientes de alto riesgo para la aparición de este tipo de reacciones adversas.

Para facilitar el cumplimiento de tales medidas, se proponen los siguientes cambios en las condiciones de uso de estos medicamentos:

Indicaciones terapéuticas y dosificación:

- Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.
- La decisión de iniciar el tratamiento deberán adoptarla médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante.
- En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o

CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

Contraindicaciones:

- Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia grave ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes

Advertencias y precauciones de uso:

- Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Antes de prescribir cilostazol se tendrán en cuenta las recomendaciones anteriormente expuestas así como las condiciones de uso incluidas en la ficha técnica de estos medicamentos, en particular lo referente a sus contraindicaciones.
- Valorar periódicamente y, al menos, a los tres meses del inicio del tratamiento, el beneficio clínico obtenido por el paciente, retirando el medicamento en caso de que este no se haya alcanzado.
- Valorar en la siguiente consulta rutinaria la pertinencia de mantener el tratamiento con cilostazol en los pacientes actualmente tratados teniendo en cuenta las recomendaciones recogidas en esta Nota Informativa.

Se recomienda administrar cilostazol exclusivamente en aquellos pacientes en los que pueda obtenerse un claro beneficio con el tratamiento.

Análisis de imputabilidad de una reacción adversa.

José Julio Reyes de la Vega¹, Esther Martín Auriolés², José Pedro de la Cruz Cortés¹, José Antonio Gonzalez Correa¹.

La alopecia puede tener una causa iatrogénica, muy conocida en fármacos antineoplásicos, y menos conocida para otros grupos farmacológicos. No obstante, resulta complicado relacionar este efecto adverso con alguno de esos grupos farmacológicos.

CASO CLÍNICO

Paciente:

Mujer de 61 años, de profesión maestra.

Motivo de consulta:

Dolor en las manos y en las rodillas.

Antecedentes personales:

Alergia a la toxina de la Apis Mellifera, requiriendo ingreso después de sufrir una picadura de la misma. No alergias medicamentosas. Reacción adversa a tramadol no especificada.

Asma intermitente (alérgica a ácaros del polvo), obesidad, colon irritable

Artrosis generalizada. Consta informe de RMN e cervical: cambios espondiloartrosicos fundamentalmente a nivel de C4-C5, C5-C6 y C6-C7.

Tendinitis calcificante hombro dcho.

Cuadros de vértigos periféricos frecuentes. Varios procesos de baja laboral por estos cuadros

Ex fumadora (20 cigarrillos al día). Actual-

mente solo consume tabaco de manera muy ocasional. Sin más antecedentes de importancia reseñables.

Sospecha de artritis reumatoide. Sin embargo el estudio reumatológico resulta negativo.

Trastornos menstruales perimenopausicos en 2000 (metrorragias) tratamiento con progesterona oral. También se instauró tratamiento con raloxifeno y estrógenos tópicos (tratamiento que se mantuvo solo durante un año).

Antecedentes familiares de cáncer de colon.

Medicación actual

Terbasmin turbuhaler/budesonida inhalador

Diazepam 2.5 mg 1cp/24h

Etoricoxib 60 1 cp/28h

Descripción del caso:

La paciente, de 62 años de edad, acude a consulta por dolor generalizado en sus arti-

José Julio Reyes de la Vega¹, Esther Martín Auriolés², José Pedro de la Cruz Cortés¹, José Antonio Gonzalez Correa¹. ¹Grupo LIAIT, Dpto. Farmacología. Universidad de Málaga. ²Unidad de Gestión Clínica Rosaleda-La Roca, Distrito Sanitario Málaga, Servicio Andaluz de Salud.

culaciones, que se intensifica con la actividad física. Refiere que este dolor cede parcialmente cuando toma analgésicos o antiinflamatorios, pero que siempre vuelve a sentir esas molestias al cabo de un tiempo de dejarlos.

La paciente es derivada al servicio de reumatología del hospital clínico universitario "Carlos Haya", donde se descarta artritis reumatoide, y se diagnostica de artrosis (ante las evidencias radiológicas y la analítica sanguínea). Se le prescribe Ibuprofeno 600 mg / 8 horas durante el desarrollo de las crisis de dolor, sulfato de glucosamina 1500 mg / 24 horas de forma crónica y calcio 2500 mg / 24 horas de forma crónica ante la evidencia de un principio de desosificación post menopáusica.

Comienza el tratamiento con la pauta prescrita y lo mantiene a lo largo de tres meses. Progresivamente, observa como su pelo (no así el vello corporal) va perdiendo brillo, se vuelve más quebradizo y se cae, dejando, según refiere la paciente, grandes zonas de su cabeza despobladas, al descubierto. Sin recurrir a consulta médica, decide dejar de consumir el fármaco al que achaca la aparición de estos síntomas, el sulfato de glucosamina, aunque sigue consumiendo los antiinflamatorios no esteroideos durante los episodios de dolor intenso y el calcio todos los días.

Poco a poco, tras el abandono del consumo de la sustancia, la paciente observa como la calidad y la cantidad de su pelo mejora, vuelve a recuperar parte de su fuerza original y las zonas alopécicas vuelven a poblarse de pelo.

Tiempo después, en una charla con un amigo médico, comenta el caso al facultativo, que la reprende por dejar el tratamiento sin consulta médica, le explica que no está entre los efectos secundarios conocidos de la glucosamina la pérdida de cabello y le recomienda que vuelva a tomarse el fármaco. Ella sigue la recomendación y retoma el tratamiento.

Mes y medio después de la reintroducción del fármaco, la paciente vuelve a manifestar los síntomas que la llevaron a abandonar por primera vez el consumo del sulfato de glucosamina.

Discusión:

Nos planteamos en primer lugar buscar una causa de alopecia (diagnóstico diferencial):

Envejecimiento: a considerar

Cambios en los niveles de andrógenos: a considerar

Antecedentes familiares de calvicie de patrón masculino o femenino. NO

Ruptura del cabello (debido a tratamientos y torsión del cabello o anomalías del tallo del cabello). NO

Enfermedades de la piel que llevan a cicatrización de los folículos pilosos: estudio dermatológico descarta esta opción.

Enfermedades autoinmunitarias: estudio reumatológico descarta esta opción.

Efluvio telogénico crónico: a considerar

Problemas hormonales, como demasiada testosterona o demasiada o muy poca hormona tiroidea: no se ha realizado estudio a tal propósito.

Ferropenia. NO

Déficit vitamina B (biotina) u otra deficiencia vitamínica. NO

Medicamentos como quimioterapia y betabloqueantes. NO

Sífilis. NO

Caída temporal del cabello después de una enfermedad grave, cirugía o embarazo. NO

También analizamos la posible participación de fármacos,

Principales FÁRMACOS responsables de alopecia:

Albendazol	Cloroquina	Metildopa
Alopurinol	Colchicina	Metilsergida
Antineoplásicos	Danazol	Metarpodol
Amiodarona	Enalapril	Nadolol
Andrógenos	Estanozolol	Nitrofurantoina
Anfetaminas	Etambutol	Oro
Anticoagulantes	Fenofibrato	Penicilamina
Anticonceptivos orales	Fluoxetina	Piridostigmina
Butirofenonas	Gentamicina	Piroxicam
Bromocriptina	Ibuprofeno: <u>a considerar</u>	Propranolol
Captopril	Indometacina	Retinoides
Carbamazepina	Interferones	Sulfasalazina
Carbimazol	Isoniacida	Tamoxifeno
Cimetidina	Levodopa	Terfenadina
Clofibrato	Litio	Tianfenicol
Clomifeno	Mesalazina	Tioracilo
Albendazol	Cloroquina	Metildopa
Alopurinol	Colchicina	Metilsergida
Antineoplásicos	Danazol	Metarpodol
Amiodarona	Enalapril	Nadolol
Andrógenos	Estanozolol	Nitrofurantoina
Anfetaminas	Etambutol	Oro
Anticoagulantes	Fenofibrato	Penicilamina
Anticonceptivos orales	Fluoxetina	Piridostigmina

Nos planteamos la comunicación de este evento como posible reacción adversa medicamentosa (se envió la correspondiente tarjeta amarilla).

En la notificación de reacción adversa se incluyeron los siguientes fármacos: glucosamina e ibuprofeno. La glucosamina por ser el fármaco que la paciente relacionó de forma directa con la alopecia y el ibuprofeno por estar incluido en el diagnóstico diferencial de causa iatrogénica de alopecia.

El mecanismo por el cual ibuprofeno produce alopecia es desconocido, aunque se relaciona con consumo a dosis altas. La paciente reconoció una ingesta de hasta 3 g diarios de ibuprofeno.

Para glucosamina no está descrito este tipo de reacción adversa (salvo en animales de experimentación y utilizando dosis muy altas).

Por tanto, nuestra valoración de imputabilidad, teniendo en cuenta que hay una posible explicación alternativa al consumo de fármacos sería (ver análisis de imputabilidad más abajo): es de posible para ambos fármacos. No obstante hay que destacar que la reacción está descrita en ficha técnica solo para ibuprofeno. Además, el consumo de uno y otro fármaco se ha realizado de forma concomitante. Cuando la paciente abandonó el consumo de glucosamina, también lo hizo con el de ibuprofeno.

Análisis de imputabilidad:

			Ibuprofeno	Glucosamina	
Cronología	Intervalo entre la administración del medicamento y el efecto indeseable	Compatible	+2	+2	+2
		No totalmente compatible	+1		
		No información	0		
		Cronología incompatible	-1		
		Caso particular de un síndrome de abstinencia	+2		
Bibliografía	Grado de conocimiento en la bibliografía de la relación medicamento- efecto adverso	Conocida en la literatura de referencia	+2		
		Conocida ocasionalmente	+1	+1	
		Desconocida	0		0
		Sin relación con el medicamento	-1		
Retirada del medicamento	Evolución del efecto indeseable	Mejora con la retirada	+2	+2	+2
		Retirado no mejora	-2		
		No retirado no mejora la reacción	+1		
		No retirado mejora la reacción	-2		
		No hay información	0		
		Muerte o efecto irreversible	0		
		No retirado pero hay tolerancia al efecto	+1		
		No retirado mejora con el tratamiento sintomático	+1		
Readministración Negativa: el efecto no reaparece No hay reexposición o no hay información Muerte o efecto irreversible Positiva para una especialidad distinta con el mismo principio activo Positiva para una especialidad distinta del mismo mecanismo de acción o reactividad cruzada		Positiva: reaparición del efecto	+3	+3	+3
		-1			
		0			
		0			
		+1			
		+1			
Existencia de causa alternativa al medicamento Verosimilitud parecida para el medicamento y otras causas Falta de información No existe		Si: patología u otro medicamento	-3	-3	-3
		-1			
		0			
		+1			
Puntuación total			5	4	
Categoría de probabilidad Improbable Condiciona Posible Probable Definida		No clasificada (falta información)			
		< 0			
		1-3			
		4-5		X	X
		6-7			
		≥ 8			

Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia

BIBLIOGRAFÍA

- Habif TP. Hairdiseases. In: Habif TP, ed. Clinical Dermatology. 5th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier; 2009.
- Mousney AL, Reed SW. Diagnosis and treating hair loss. Am Fam Physician. 2009; 80:356-362.
- Naito Y, Tago K, Nagata T, Furuya M, Seki T, Kato H, Morimura T, Ohara N. A 90-day ad libitum administration toxicity study of oligoglucosamine in F344 rats. Food Chem Toxicol. 2007;45(9):1575-87.
- Meyer HC. Alopecia associated with ibuprofen. JAMA. 1979 Jul 13;242(2):142.

Dopamina y el coste del envejecimiento

Shohamy D, Wimmer GE.

Dopamine and the cost of aging.

Nat Neurosci. 2013 May;16(5):519-21. doi: 10.1038/nn.3385.

PubMed PMID: 23619753.

Department of Psychology, Columbia University, New York, New York, USA.

Desde hace mucho tiempo se conoce la importancia de la dopamina en la conducta motivada y, en los últimos años, se ha producido un avance notable en la comprensión de como sucede esto: al parecer, las neuronas dopaminérgicas le permiten al cerebro aprender, sobre la base de los resultados, a tomar la mejor decisión. Este sistema adaptativo nos ayuda a mejorar nuestras decisiones sobre la base de la experiencia. Sin embargo, estas mismas neuronas dopaminérgicas mueren paulatinamente como parte del normal proceso de envejecimiento. Esto quiere decir que, ¿nuestra capacidad para aprender de experiencias previas empeora a medida que envejecemos? Y si es así, ¿podrían los fármacos dopaminérgicos mitigar los problemas cognitivos que a menudo acompañan a la vejez?

Hasta ahora, los estudios de envejecimiento en seres humanos han medido el comportamiento de la decisión y, en algunos casos, la actividad cerebral relacionada con la decisión. Pero son raros los estudios que manipulen directamente los niveles de dopamina en voluntarios sanos de más edad; Sin esta manipulación directa de la dopamina en humanos, cualquier vínculo entre toma de decisiones, envejecimiento y función dopaminérgica sigue siendo especulativa. En un estudio realizado por Chowdhury y cols.¹, se manipularon directamente los niveles de dopamina en las personas sanas mayores, proporcionando nueva e importante información acerca de

como la dopamina afecta al aprendizaje y la toma de decisiones del cerebro que envejece.

Chowdhury y cols.¹ investigaron la relación entre el cerebro y el comportamiento mediante la combinación de manipulación farmacológica, imágenes por resonancia magnética funcional (RMf) y con tensores de difusión (DTI), tareas de aprendizaje por refuerzo y, modelos computacionales de comportamiento. Dicha combinación reveló que el aumento de los niveles de dopamina en el cerebro de los participantes sanos de más edad aumentó la velocidad con la que aprenden los resultados gratificantes y cambió la actividad en el cuerpo estriado, una región del cerebro que apoya el aprendizaje de las recompensas.

En este ensayo clínico, adultos mayores participaron en un test de aprendizaje, mientras eran sometidos a una resonancia magnética. Para cada una de los cientos de opciones, los participantes veían dos figuras en una pantalla de ordenador y tenían que elegir una de ellas. Si elegían la opción más favorable, a menudo eran recompensados con 20 peniques. Pero los investigadores lo hicieron más complicado de lo que pudiera parecer a primera vista: las posibilidades de ganar un premio por cada opción fueron cambiando a lo largo de la prueba. Esto creó una asociación ruidosa entre cualquier opción de

elección y la recompensa. Por lo tanto, los participantes estaban obligados a actualizar constantemente sus decisiones sobre la base de los resultados. El aprendizaje adaptativo en este tipo de tareas de recompensa exige una representación mental de las posibilidades de ganar o perder para una próxima elección (recompensa esperada) y depende de la actualización de las opciones sobre la base de los resultados de recompensa a una velocidad determinada (velocidad de aprendizaje).

La pregunta clave del estudio fue si los adultos mayores muestran una respuesta característica en el cuerpo estriado similar a la de los adultos jóvenes durante el aprendizaje y, si no es así, si esta señal puede ser mejorada mediante tratamiento con un fármaco dopaminérgico. Con ese objetivo los participantes fueron sometidos a un juego de aprendizaje en dos fases: una, primera, con placebo y una, segunda, recibiendo L-DOPA, un medicamento dopaminérgico comúnmente usado para tratar la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento con dopamina permitió un aprendizaje más rápido y dio lugar a cambios en el cerebro en respuesta a la retroalimentación por recompensa; los autores encontraron que aumentando la dopamina se mejora la representación de la recompensa esperada en el cuerpo estriado ventral de participantes mayores

A continuación, Chowdhury y cols.¹ razonaron que la fuerza de la conexión entre las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio y el cuerpo estriado podría estar relacionada con la activación estriatal por recompensa. Mediante imágenes de RM con DTI encontraron que la fuerza de conectividad entre cerebro medio y cuerpo estriado está efectivamente correlacionada con la activación estriatal en respuesta a la recompensa esperada.

Una importante dirección en futuros estudios será entender cómo influye la dopamina en el aprendizaje durante toda la vida, incluso en los adultos más jóvenes. Varios estudios de RMf han comparado directamente el aprendizaje y la toma de decisiones durante toda la vida. A pesar de que el envejecimiento conlleva una reducción de la dopamina en el cuerpo estriado, la respuesta de recompensa por

retroalimentación en el cuerpo estriado de adultos jóvenes y mayores es similar. Durante la expectativa de recompensa, los estudios reportan resultados desiguales, mostrando respuestas similares en edad a simples señales en la predicción de recompensa y respuestas deficientes en los adultos mayores en algunas de las tareas más exigentes.

Aunque Chowdhury y cols.¹ se centraron exclusivamente en la recompensa esperada y la recompensa por retroalimentación a nivel del cuerpo estriado, en los resultados obtenidos también pueden haber contribuido los cambios inducidos por el fármaco en otras áreas del cerebro, tales como, corteza prefrontal ventromedial (CPFVM) e hipocampo.

La dopamina pueda servir para diferentes tipos de aprendizaje en el hipocampo y el cuerpo estriado. Aunque Chowdhury y cols.¹ reportaron que la L-DOPA aumenta la velocidad de aprendizaje, es importante señalar que en el aprendizaje de las recompensas, lo más rápido no es siempre lo mejor. Un aprendizaje más lento es mejor en algunos entornos y también puede conducir a una menor volatilidad en la toma de decisiones. Un objetivo fundamental para futuros trabajos es determinar cómo los efectos de la dopamina en el hipocampo y CPFVM interactúan con los efectos en el cuerpo estriado, de cómo estas diferentes funciones se relacionan entre sí y orientan el comportamiento.

Chowdhury y cols.¹ emplearon un experimento de aprendizaje basado en recompensa que es simple y bien estudiado; en un futuro, los estudios deberán abordar más de cerca el tipo de decisiones que se esperan en la vida cotidiana, como decisiones sobre recompensas inmediatas versus tardías

Es importante tener en cuenta que hubo mucha variabilidad interindividual en el presente estudio: algunas personas se beneficiaron del tratamiento dopaminérgico, mientras que otras no lo hicieron. Esto puede estar relacionado, en parte, al hecho de que los beneficios en este tipo de tareas son, a menudo, medidas ruidosas. Los estudios en el futuro deben determinar la estabilidad de estas diferencias individuales y explorar con qué amplitud afectan al comportamiento.

En conclusión, los resultados presentados por Chowdhury y cols.¹ proporcionan un importante vínculo entre dopamina, actividad cerebral y comportamiento. Uno de los aspectos más llamativos de este estudio es el uso de diferentes herramientas para hacer frente a una única pregunta importante. Además, esto permite importantes conexiones a realizar entre nuestra comprensión de la función dopaminérgica en adultos más jóvenes y disfunción dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson. A partir de

aquí, la investigación futura puede mejorar nuestra comprensión de la dopamina en el envejecimiento y la enfermedad, quizás incluso averiguar si debemos estar en tratamiento de reemplazo con dopamina a medida que envejecemos.

¹ Chowdhury R, Guitart-Masip M, Lambert C, Dayan P, Huys Q, Düzel E, Dolan RJ. Dopamine restores reward prediction errors in old age. *Nat Neurosci.* 2013 May;16(5):648-53.

El papel de la observación clínica en el carcinoma de próstata localizado

Wilt T.J, Brawer M.K, Jones K.M. et al.

Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer
N Engl J Med 2012; 367: 203-213

El tratamiento del cáncer de próstata en estadios iniciales es controvertido. Los estudios previos a la generalización del diagnóstico precoz del carcinoma prostático con el análisis de antígeno prostático específico (PSA) mostraban resultados contradictorios sobre la mayor eficacia de un manejo conservador frente a cirugía o radioterapia local. En la era PSA se realizó un estudio observacional que mostraba buena supervivencia a 10 años con manejo conservador. A pesar de esto, debido a la falta de evidencia científica los especialistas suelen optar por un manejo agresivo en este tipo de tumores.

El objetivo de este estudio, conocido con el acrónimo PIVOT, era comparar el uso de la prostatectomía radical con la observación clínica en hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 731 pacientes reclutados de 44 Hospitales de Veteranos y 8 Institutos Nacionales del Cáncer estadounidenses desde 1994 hasta 2002 y se realizó seguimiento hasta enero de 2010. Los criterios de inclusión consistían en pacientes varones menores de 75 años, con cáncer histológicamente confirmado T1-T2NxM0 hace menos de 12 meses, cifras de PSA <50ng/ml, gammagrafía ósea negativa

para metástasis, sin contraindicación para cirugía prostática y esperanza de vida mayor de 10 años.

A pesar de que el tamaño muestral calculado se estableció en 2000 pacientes, por dificultades en el reclutamiento sólo se consiguieron incluir 731 pacientes en el estudio, manteniéndose según los autores una potencia estadística del 91% para demostrar una reducción de la mortalidad de un 25%. Se realizó una aleatorización estratificada por centro de procedencia asignando a los pacientes en dos grupos: prostatectomía radical u observación clínica. Las características basales de los dos grupos del estudio fueron homogéneas, siendo la media de edad 67 años y la mediana del valor de PSA 7,8 ng/dl. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían un estadio T1c (detectado únicamente por PSA, no palpable).

13.022 pacientes fueron evaluados para entrar en el estudio, pero únicamente 5.023 cumplían los criterios de inclusión y 731 aceptaron participar. 364 se asignaron al grupo de prostatectomía radical operándose sólo 281. Por otra parte, 367 se asignaron al grupo de observación, de los cuales 75 tuvieron que someterse a tratamiento de

Tabla 1: Análisis por subgrupos de la mortalidad por cualquier causa entre el grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical y a observación clínica en el estudio PIVOT, adaptada de Wilt et al, 2012.

Subgrupo	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Hazard Ratio (95% IC)
	Nº de eventos/Nº total		
Total	183/367	171/364	0.88 (0.71-1.08)
PSA			
≤ 10	101/241	110/238	1.03 (0.79-1.35)
> 10	77/125	61/126	0.67 (0.48-0.94)*
Riesgo Tumoral			
Bajo	59/148	62/148	1.15 (0.80-1.66)
Intermedio	70/120	59/129	0.69 (0.49-0.98)*
Alto	49/80	42/77	0.74 (0.49-1.13)

* Estadísticamente significativo

El estudio decidió utilizar como variable principal la mortalidad por cualquier causa debido al sesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento que existe en la actualidad en relación al cáncer de próstata con el aumento de los métodos de cribaje y diagnóstico y a las limitaciones del uso de la mortalidad asociada a cáncer de próstata como variable ya planteadas en otros trabajos previos, incluso con el uso de comités independientes y estandarizados. A pesar de ello se analizó como variable secundaria la mortalidad asociada al cáncer de próstata o a su tratamiento, obteniéndose resultados similares a los de mortalidad global o por cualquier causa.

Se analizaron además como variables secundarias la aparición de metástasis óseas y morbilidad perioperatoria. En el grupo de prostatectomizados aparecieron metástasis óseas en 17 pacientes (4.7%) mientras que en el grupo sometido a observación en 39 (10.6%) con hazard ratio de 0.40 (0.22-0.70; p<0.001), siendo este resultado estadísticamente

significativo. Se produjeron mínimos cambios en la incidencia acumulativa tras 8 años de seguimiento.

Durante los primeros 30 días tras la cirugía ocurrieron complicaciones perioperatorias en el 21.4% de los prostatectomizados siendo la más prevalente la infección de la herida quirúrgica. A los dos años, se observa una mayor notificación por los pacientes de incontinencia urinaria siendo el riesgo atribuible de 11 casos de incontinencia urinaria por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de incontinencia urinaria) sería de 10. Apareció además mayor frecuencia de disfunción eréctil en los pacientes asignados al grupo de prostatectomía, siendo el riesgo atribuible de 37 casos de disfunción eréctil por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de disfunción eréctil) sería 3. (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis de aparición de incontinencia urinaria y disfunción eréctil, adaptada de Wilt et al, 2012.

Disfunción	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Valor de p
Nº de eventos/Nº total (%)			
Incontinencia urinaria	18/284 (6.3)	49/287 (17.1)	<0,001
Disfunción eréctil	124/281 (44.1)	231/285 (81.1)	<0,001

El estudio concluye que no hay diferencias en mortalidad entre prostatectomía u observación en pacientes que cumplan los criterios de inclusión, por lo que en éstos no estaría indicado realizar la prostatectomía radical debido a la agresividad de esta operación y a la alta frecuencia de efectos adversos. Se debería tener en cuenta que menos de un 10% de los pacientes eran menores de 60 años, debido a su poca representación se debe prestar especial precaución en este colectivo a la hora de tomar decisiones clínicas en base a este ensayo.

Consideramos relevante que pacientes con tumores no palpables detectados mediante PSA constituyeran más de la mitad de la muestra y que las conclusiones de los

subgrupos orienten hacia beneficios de la observación más marcados en pacientes con cifras bajas de PSA y riesgo bajo. Estos datos plantean la hipótesis de disminución de la mortalidad en estos subgrupos con el manejo conservador, que debe ser analizada en ensayos clínicos futuros.

En cambio, en pacientes con PSA>10 parece estar más indicada la realización de prostatectomía según el análisis de subgrupos, pero de nuevo serían necesarios estudios adicionales para poder confirmar esta hipótesis.

Alberto SAN FRANCISCO RAMOS
Marta VIÑARÁS MOLINERO

Terapia Hormonal Sustitutiva para mujeres recientemente postmenopáusicas

Schierbeck L, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial' *BMJ* 2012; 345:e6409

Tradicionalmente, la terapia hormonal sustitutiva (THS) para mujeres postmenopáusicas ha sido considerada beneficiosa por reducir el riesgo cardiovascular, la osteoporosis y el cáncer de colon. Estos beneficios excedían los efectos negativos tales como incremento del cáncer de mama y enfermedad tromboembólica. Esta información procedía de estudios observacionales. Sin embargo, en 2002 los primeros resultados del ensayo aleatorizado WHI (Women's Health Initiative) no mostraron beneficios cardiovasculares con la THS. A raíz de estos resultados confusos se ha creado una hipótesis sobre la importancia del período transcurrido desde el inicio de los síntomas postmenopáusicos y la administración de la THS, ya que algunos meta-análisis que han analizado los resultados por subgrupos de edad han encontrado reducción del riesgo cardiovascular en las mujeres más jóvenes.

Éste es un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo es investigar el efecto cardiovascular a largo plazo de la introducción de la THS en mujeres recientemente postmenopáusicas. Se trata de un diseño prospectivo, aleatorizado, abierto con enmascaramiento en la evaluación de las variables. Los datos sobre los participantes e intervención con la THS son extraídos de otro estudio, The Danish Osteoporosis Prevention Study, iniciado en 1990 para evaluar el efecto de la THS en la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas. Se incluyó un número total de 1006 mujeres para el análisis de los datos. En el ensayo participaron mujeres blancas entre los 45 y 58 años con historia de sangrado menstrual entre 3 y 24 meses previos al inicio del estudio o con síntomas menopáusicos en combinación con niveles hormonales de FSH más de 2 desviaciones estándar sobre el valor de premenopausia y mujeres histerectomizadas comprendidas entre los 45 y 52 años

que muestren un incremento de los niveles de FSH. Los dos grupos fueron similares en características: 504 mujeres en el grupo control y 502 en el grupo de tratamiento. La media de edad en el primero fue de 50 años mientras que en el segundo de 49.5. El tiempo medio transcurrido desde la menopausia para ambos grupos fue de 7 meses. Los factores de riesgo cardiovascular son similares, así como el porcentaje de mujeres con deficiencia de vitamina D.

Las mujeres no hysterectomizadas en el grupo de tratamiento recibieron 2 mg de 17-β-estradiol sintético durante 12 días, 2 mg de 17-β-estradiol junto con 1 mg de acetato de noretisterona durante 10 días y 1 mg de 17-β-estradiol durante 6 días (Trisekvens; Novo Nordisk, Dinamarca). En mujeres hysterectomizadas, el tratamiento de primera línea fue 2 mg de 17-β-estradiol al día (Estrofem; Novo Nordisk, Dinamarca). La duración estimada del estudio se había fijado en 20 años. Sin embargo, la aparición de información en otros estudios acerca de la seguridad del tratamiento hormonal sustitutivo llevó a interrumpir 10 años antes de lo previsto, el 1 de Agosto de 2002, momento que toman los investigadores para iniciar los primeros análisis estadísticos de los resultados. El período de seguimiento se alargó 5.7 años con un total de 15.8 años, finalizando el 16 de junio del 2008.

La variable principal es compuesta y se basa en la incidencia de algunos de los siguientes eventos: muerte, admisión hospi-

talitaria por infarto de miocardio o fallo cardíaco, siendo significativamente menor en el grupo tratado, dándose 53 casos en el grupo control y 33 en el tratado, con un riesgo relativo de 0.61 (0.39-0.94, p=0.02) (Tabla 1). Esto implica una reducción relativa en el riesgo instantáneo del 39%, y una reducción del riesgo absoluto del 4%. El NNT (número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento) sería de 25; es decir, por cada 25 mujeres tratadas con la THS evitamos que una tenga un episodio de infarto de miocardio, fallo cardíaco o muerte.

Las variables secundarias recogen cada uno de los eventos que componen la variable principal por separado y la admisión hospitalaria por ictus. Como podemos ver en la tabla 1, se obtuvo una reducción no significativa en todas las variables en el grupo en tratamiento.

Destacan como variables de seguridad incluidas en el estudio: mortalidad o diagnóstico de cáncer de mama y admisión hospitalaria por tromboembolismo pulmonar (TEP) o trombosis venosa profunda (TVP). No se obtuvo en ningún caso diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque sí una tendencia a la disminución de estos eventos en el grupo en tratamiento. Así, según este estudio no se puede afirmar que la THS sea factor de riesgo para la aparición de cáncer de mama, TEP, TVP o ictus, incluso parece tener cierta tendencia protectora frente a estos eventos.

Tabla 1: Resultado principal, resultados secundarios y resultados de seguridad de la THS en la muestra total a los 16 años de seguimiento, incluyendo 11 años de tratamiento aleatorizado.

	Control(n=504)	Tratamiento(n=502)	Hazard ratio (IC 95%)
Muerte, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio	53 (10.5%)	33 (6.5%)	0.61 (0.39 – 0.94)*
Mortalidad por cualquier causa	40 (7.9%)	27 (5.3%)	0.66 (0.41 – 1.08)
Insuficiencia cardíaca	8	3	0.37 (0.10 - 1.41)
Infarto de miocardio	11	5	0.45 (0.16 - 1.31)
Ictus	21	19	0.89 (0.48 - 1.65)
TVP	5	4	0.80 (0.22 – 2.99)
TEP	3	1	0.33 (0.04 - 3.21)
Cáncer de mama	26	24	0.90 (0.52 – 1.57)

* Estadísticamente significativo

En los análisis por subgrupos se observó una interacción significativa entre la THS y la edad para la variable compuesta por mortalidad o cáncer de mama: las mujeres menores de 50 años en tratamiento con THS tenían un riesgo 51% menor de muerte o cáncer de mama que aquellas en el grupo control (HR=0.49, 0.28-0.87, p=0.015) mientras que para las mayores de 50 años no se veían diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, el tiempo limitado del estudio es uno de sus puntos débiles ya que la aparición de cáncer de mama podría suceder más tardíamente y modificar los resultados del mismo. Los demás análisis por subgrupos, según edad y anterior histerectomía, no aportaron diferencias significativas en las variables que se estudiaron.

En el estudio que analizamos (realizado por la "Danish Osteoporosis Study Intervention") se concluía que la administración de la TSH en mujeres postmenopáusicas no se asociaba a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, de incidencia de tumores o de mortalidad respecto a la población control. En cambio, el estudio tuvo que ser suspendido en 2002, después de que la "Women's Health Initiative" publicara datos opuestos

en cuanto a esta conclusión. Esto se podría deber a una serie de motivos: distintos fármacos administrados, población muestral con una media de edad de 50 años en el actual estudio y de 60 en el WHI y tiempo medio de tratamiento tras aparición de síntomas postmenopáusicos de 8.4 meses en el actual estudio y 10 años en el WHI.

No obstante, los resultados del estudio de la "Danish Osteoporosis Study Intervention" no tienen una buena validez externa, ya que por ser una muestra con mujeres sanas no podemos hacer una inferencia de los resultados a la población diana, cuyas características se asemejarían más a las de las mujeres incluidas en el estudio WHI. Serían necesarios más estudios que evaluaran la introducción de la THS en una muestra menos restrictiva de mujeres recientemente postmenopáusicas.

Denis ZAFRA TORRES
Álvaro DE LA FUENTE VISEDO
Raquel GONZÁLEZ RUBIO
Estudiantes de 6º de Medicina H.U. La Princesa
Universidad Autónoma de Madrid

Medicina Basada en la Evidencia de los AINE y COXIB.

Clara C. Faura Giner* y Pilar D'Ocon Navaza

En el tratamiento del dolor, aunque con muchas lagunas terapéuticas, en los últimos años se han conseguido avances importantes en la consecución de evidencias en las que basar las prácticas clínicas. Entre los analgésicos, un grupo de fármacos importantes son los denominados antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB). Hay que tener en cuenta que son fármacos muy utilizados y con alta incidencia de reacciones adversas, por lo que es preciso conocer la evidencia sobre su eficacia y seguridad para poder utilizarlos correctamente.

Introducción

En los últimos años es cada vez más necesario utilizar de forma correcta la información disponible con el fin de obtener evidencias claras que faciliten la elección de las mejores opciones para la salud (1). Una propuesta para conseguir unos cuidados médicos basados en el conocimiento científico y en prácticas clínicas validadas, es la de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) que ha sido definida como "el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales" (2). La práctica de la MBE en el tratamiento del dolor proporciona herramientas nuevas y válidas para evaluar la calidad y la utilidad de la información, lo que a su vez permitirá tomar decisiones más adecuadas y basadas en la efectividad, el riesgo y el coste. Con la revisión crítica de la literatura científica durante los últimos años se han conseguido avances importantes en

la consecución de evidencias en las que basar las prácticas clínicas para el tratamiento del dolor (3), aunque, desgraciadamente, todavía con muchas lagunas terapéuticas.

Dentro de este campo, un grupo de fármacos muy importante por su extenso uso, son los denominados analgésicos no opioides, y dentro de ellos: los Antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB) ambos objeto de la presente revisión

Los Antiinflamatorios no esteroideos comprenden un grupo heterogéneo de compuestos con eficacia analgésica moderada que en muchos casos se limita por sus efectos secundarios. Presentan entre ellos diferencias en cuanto a la eficacia relativa, y en cuanto al tipo, frecuencia y gravedad de los efectos secundarios, encontrándose las mayores diferencias entre los AINE y los COXIB, por su diferente mecanismo de acción.

Profra. C. C. Faura Giner, MD, PhD
Instituto de Neurociencias,
Universidad Miguel
Hernández-CSIC, Alicante
Avda. Ramón y Cajal,
s.n., San Juan de Alicante,
Alicante
Teléfono: +34 965 919489
Fax: +34 965 919561
e-mail: faura@umh.es

Profra. P. D'Ocon Navaza, PhD
Facultad de Farmacia
Universidad de Valencia
Campus de Burjassot
Avda. Vicente A. Estellés, s.n.,
Burjassot, Valencia
Teléfono: +34 963544828
e-mail: M.Pilar.Docon@uv.es

(*) Autor para correspondencia.

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^a
Carmen Iglesias, Osmá.
Coordinado por: Dra. Clara
C. Faura.

Con algunos de los AINES y COXIB hay que considerar la celeridad con la que de forma masiva se incorporaron a la práctica clínica tras su comercialización, incluso con datos no totalmente concluyentes.

Parece haber diferencias en la toxicidad gastrointestinal de los AINE clásicos, siendo ibuprofeno de riesgo bajo, diclofenaco y naproxeno de riesgo medio y piroxicam, ketoprofeno y ketorolaco de riesgo alto.

Los llamados AINE clásicos, inhiben las dos isoformas de la ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2 mientras que los COX-IB, producen una inhibición mayoritaria sobre la COX-2, y fueron desarrollados y comercializados con el fin de mantener los efectos analgésicos y antiinflamatorios a la vez que la actividad gastroprotectora de la COX-1, lo que sería una gran ventaja porque evitaría los efectos adversos gastrointestinales de los AINE, aunque se desconocía si podrían aparecer otros. En este sentido, la selectividad de los COX-IB sobre la isoenzima COX-2 (inducible) hacía esperable una reducción en los efectos adversos graves de los AINE a nivel gastrointestinal, aunque este aspecto sigue siendo controvertido (4,5).

Conviene recordar que la COX-1 es constitutiva y se expresa en casi todo el organismo siendo responsable de las funciones fisiológicas de las PGs, como por ejemplo el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La COX-2 es inducible, se expresa fundamentalmente en respuesta a estímulos inflamatorios y es responsable de la producción de las PGs que participan en la inflamación. Por tanto, la acción antiinflamatoria de los AINEs dependería fundamentalmente de la inhibición de la COX-2, mientras que sus efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal estarían en relación con la inhibición de la COX-1. Según este planteamiento, los fármacos que inhiben selectivamente la COX-2 podrían conseguir la misma eficacia antiinflamatoria que los AINE clásicos sin los efectos secundarios derivados de inhibir la COX-1. Sin embargo, es importante señalar que la mayor seguridad gastrointestinal de los COXIBs no significa necesariamente que estén libres de todo riesgo y de hecho, las evidencias

indican que Celecoxib presenta un menor riesgo de efectos gastrointestinales graves en tratamientos cortos (6 meses) pero esta ventaja desaparece tras tratamientos prolongados (12 meses) (6). Además, la COX-2 desempeña un papel homeostático importante en diversos órganos como el riñón, por lo que los inhibidores selectivos de esta enzima presentan otros efectos secundarios típicos de los AINE clásicos, como alteraciones de la función renal y del metabolismo hidroelectrolítico. A diferencia de los AINE tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX-2 no inhiben la agregación plaquetaria lo que puede suponer un riesgo en determinados pacientes con riesgo cardiovascular.

Es importante tener en cuenta que estos fármacos son ampliamente utilizados en distintos síndromes dolorosos muy frecuentes y que su uso conlleva también una elevada incidencia de reacciones adversas graves, en ocasiones con resultados fatales (7). En el caso de los COXIB y algunos AINE hay que considerar así mismo, la celeridad con la que de forma masiva se incorporaron o incorporan a la práctica clínica tras su comercialización, incluso con datos no totalmente concluyentes. Y por otro lado, hay también que considerar que la investigación clínica en éste área no es sencilla, y además habrían podido producirse sesgos en algunos resultados publicados que han podido favorecer inicialmente a ciertos compuestos sin que, entre otros, no se pusieran de manifiesto ciertos efectos secundarios que pueden aparecer tras tratamientos largos (4, 8).

Para valorar las indicaciones de los antiinflamatorios no esteroideos, debería ser posible conocer: si existen diferencias clínicas en eficacia y seguridad entre ellos, cuál o cuales tienen la mejor relación

La ventaja inicial de los COXIB, en la reducción del riesgo gastrointestinal, puede desaparecer en tratamientos prolongados siendo por tanto tiempo-dependiente.

beneficio-riesgo, qué aproximaciones terapéuticas podrían reducir los efectos adversos, así como, disponer de guías válidas de tratamiento. Para valorar estos aspectos, primero debemos considerar la problemática asociada a los AINE. En primer lugar la problemática social por la necesidad real de AINE con mejores perfiles dada su elevada utilización crónica que conlleva efectos adversos graves y con frecuencia fatales. A nivel de investigación con estos compuestos la situación no es fácil. A menudo los tratamientos son intermitentes por las oscilaciones de la enfermedad, los datos que se obtienen pueden provenir de diferentes enfermedades o síndromes dolorosos, el seguimiento de los pacientes a menudo es difícil, se está valorando un síntoma subjetivo, y también hay que considerar que en el desarrollo de la investigación pueden aparecer efectos adversos no esperables, y por lo tanto no buscados y no contemplados en el protocolo de investigación. En la fase de desarrollo de un producto, la industria realiza una inversión económica importantísima, inversión que ha de recuperar con la comercialización del producto. Pero esto no justifica que se realicen EC de baja calidad o incluso con sesgos, como ocurrió con el estudio CLASS (6), ni tampoco que se promocionen de forma excesiva productos con información insuficiente lo que, a nivel clínico, lleva a una prescripción masiva y generalizada de los nuevos productos, como ocurrió con los COXIB. Con referencia a este ejemplo, comentar que en el año 2001 tras una alerta de la Agencia Española del Medicamento, disminuyó un 40% la prescripción de COXIB, y que tras la obligación de visado se redujo un 70%, ante esto, cabe preguntarse ¿se estaban utilizando estos productos sin indicación?

o bien ¿se prescribe de forma diferente según las barreras burocráticas?. Por ello, es imprescindible considerar los riesgos clínicos con fármacos poco conocidos y desde luego el gasto farmacéutico.

Teniendo en cuenta estos aspectos y limitaciones vamos a revisar las evidencias sobre eficacia analgésica y efectos adversos para con ello llegar a una posible recomendación de uso.

Evidencias de eficacia de AINE clásicos y COXIB

En cuanto a la eficacia analgésica de los AINE, la evidencia es aplastante cuando se compara frente a placebo, fundamentalmente en dolor agudo y algo menos en crónico, pero el dilema es conocer cuál es el mejor, ya que en ocasiones hay pocas diferencias entre ellos. La Oxford League Table nos da la eficacia relativa de diferentes compuestos frente a placebo, los califica en función de su NNT, es decir el nº necesario de pacientes a tratar para conseguir el 50% de alivio en un periodo de 4-6 horas en 1 paciente frente a placebo (3). En la Tabla 1 se especifica el nº de pacientes estudiados, la NNT de cada intervención y sus intervalos de confianza. Los datos de esta tabla han sido recogidos por el grupo de la Unidad de tratamiento del dolor de la Univesidad de Oxford durante varios años, extrayendo datos de EC doble ciego, aleatorizados y de alta calidad, con dosis únicas de analgésicos en dolor severo-moderado tras cirugía dental, ortopédico, ginecológico y general. La Tabla 1 es una parte de la Oxford League Table en la que se muestran las intervenciones más eficaces. Como puede verse los AINE clásicos y COXIB son efectivos en dosis únicas habituales e incluso mejores que morfina (im), con NNT entre 1,5-3. El paracetamol,

que usado sólo es poco eficaz (NNT 3,5-3,8, según las dosis), al combinarlo con codeína u oxicodona mejora su eficacia NNT de 2.2 y 2.6, respectivamente.

La Oxford Leage Table ha sido una referencia y seguirá siéndolo por su solidez,

pero hay que considerar también sus limitaciones. Algunas comparaciones incluyen distintos tipos de dolor, por lo que puede haber variaciones en la eficacia en función del tipo de dolor considerado. Además, esta eficacia se refiere siempre a dolor agudo, en dosis única y por un periodo

Tabla 1.- "The Oxford Leage Table", 2007 (adaptada)

Dosis analgésica (mg)	Nº de pacientes	Porcentaje con al menos un 50% de alivio	NNT	Intervalo de confianza
Etoricoxib 180/240	248	77	1.5	1.3-1.7
Etoricoxib 120	500	70	1.6	1.5-1.8
Celecoxib 400	298	52	2.1	1.8-2.5
Diclofenac 100	545	69	1.8	1.6-2.1
Rofecoxib 50*	675	54	2.3	2.0-2.6
Lumiracoxib 400**	370	48	2.7	2.2-3.5
Paracetamol 1000 + Codeína 60	197	57	2.2	1.7-2.9
Paracetamol 650 + Oxicodona IR 10	315	66	2.6	2.0-3.5
Diclofenaco 50	1296	57	2.7	2.4-3.1
Diclofenaco 25	502	53	2.6	2.2-3.3
Ketorolaco 10	790	50	2.6	2.3-3.1
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1-3.8
Ibuprofeno 400	5456	55	2.5	2.4-2.7
Ibuprofeno 200	3248	48	2.7	2.5-2.9
Naproxeno 500/550	784	52	2.7	2.3-3.3
Naproxeno 400/440	197	51	2.7	2.1-4.0
AAS 1200	279	61	2.4	1.9-3.2
Petidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3-3.9
Tramadol 150	561	48	2.9	2.4-3.6
Morfina 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6-3.6

*Retirado por sus efectos adversos a nivel cardiovascular
 **No comercializado en España

limitado de 4-6 horas, por lo que fármacos que se eliminen rápidamente estarán infravalorados, y eso puede ocurrir por ejemplo con la morfina i.m. Este protocolo no nos permite tampoco clarificar cuál es el mejor para controlar el dolor crónico, ya que habrá que considerar tanto la posible aparición de tolerancia como la relación de la eficacia con los efectos adversos a largo plazo.

Evidencias de efectos adversos por AINE y COXIB

Los efectos adversos de los AINE, por desgracia son importantes, afectando a la función renal y hepática, a la agregación plaquetaria, y a nivel gastrointestinal y cardiovascular.

Como hemos comentado, los efectos adversos gastrointestinales están relacionados con la inhibición de la isoforma COX-1, por lo que los COXIB que la inhiben poco o nada presentan menor riesgo de alteraciones gastrointestinales, al menos en tratamientos de 6 meses, aunque no existe

evidencia de que en tratamientos más prolongados esta ventaja se mantenga.

Con la administración crónica de AINE clásicos estos efectos aparecen con una frecuencia alta, pudiendo ser graves y fatales. Sin embargo, parece que la automedicación a corto plazo es segura. Algunos estudios epidemiológicos, con sus limitaciones, han sugerido que podrían existir diferencias entre los AINE clásicos en el riesgo de alteraciones gastrointestinales, teniendo en cuenta que es dosis dependiente. En la Tabla 2 se muestran los resultados de distintos estudios en cuanto al riesgo relativo de alteraciones GI de varios AINE clásicos comparándolo frente a Ibuprofeno, en los estudios de Henry y MacDonald (9, 10), o frente a no utilización, en el estudio de García Rodríguez (11). Con ello, parece que podría haber diferencias en cuanto al riesgo gastrointestinal, siendo ibuprofeno de riesgo bajo, diclofenaco y naproxeno de riesgo medio y piroxicam, ketoprofeno y ketorolaco de riesgo alto, remarcando que estos riesgos son dosis-dependiente (12).

Tabla 2.- Riesgo relativo (e intervalos de confianza) de alteraciones gastrointestinales por AINE clásicos (ref. 12).

Fármaco	Estudio casos-control (ref. 9)	Estudio de cohortes (ref.10)	Estudio casos-control (ref. 11)
No uso			1.0
Ibuprofeno	1.0	1.0	2.1 (0.6-7.1)
Fenoprofeno**	1.6 (1.0-2.5)	3.1 (0.7-13)	
AAS	1.6 (1.3-2.0)		
Diclofenaco	1.8 (1.4-2.3)	1.4 (0.7-2.6)	2.7 (1.5-4.8)
Sulindac	2.1 (1.6-2.7)		
Diflunisal**	2.2 (1.2-4.1)		
Naproxeno	2.2 (1.7-2.9)	1.4 (0.9-2.5)	4.3 (1.6-11.2)
Indometacina	2.4 (1.9-3.1)	1.3 (0.7-2.3)	5.4 (1.6-18.9)
Tolmetina**	3.0 (1.8-4.9)		
Piroxicam	3.8 (2.7-5.2)	2.8 (1.8-4.4)	9.5 (6.5-13.8)
Ketoprofeno	4.2 (2.7-6.4)	1.3 (0.7-2.6)	3.2 (0.9-11.9)
Azopropazona**	9.2 (2.0-21)	4.1 (2.5-6.7)	
Ketorolaco	24.7 (9.6-63.5)		

**No comercializado en España

Cuando se administra un COXIB junto con AAS 100m, no se observa reducción del riesgo gastrointestinal respecto a los AINE clásicos

El riesgo cardiovascular esta en relación con el índice de inhibición COX-2/COX-1, así rofecoxib presenta un índice alto para COX-2, etoricoxib similar, celecoxib mucho menor y ya muy bajos los AINE clásicos, ibuprofeno y naproxeno.

En cuanto a la comparación de las alteraciones gastrointestinales de tratamientos a largo plazo entre AINE clásicos y COXIB, son varios los Ensayos Clínicos que lo analizan pues éste era el objetivo del desarrollo y comercialización de los COXIB. En la Tabla 3 se muestra un resumen de algunos de estos estudios con los tratamientos utilizados, la duración del ensayo y la disminución del riesgo de lesiones gastrointestinales. El estudio VIGOR comparaba rofecoxib frente a naproxeno durante 9 meses y se comprobó que rofecoxib disminuía algo más del 50% el riesgo gastrointestinal (13). Poco después, un ensayo clínico diseñado para determinar la eficacia antineoplásica del rofecoxib puso en evidencia un incremento de eventos cardiovasculares graves, en el grupo de pacientes que recibían rofecoxib respecto a placebo (14), lo que condujo a su retirada. En estos momentos, se encuentran autorizados y comercializados en España únicamente tres COXIB, celecoxib, etoricoxib y parecoxib, siendo este último exclusivamente de uso hospitalario. La publicación del estudio CLASS, que tuvo muchos problemas metodológicos, comparaba celecoxib frente a diclofenac o naproxeno durante 6 meses, consiguiendo celecoxib una reducción del 50% de eventos gastrointestinales (6) pero solo en los pacientes que no estaban utilizando AAS como antiagregante. Posteriormente, un nuevo análisis de los datos de este estudio con toda la información que tenía la FDA e incluyendo los datos del periodo real de los estudios (13 meses de duración) desmintió esa supuesta ventaja (4). Estudios posteriores como el TARGET o el SUCCESS-I parecen sugerir que la ventaja existe pero que podría ser tiempo dependiente: en estudios cortos sería llamativa

pero con tratamientos de larga duración no lo sería tanto (15, 16). Además, la ventaja desaparece si los pacientes están recibiendo tratamiento antiagregante con AAS. No se dispone de más datos sobre seguridad gastrointestinal de los COXIB obtenidos en estudios a largo plazo.

Cuando analizamos la acción gastroléptica de AINE o COXIB, debemos tener en cuenta también los factores de riesgo para desarrollar alteraciones gastrointestinales, que han sido revisadas por Wolfe y son: la edad superior a 65 años, historia de úlcera péptica previa y la coadministración de corticoides, anticoagulantes o aspirina (7). En cualquier caso, siempre se deberían plantear estrategias para disminuir el riesgo, que podrían incluir el uso de:

- un analgésico no antiinflamatorio como paracetamol (valorando el riesgo de su toxicidad hepática),
- un AINE clásico del mejor perfil posible y a la menor dosis, y considerar la coadministración de protectores gástricos (12).
- un COXIB en periodos cortos, con la duda de qué podría pasar a largo plazo y siempre que los pacientes no estén utilizando AAS como antiagregante o exista riesgo cardiovascular.

Tabla 3.- Disminución del riesgo de alteraciones gastrointestinales en distintos ensayos clínicos que comparan COXIB frente a AINE clásicos.

Ensayo (ref.)	Tratamiento	Control	Duración	↓ Riesgo G
VIGOR, (13)	Rofecoxib* 500mg/día	Naproxeno 500mg/12h	9 meses	> 50%
CLASS, (6)	Celecoxib 400mg/día	Ibuprofeno 800mg/8h ó Diclofenaco 75mg/12h	6 meses	50%
CLASS, reanálisis (4)			13 meses	No existe
TARGET, (15)	Lumiracoxib** 400mg/día	Naproxeno 500mg/12h	13 meses	25-33%
SUCCESS-I, (16)	Celecoxib 100-200mg/día	Naproxeno 500mg/12h ó Diclofenaco 50mg/12h	3 meses	88%

*Retirado por sus efectos adversos a nivel cardiovascular

**No comercializado en España

En este sentido, la eficacia de los distintos protectores gástricos también ha sido valorada en diversos estudios, como vemos en la Tabla 4, pudiendo concluir que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) serían los de mejor perfil, el análogo de prostaglandinas, misoprostol,

presenta una buena eficacia pero suele ser mal tolerado, y el antihistamínico, ranitidina, disminuye la incidencia de dispepsia pero es menos eficaz que los IBP en la prevención de lesiones gástricas (17-20).

Tabla 4.- Resultado de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de distintos protectores gástricos en la prevención de lesiones gastrointestinales por AINE.

Fármaco	Dosis	Eficacia	Comentario	Estudio (ref.)
Omeprazol	20 mg/día	++		ASTRONAUT, (17)
Ranitidina	150 mg/día	+		ASTRONAUT, (17)
Misoprostol	400 mg/día	++	Efectos Adversos	OMNIUM, (18)
Misoprostol	800 mg/día	++	Efectos Adversos	Silverstein et al. (19)
Misoprostol	800 mg/día	+++	Efectos Adversos	Graham et al. (20)
Lansoprazol	15 mg/día	++		Graham et al. (20)
Lansoprazol	30 mg/día	++		Graham et al. (20)

*Retirado por sus efectos adversos a nivel cardiovascular

**No comercializado en España

En relación a los COXIB se ha sugerido que el efecto gastroprotector compite con la mayor incidencia de eventos cardiovasculares, estando relacionados estos últimos con el índice de inhibición COX-2/COX-1. La explicación propuesta para justificar el efecto cardiolesivo

ligado a la inhibición selectiva de la COX-2 se basa en un desequilibrio en el metabolismo del ácido araquidónico. Al inhibir la COX-2 no se sintetizarían las prostaglandinas responsables de la vasodilatación y antiagregación, y se incrementaría la síntesis de mediadores

vasoconstrictores y proagregantes, como el tromboxano A₂, y de sustancias que alteran el endotelio vascular, como el leucotrieno, aumentando así el riesgo de alteraciones cardiovasculares.

Así, tal como se observa en la Figura 1, rofecoxib que se retiró por sus efectos cardiolesivos, presenta un índice alto de selectividad para COX-2, similar a etoricoxib, mientras que el de celecoxib es menor. Este índice se invierte para los AINE clásicos, que muestran incluso una pequeña selectividad por la COX-1, como es el caso de ibuprofeno y naproxeno. Sin embargo, esta no es una situación general y se observa también que algún AINE clásico como el diclofenaco, manifiesta un cierto grado de

selectividad por la COX-2 (21).

Si bien es cierto que el riesgo cardiovascular es bajo con los AINE clásicos, el problema es la alta y, frecuentemente, prolongada utilización de estos compuestos. En este sentido, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, comité científico de la Agencia Europea del Medicamento, ha finalizado recientemente una revisión de los estudios que valoraban la seguridad cardiovascular de tres AINE clásicos: naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco, y se concluye que el de menor riesgo cardiovascular sería el naproxeno, seguido de ibuprofeno y diclofenaco (22) lo que coincide con su menor rango de selectividad por la COX-2.

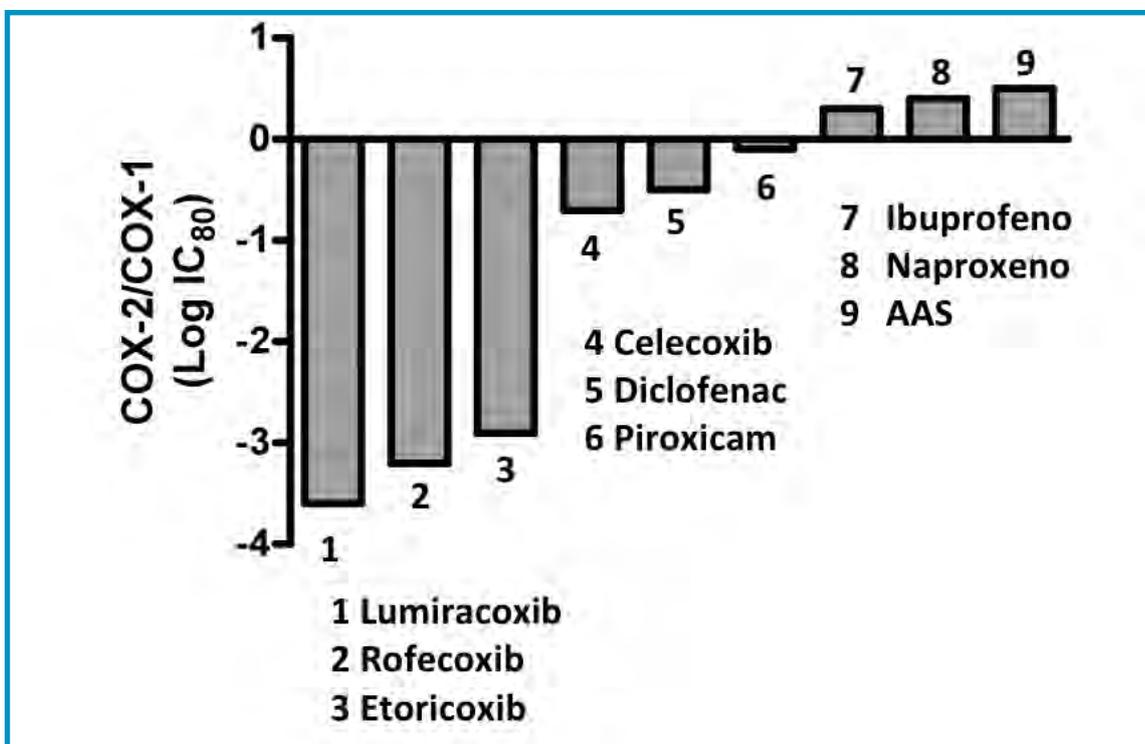


Figura 1. Inhibición relativa de AINES sobre las dos isoformas de la COX, expresada como el cociente del log [IC₈₀ COX-2/COX-1] (adaptada de Antman et al., ref. 21).

Recomendaciones de utilización

Con todas estas consideraciones algunos autores han propuesto unas recomendaciones para la utilización de AINEs y COXIBs basadas en las evidencias obtenidas. El comité de expertos de la FDA ha publicado unas, en las que asumiendo el riesgo cardiovascular de los AINE clásicos, no los recomienda en pacientes de riesgo (23). Parece más lógica y real la que propone Ong (12), con la duda de si deberían asociarse inhibidores de la bomba de protones a todos los pacientes que reciban AINE clásicos en tratamientos prolongados. Este autor propone, en caso de dolor leve o moderado, comenzar con Paracetamol hasta 4g/día. Si el dolor persiste, los AINE clásicos no están contraindicados, y no hay riesgo gastrointestinal, pasar a ibuprofeno 1.2g/día y de ahí a naproxeno 550mg/12h, y si es necesario a combinaciones con opioides o paracetamol. Si existe riesgo GI se asociaría un IBP y se seguiría el mismo protocolo. Si el paciente no tolera el IBP y no tiene riesgo CV, se pasaría a un COXIB. Si los AINE clásicos no están indicados, porque el paciente es alérgico, parece que pueden usarse los COXIB, aunque debe confirmarse en el paciente. Y si no están indicados por alteraciones renales, cardíacas etc. deberían usarse analgésicos alternativos como opioides o combinaciones.

A esta propuesta habría que añadir que, el uso de un COXIB puede implicar un menor riesgo gastrointestinal a corto plazo, pero esta ventaja se pierde en tratamientos prolongados, y, además, no hay ninguna evidencia de que un COXIB implique menos riesgo gastrointestinal que un AINE clásico mas gastroprotección por lo que el COXIB sólo sería de elección cuando el uso de los AINES clásicos esta

contraindicado y, en ese caso, será necesario controlar estrictamente el riesgo cardiovascular.

De todas formas, con estos compuestos hay que tener en cuenta su problemática que incluye aspectos sociales, clínicos, de investigación, y económicos. Debemos considerar también que la Medicina Basada en la Evidencia supone un avance importante sobre las fuentes previas de información, teniendo en cuenta sus puntos clave que son la calidad, credibilidad y utilidad, pero, no debemos olvidar que, en definitiva, la interpretación y aplicación de las evidencias precisa de "altas dosis" de sentido común y juicio clínico.

RESUMEN

Para valorar las indicaciones de los AINE, debería conocerse si existen diferencias en eficacia y seguridad entre ellos y cuales tienen la mejor relación beneficio-riesgo. En cuanto a la analgesia de los AINE, la evidencia es aplastante comparándolos frente a placebo, fundamentalmente en dolor agudo aunque menos en crónico, pero el dilema es conocer cuál es el mejor, ya que hay pocas diferencias entre ellos. Según la Oxford League Table, los AINE y COXIB son efectivos en dosis únicas habituales, pero no clarifica su utilidad en dolor crónico, ya que habrá que considerar la relación beneficio-riesgo a largo plazo. Respecto a la toxicidad gastrointestinal de los AINE, podría haber diferencias, siendo ibuprofeno de riesgo bajo, diclofenaco y naproxeno de medio y piroxicam, ketoprofeno y ketorolaco de alto. En la comparación frente a los COXIB, aunque inicialmente mostraban una reducción del riesgo gastrointestinal, estudios posteriores sugieren que podría

desaparecer en tratamientos prolongados (1 año o más). En relación al riesgo cardiovascular, está directamente relacionado con la selectividad por la COX-2 por lo que es alto para rofecoxib, menor para celecoxib y menor para los AINE, siendo el diclofenaco una excepción por ser un AINE con un perfil selectivo de COX-2. No hay da-

tos concluyentes sobre la toxicidad cardiovascular y gastrointestinal del etoricoxib y parecoxib en tratamientos prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

- Moore, R.A. Techniques of systematic review: qualitative versus quantitative. En: Tramér M.R. (ed). Evidence Based resources in Anaesthesia and Analgesia. London: BMJ Books, 2000: 67-84
- Anónimo. Evidence-based everything. En: Moore, A.; McQuay, H.; Gray, M. (eds). Bandolier nº 12. Oxford: Classic press, 1
- Anónimo. The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>.
- Juni, P.; Rutjes, A.W.; Dieppe, P.A. Are selective COX 2 inhibitors superior to tradicional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *British Medical Journal*, 2002;324:1287-8
- Laine, L.; Curtis, S.P.; Cryer, B.; Kaur, A.; Cannon, C.P. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007, 369:465-73
- Silverstein, F.E.; Faich, G.; Goldstein, J.L.; Simon, L.S.; Pincus, T.; Whelton, A.; Makuch, R.; Eisen, G.; Agrawal, N.M.; Stenson, W.F.; Burr, A.M.; Zhao, W.W.; Kent, J.D.; Lefkowitz, J.B.; Verburg, K.M.; Geis, G.S. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *Journal of American Medical Association*. 2000; 284:1247-1255.
- Wolfe, M.; Lichtenstein, S.; Singh, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidalantiinflammatory drugs. *New England Journal Medicine*, 1999; 340: 1888-99
- Mukherjee, D.; Nissen, S.E.; Topol, E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Journal of American Medical Association*. 2001;286: 954-9
- Henry, D.; Lim, L.L.; Garcia Rodriguez, L.A.; Perez Gutthann, S.; Carson, J.L.; Griffin, M.; Savage, R.; Logan, R.; Moride, Y.; Hawkey, C.; Hill, S.; Fries, J.T. Variability in risk og gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *British Medical Journal*. 1996;312: 1563-1566.
- MacDonald, T.M.; Morant, S.V.; Robinson, G.C.; Shield, M.J.; McGilchrist, M.M.; Murrau, F.E.; McDevitt, D.G. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *British Medical Journal*. 1997;315: 1333-1337.
- García Rodríguez, L.A.; Cattaruzzi, C.; Troncon, M.G.; Agostinis, L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158:33-39.
- Ong, C.K.S.; Lirk, P.; Tan, C.H.; Seymour, R.E. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Clinical Medicine and Research*. 2007;5:19-34.
- Bombardier, C.; Laine, L.; Reicin, A.; Shapiro, D.; Burgos-Vargas, R.; Davis, B.; Day, R.; Ferraz, M.B.; Hawkey, C.J.; Hochberg, M.C.; Kvien, T.K.; Schnitzer, T.J.; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *Vigor Study Group*. *New England Journal Medicine*. 2000;343:1520-1528.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines CA, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, and Baron JA for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- Schnitzer, T.J.; Burmester, G.R.; Mysler, E.; Hochberg, M.C.; Doherty, M.; Ehsam, E.; Gitton, X.; Krammer, G.; Mellein, B.; Matchaba, P.; Gimona, A.; Hawkey, C.J. TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-674.
- Singh, G.; Fort, J.G.; Goldstein, J.L.; Levy, R.A.; Hanrahan, P.S.; Bello, A.E.; Andrade-Ortega, L.; Wallemark, C.; Agrawal, N.M.; Eisen, G.M.; Stenson, W.F.; Triadafilopoulos, G.; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *American Journal of Medicine*. 2006;119:255-266.
- Yeomans, N.D.; Tulassay, Z.; Juhasz, L.; Racz, I.; Howard, J.M.; van Rensburg, C.J.; Swannell, A.J.; Hawkey, C.J. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Supression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *New England Journal Medicine*. 1998;338:719-726.
- Hawkey, C.J.; Karrasch, J.A.; Szczepanski, L.; Walker, D.G.; Barkun, A.; Swannell, A.J.; Yeomans, N.D. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Mispprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group*. *New England Journal Medicine*. 1998;338:727-734.
- Silverstein, F.E.; Graham, D.Y.; Senior, J.R.; Davies, H.W.; Struthers, B.J.; Bittman, R.M.; Geis, G.S. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123:241-249.
- Graham, D.Y.; Agrawal, N.M.; Campbell, D.R.; Haber, M.M.; Collis, C.; Lukasik, N.L.; Huang, B.; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazol. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:169-175.
- Antman E.M.; DeMets D. Loscalzo J.; Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005;112:759-770
- Anónimo. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. *Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana*. 2012; 80(III): 4-5.
- Young, D. FDA labours over NSAID decisions: panel suggests COX-2 inhibitors stay available. *American Journal of Health System Pharmacy*. 2005;62:668-672.

A propósito de los elixires mágicos de la eterna juventud, los pecados capitales y las sirtuinas

Dr. Juan Fernando Padín Nogueira.

El profesor Maurice Gueniot (Presidente de la Academia Médica de París) fue un científico que creía en su trabajo, y vivió convencido de que la restricción calórica (RC) aumentaba la esperanza de vida. En 1935, dando ejemplo por alejarse de este “vicio capital concupiscible”, murió a la edad de 102 años demostrando en sí mismo la hipótesis en la que creía. Ese mismo año de su muerte, McCay y colaboradores de la Universidad de Cornell publicaron el primer estudio científico en roedores, corroborando que la RC en un 40 % aumentaba la esperanza de vida (J Nutr. 1935; 10,63). Posteriormente, se replicaron estos trabajos en muchas especies animales incluido en monos, confirmándose la certeza de esta observación. Sin embargo, todavía no se ha demostrado en humanos, a pesar de que se han realizado múltiples ensayos clínicos.

Desde entonces, para dar una explicación de cómo la RC actúa, se han postulado más de 10 teorías, pero ninguna de ellas ha tenido éxito por caer en contradicción. Actualmente, la teoría más aceptada es la de la hormesis, en donde se propone que cuando se sufre estrés de baja intensidad el organismo establece una respuesta defensiva que ayuda a protegerse frente a estos factores inductores del envejecimiento. En relación con esto, Howitz y Sinclair descubrieron una proteína llamada sirtuina (SIRT) que estaba implicada en el aumento de la esperanza de vida en levaduras, lo que podría explicar los mecanismos moleculares de la RC. Centrados en su investigación, basaron su atención en la búsqueda de, por un lado, métodos de medida de la actividad de la SIRT, y por otro lado, de fármacos que pudiesen activar la SIRT.

Es lógico pensar que en una sociedad cada vez más devota de los pecados capitales, y por lo tanto sufridora de sus consecuencias, ejem-

plos sobran, sea poco probable que una persona de hábitos culinarios insanos acepte el sufrimiento de la RC en aras de la longevidad. En una sociedad así concebida, más lógico sería pensar tomar una pastilla que mimetice los efectos de la RC sin tener que hacer una dieta draconiana y pudiendo dar así rienda suelta a la gula, sobre todo cuando la pereza es otro “pecado capital irascible” cada vez más frecuente en nuestros días. En este contexto, Howitz y Sinclair podrían haber encontrado la molécula que nos librase al menos de parte de las consecuencias de nuestros pecados capitales. Basándose en un ensayo para la medida de la actividad de la SIRT1 fundaron la empresa Sirtris (Cambridge, Massachusset), que tras cuatro años de su fundación, la farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) la compró por 720 millones de dólares. Basándose en este ensayo demostraron que el resveratrol actúa como un potente activador de la SIRT1, y por lo tanto, se erigió a esta molécula como el santo remedio. Sirtris basó su estrategia en la búsqueda de activadores de la SIRT1. El gran debate en la comunidad científica con enormes implicaciones, debido a la enorme actividad investigadora en el campo de la SIRT, surgió de las recientes dudas de la validez de este único ensayo basado en la fluorescencia para la medida de la actividad de la SIRT. Las dudas aparecieron porque varios grupos de investigación han demostrado que el resveratrol presenta actividad dependiente de la sonda fluorescente, pero no cuando la sonda no está presente en la SIRT1, y por lo tanto, esta actividad es artefactual. El debate se encendió más aun cuando un equipo de investigación de Pfizer (Groton, Connecticut) publicó un artículo demostrando que los nuevos compuestos sintetizados por Sirtris no activan a la SIRT1 si no está la sonda presente. Y no sólo eso, demostraron que dosis altas de estos compuestos producían además la muerte en ratones (Pacholec et al. J Biol Chem. 2010;

Dr. Juan Fernando Padín Nogueira.

Profesor Titular Interino del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid y miembro del Instituto Teófilo Hernando de I + D del Medicamento.

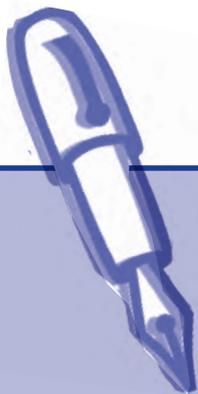
Coordinado por

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.

285,8340-8351). Algunos de estos fármacos están en fase clínica I y II, y la comunidad científica espera con cautela los resultados. Quizá la esperanza sea que aunque se haya caído la fase preclínica y se ponga en duda el mecanismo, muestren eficacia y seguridad.

En espera de una respuesta a esta polémica, que sin duda el tiempo nos la dará, sabremos si todo ha sido un mal entendido, o por el contrario, se debe a la envidia de unos, o a la avaricia, vanagloria, etc. de los otros. Lo real-

mente cierto, y que no se pone en duda, es que el resveratrol presenta efectos beneficiosos sobre la esperanza de vida. La duda está en que estos efectos sean debidos a la acción sobre la SIRT1. Mientras nos dan respuesta, esperamos tomando nuestro vaso de vino tinto a diario. El resveratrol administrado en esta forma galénica es un acto de Fe, que hay que llevar en práctica toda nuestra vida, como hizo el profesor Maurice Gueniot con sus hipótesis. Esperaremos los resultados fieles en nuestra creencia y convicción.



Para ser grande, sé entero.

Para ser grande, sé entero: nada tuyo exagera o excluye.

Sé todo en cada cosa. Pon cuanto eres en lo mínimo que hagas.

Así en cada lago la luna toda brilla, porque alta vive.

Fernando Pessoa

TRAS CINCO AÑOS, APARECE UN NUEVO FÁRMACO PARA LA ARTRITIS POLIARTICULAR JUVENIL IDIOPÁTICA

La FDA (agencia americana que controla los alimentos y medicamentos) ha aprobado ACTEMRA® (tocilizumab) como tratamiento, único o en combinación con metotrexato, para la artritis poliarticular juvenil idiopática (cuyo acrónimo inglés es PJIA), una rara enfermedad autoinmune, que afecta a 100 niños de cada 100.000. La PJIA se presenta como una inflamación de cinco o más articulaciones durante, al menos, los seis primeros meses de la enfermedad; suele presentarse en las pequeñas articulaciones de las manos o los pies, pero no se descarta la afectación de otras articulaciones mayores e incluso órganos como los ojos, los pulmones o la piel.

El Tocilizumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado del receptor de la interleucina 6 (IL-6), que actúa como antagonista del mismo. Como se ve en la figura, se une a los receptores de la IL-6 solubles o de membrana, impidiendo la señalización proinflamatoria mediada por esta interleucina.

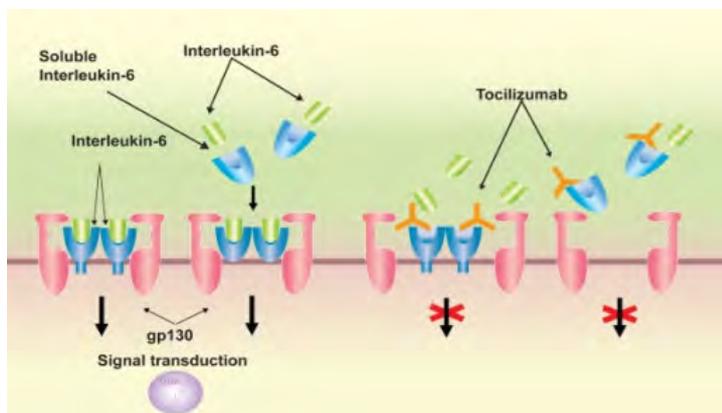


Fig. 1.- Mecanismo de acción de Tocilizumab. Modificado de: Okuda, 2008. *Biologics*, 2 (1): 75-82.

La inhibición del sistema inmunológico mediada por Tocilizumab conlleva un mayor riesgo de padecer infecciones o cáncer, que pueden llevar a la muerte, lo cual debe tenerse siempre presente a lo largo del tratamiento. Tales infecciones pueden tener origen bacteriano, vírico o fúngico y suelen ser del árbol respiratorio superior, pero no se descarta la dispersión de la infección a lo largo del cuerpo y el padecimiento de tuberculosis. Como efectos adversos, también se pueden citar la aparición de úlceras en el tracto digestivo,

disminución de leucocitos y plaquetas o alteración de la función hepática. Por último, es conveniente resaltar que este fármaco puede ser teratogénico. Debido a la gravedad de las complicaciones que pueden aparecer, es preciso que el paciente realice chequeos médicos a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento y después, cada seis meses.

A pesar de todos los inconvenientes que se pueden presentar, incluso de las muertes, el ensayo clínico de fase III CHERISH ofreció unos datos prometedores, pues el 83 % de los pacientes tratados con Tocilizumab mostró una clara mejoría de la enfermedad, mientras que ésta fue del 91 % al ser administrado en combinación con metotrexato.

Genentech (un miembro del grupo Roche) ha conseguido con el desarrollo de Tocilizumab una nueva estrategia terapéutica esperanzadora para los niños y padres de los niños afectados con esta rara patología.

Ana José Moreno Ortega
Instituto Teófilo Hernando

APROBADOS DOS NUEVOS FÁRMACOS PARA EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer cuya edad se encuentra entre los 20 y 59 años, superando al cáncer de pulmón. Los índices de mortalidad del cáncer de mama disminuyeron de 1992 a 1996 significativamente, probablemente debido a los mejores diagnósticos y a las mejoras en los tratamientos. Sin embargo, en España se diagnostican 15.000 nuevos casos por año y actualmente se manejan cifras que indican que una de cada 16-18 españolas tendrá un cáncer de mama. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) estima que cada año se diagnostican unos 190.000 nuevos casos de cáncer invasivo de mama en Estados Unidos. La supervivencia relativa de cinco años para mujeres estadounidenses con cáncer mamario localizado es en la actualidad del 97%.

De acuerdo con el área de donde surja este crecimiento anormal, tendremos dos tipos principales de cáncer de mama:

El carcinoma ductal, denominado así debido a que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama (glándula mamaria) hasta al pezón. La mayoría de los cánceres de mama son de este tipo.

El carcinoma lobulillar, llamado así por iniciarse en áreas de las mamas, llamadas lobulillos, que son las productoras de leche.

Muchos cánceres de mama son sensibles a las hormonas femeninas, los estrógenos, lo cual significa que, en presencia de estas sustancias, el tumor canceroso mamario crece. Este tipo de cáncer se denomina cáncer positivo para receptores de estrógenos o cáncer positivo para RE. También, se puede dar el caso de cánceres de mama que tienen una presencia de cantidades elevadas de HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) en la superficie de las células tumorales. Se habla entonces de «positividad para HER2», la cual se detecta en el 15-25% de las mujeres con cáncer de mama. El cáncer HER2-positivo es una forma particularmente agresiva de cáncer de mama.

En estas semanas, se ha conocido que, tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), han aprobado sendos fármacos para el tratamiento del cáncer de mama. En concreto, la EMA ha aprobado el medicamento de la farmacéutica Roche, PERJETA (pertuzumab) contra el cáncer de mama HER2-positivo metastásico no tratado previamente. PERJETA está autorizado en combinación con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel en pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante no operable que no hayan recibido previamente medicación anti-HER2 o quimioterapia contra su enfermedad metastásica.

La autorización europea llega tras el estudio de fase III CLEOPATRA, en el que se demostró que la combinación de PERJETA, Herceptin y quimioterapia proporcionaba una media de 6,1 meses más de vida sin empeoramiento (supervivencia sin progresión, SSP) y una reducción del 34% del riesgo de muerte (supervivencia global) en comparación con la combinación de Herceptin y quimioterapia. PERJETA está dirigido contra el receptor HER2; se cree que el mecanismo de actuación de PERJETA es complementario al de Herceptin, dado que uno y otro medicamentos están dirigidos contra regiones diferentes del receptor HER2. Herceptin, el primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo, ha mejorado la esperanza de vida de estas pacientes, la cual es ahora la misma que en el cáncer de mama HER2-negativo.

Por otra parte, la FDA, ha aprobado el medicamento de la farmacéutica Pfizer, Palbociclib. Este medicamento es un inhibidor selectivo de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. CDK 4 y 6 son dos quinasas estrechamente relacionadas que permiten la progresión de células tumorales durante la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Esta progresión es

necesaria para la replicación del ADN y la división celular. La inhibición de la CDK 4 y 6 ha demostrado ser beneficiosa para prevenir la desactivación de la proteína del retinoblastoma, una proteína supresora de tumores, e interferir en la progresión de células tumorales. En estudios preclínicos, el Palbociclib ha demostrado ser un inhibidor del crecimiento celular y un supresor de la replicación del ADN mediante la prevención de que las células entren en la fase S.

Las mujeres tratadas con la combinación de Palbociclib más letrozol lograron una mejoría estadísticamente significativa en la media de la supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con las mujeres que recibieron letrozol sólo (26,1 meses y 7,5 meses, respectivamente). Además del cáncer de mama, el Palbociclib está siendo evaluado en otros tipos de cáncer.

Francisco Javier Martínez Sanz
Instituto Teófilo Hernando

LIPTRUZET®: ¿INNOVACIÓN TERAPÉUTICA O COMERCIAL?

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países industrializados, tanto en hombres como en mujeres, y se espera un progresivo incremento de su incidencia durante las próximas décadas, debido principalmente a las previsiones de un marcado incremento en las tasas poblacionales de obesidad y diabetes. Varias medidas han demostrado su eficacia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, dentro de las cuales se incluirían la dieta, el ejercicio, el control de la presión arterial, la reducción del colesterol y la administración de antiagregantes.

De todas ellas, el descenso del colesterol mediante estatinas es una de las estrategias más eficaces en términos de reducción de eventos cardiovasculares. Esto reside en el mecanismo de acción dual de las estatinas. Por un lado, inhiben una enzima clave en la síntesis del colesterol (hidroximetil glutamil CoA reductasa) y, por otro lado, poseen efectos pleiotrópicos, mejorando la función endotelial, disminuyendo la placa de ateroma y reduciendo el estado inflamatorio a nivel sistémico.

En general, cuando la administración de estatinas no es suficiente para controlar los niveles de colesterol, se recomienda la asociación con un fármaco llamado ezetimiba, cuyo mecanismo de acción es diferente ya que actúa impidiendo la absorción intestinal del colesterol.

Dentro de este contexto, en mayo de este año la FDA ha aprobado la comercialización de LIPTRU-

ZET® (de la farmacéutica Merck /MSD), un fármaco en el que se asocian atorvastatina y ezetimiba. La aprobación de este “nuevo” fármaco ha disparado la polémica porque algunos autores acusan a la compañía farmacéutica de comercializar este fármaco sin que aporte una innovación real al arsenal terapéutico.

El Liptruzet® estaría indicado como coadyuvante a una dieta saludable para el tratamiento de hiperlipidemias primarias, mixtas e hipercolesterolemia homocigota familiar, gracias a su reducción en los niveles de colesterol total, LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, y al aumento del colesterol HDL. Está disponible en comprimidos, que contienen 10 mg de ezetimiba combinados con 10, 20, 40 u 80 mg de atorvastatina y se considera bioequivalente a la administración de ezetimiba y atorvastatina por separado. Como es de esperar, sus efectos adversos más frecuentes coinciden con los de la atorvastatina (elevación de transaminasas y dolor muscular).

Su mayor eficacia para disminuir los niveles de LDL colesterol en comparación con dosis mayores de atorvastatina en monoterapia ha sido ampliamente observada en numerosos ensayos clínicos. Sin embargo, Merck declara que no ha sido estudiado si el Liptruzet® posee un beneficio mayor sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular que el demostrado para la atorvastatina en monoterapia.

Existen numerosos ensayos clínicos para evaluar la eficacia comparativa de la terapia combinada de estatinas y ezetimiba frente a la monoterapia con estatinas a dosis elevadas. En su mayoría, los estudios fueron de corta duración e incluían variables subrogadas como criterios de evaluación de la eficacia. La controversia reside en que los resultados de los ensayos no mostraron ventajas -en términos de reducción de la mortalidad- de la terapia combinada frente a la monoterapia. Por tanto, basándonos en los datos actuales, son insuficientes las evidencias disponibles que apoyarían el uso de las terapias combinadas frente al uso de estatinas en monoterapia a dosis elevadas. Parecer ser que la clave no está en el cuánto reducimos el colesterol, sino en el cómo lo conseguimos. La farmacoterapéutica cardiovascular tiene como objetivo final prevenir los eventos cardiovasculares, no el simplemente reducir los niveles de colesterol.

Existe otro fármaco muy similar al Liptruzet®, el Vytorin®, que incluye la asociación de ezetimiba y simvastatina. En la actualidad está en curso el ensayo IMPROVE-IT, en el que se compara la eficacia de simvastatina/ezetimiba frente a simvastatina en monoterapia en relación a los resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria aguda. Este estudio arrojará luz a toda esta controversia, pero tendremos que esperar hasta finales del 2014 para ver los resultados.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando

LA FDA APRUEBA EL DARATUMAB COMO TERAPIA DE AVANCE FRENTE AL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer de médula ósea en el que existe una proliferación anómala de las células plasmáticas. De acuerdo con estimaciones de la Asociación Americana de Cáncer durante el año 2013, 22.350 nuevos casos de mieloma múltiple serán diagnosticados y causarán 10.750 muertes en Estados Unidos. En la actualidad no existe cura para esta patología y la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 40 %.

El pasado 1 mayo del 2013, la FDA (Food and Drug Administration) concedió la designación de terapia de avance al Daratumab para el tratamiento de esta enfermedad. Se aprueba la administración del Daratumab en aquellos pacientes de mieloma múltiple que hayan sido refractarios al tratamiento habitual con un inhibidor del proteasoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD). Daratumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la molécula CD38, expresada ampliamente en la superficie de las células cancerosas del mieloma múltiple. Este abordaje terapéutico fue descubierto por la compañía danesa Genmab A/S. En agosto de 2012 se concedió a Janssen la licencia exclusiva mundial para desarrollar y comercializar Daratumab.

La designación de terapia de avance está destinada a acelerar el desarrollo y el tiempo de revisión de un nuevo medicamento. Esta designación se aplica a potenciales fármacos efectivos frente a enfermedades graves existiendo evidencias clínicas previas de que el medicamento puede mostrar mejoras sustanciales en comparación con la terapia habitual.

En abril del 2013 la compañía Janssen recibía la designación de terapia de avance para un fármaco inhibidor de la tirosina quinasa (BTK) empleado para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia. Actualmente, en mayo de 2013, consigue también esta designación de terapia de avance para el Daratumab, suponiendo el segundo logro de la compañía Janssen en el desarrollo de terapias oncológicas en tan solo tres meses. El doctor Peter F. Lebowitz, jefe del área de Oncología Terapéutica de Janssen, afirmó sentirse muy honrado por este avance. “Nuestro equipo está a la espera de trabajar estrechamente con la FDA en el programa de desarrollo de este compuesto, con la esperanza de que marque una diferencia en las vidas de los pacientes con mieloma múltiple”.

Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando

LA SUPRESIÓN DE LA PROTEÍNA CD33 PUEDE FRE- NAR EL AVANCE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Un grupo de científicos financiado por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU ha descubierto una estrategia potencial para el desarrollo de tratamientos encaminados a la ralentización del progreso de la enfermedad de Alzheimer (EA). Esta táctica estaría basada en “desatascar” la eliminación de los desechos tóxicos que se acumulan en los cerebros de los pacientes, bloqueando para ello la actividad de una proteína denominada CD33. Los resultados han sido publicados el 23 de abril de 2013 en la revista *Neuron*.

El gen CD33 se conoce por codificar una pequeña proteína reguladora del sistema inmunitario, cuya función en el cerebro sigue siendo difícil de determinar, que se encuentra localizada en la superficie de la microglía. Ésta presenta un papel crucial en las labores de limpieza de la proteína amiloide- β , la cual está asociada al deterioro cognitivo y la pérdida de memoria que caracterizan a la EA. La variación en este gen se presentó como una de las cuatro principales causas de la EA tras el mayor análisis del genoma realizado en familias afectadas por la enfermedad, como comunicaron el Dr. Rudolph Tanzi y sus colaboradores del Hospital General de Massachusetts, el Instituto Nacional de Salud mental (NIMH) y la Universidad de Harvard en 2008. Para discernir cómo podría contribuir a la EA, los investigadores estudiaron la genética, la bioquímica y el tejido cerebral humano, así como realizaron experimentos con células y ratones.

“En estudios post mortem de tejido cerebral de personas con EA de aparición tardía hemos observado que cuanto más proteína CD33 hay en la superficie de las células de la glía menor es su eficacia a la hora de eliminar los desechos tóxicos y, por tanto, mayor es también la cantidad de amiloide- β y el número de placas”, explica el Dr. Tanzi, quien también afirma que “los futuros medicamentos que impidan la actividad de la CD33 en el cerebro podrían ayudar a prevenir o tratar la enfermedad”.

“Estos resultados revelan un mecanismo potencial de gran importancia para proteger a las neuronas de la toxicidad y la inflamación perniciosas”, asegura el director del NIMH Thomas R. Insel. “Dada la creciente evidencia de solapamiento entre los diferentes trastornos del cerebro a nivel molecular, la comprensión de estos trabajos en la EA también puede ayudar a entender otros trastornos mentales”.

Los niveles cerebrales de amiloide- β y de placas también se encontraban notablemente reducidos en los modelos de ratón diseñados tanto para producir una menor expresión de la proteína como para carecer de ella. Las células de la microglía en estos animales eran

más eficaces en la eliminación de los restos celulares y los investigadores lo vincularon con los menores o nulos niveles de la CD33 en la superficie celular.

Las evidencias también sugieren que el gen CD33 funciona en la microglía asociado con otro gen implicado en la EA para regular la inflamación en el cerebro.

Los resultados de este estudio y los de otro recientemente realizado en ratas que replican muchas características de la enfermedad en los seres humanos añaden sustento a la teoría imperante de que la acumulación de placas de amiloide- β , característica de la patología de la EA, es citotóxica. Estos resultados llegan en un momento de efervescencia en el campo, estimulado por una reciente evidencia contradictoria que sugiere que estos supuestos culpables podrían en cambio desempeñar un papel protector.

Dado el aumento en la actividad del CD33 en la microglía alterando la eliminación de amiloide- β en la EA de aparición tardía, Tanzi y sus colegas se encuentran en la actualidad buscando compuestos que puedan cruzar la barrera hematoencefálica y bloquearlo.

Juan Alberto Arranz Tagarro
Instituto Teófilo Hernando

EL NICE APRUEBA ABATACEPT PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

Los pacientes con artritis reumatoide ahora pueden recibir Abatacept en ciertas circunstancias y siguiendo las instrucciones del NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Actualmente, alrededor de 400.000 personas sufren de artritis reumatoide (AR) en el Reino Unido, de las cuales un tercio, aproximadamente, se vio en la obligación de dejar de trabajar tras 2 años de la aparición de la enfermedad.

La artritis reumatoide es comúnmente tratada con fármacos modificadores anti-artritis reumatoide (FMAR), los cuales se utilizan para reducir la progresión de la enfermedad y la discapacidad a largo plazo.

Las recomendaciones originales del NICE no aconsejaban el uso de abatacept tras tratamiento con FMARs convencionales, ya que no era coste-efectivo comparándolo con tratamientos alternativos como adalimumab. Sin embargo, tras la introducción de un sistema de acceso de los pacientes que el fabricante de abatacept acordó con el Departamento de Salud, el NICE

realizó una rápida revisión de esta guía, y pasó a recomendar abatacept en determinadas circunstancias.

Por lo tanto, el NICE aprueba la utilización de abatacept con metotrexato como una opción para el tratamiento de AR sólo en el caso de que el paciente no haya respondido de forma adecuada a dos o más FMAR no-biológicos convencionales, como el metotrexato, y utilizándose de acuerdo con las recomendaciones para otros FMAR biológicos de la guía del NICE para la artritis reumatoide.

El NICE ya había recomendado anteriormente abatacept y otros fármacos como una opción para las personas con AR, en el caso de fracaso terapéutico de una terapia con uno o más inhibidores de TNF o en pacientes que no pudiesen recibir rituximab.

La profesora Carole Longson, Directora del Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de NICE, dijo: "Esta guía, la cual se obtuvo como resultado de la rápida revisión de TA234, recomienda que abatacept debe ser una opción de tratamiento en una etapa temprana de la enfermedad, en caso de que los fármacos convencionales hayan fracasado. "Ya hemos recomendado inhibidores de TNF como adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol y golimumab, así como tocilizumab, para algunas personas con artritis reumatoide en dicho estadio temprano de la enfermedad". Y agregó: "Se ampliará así la gama de tratamientos disponibles en el tratamiento de esta etapa de la enfermedad, ofreciendo abatacept en circunstancias clínicas específicas".

Izaskun Buendia
Instituto Teófilo Hernando

MODELOS IN VITRO 3D: ETAPA ESENCIAL EN LA I+D DE MEDICAMENTOS

El proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco sigue un procedimiento relativamente estandarizado independientemente de su potencial aplicabilidad o indicación terapéutica. Así, después de la identificación y la validación de la diana (lo que los anglosajones denominan "druggable target") se sintetizan una colección de compuestos que pasan a continuación por un cribado preclínico -conjunto de ensayos encaminados a identificar compuestos que muestren actividad/eficacia en la diana en cuestión-. La etapa preclínica incluye tanto ensayos en líneas celulares (ensayos in vitro) como estudios en modelos animales (ensayos in vivo). En ellos se realizan estudios de toxicidad y farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y

excreción) que resultan de vital importancia para determinar su seguridad y potencial utilidad en clínica. Por último, los compuestos candidatos ("hit compounds") que son seleccionados pasan a la fase de ensayo en humanos, en los que finalmente se tendrá que demostrar su seguridad y eficacia.

A medida que se avanza en este camino hacia el medicamento los costes aumentan; por ello, cuanto antes determinemos que un compuesto va a ser capaz de llegar a la clínica, nuestra inversión en I+D será más rentable. En otras palabras, debemos optimizar la etapa preclínica, idealmente en su fase in vitro, de manera que consigamos aumentar el porcentaje de compuestos que, tras los ensayos clínicos en humanos, lleguen a ser comercializados y se encuentren disponibles para el paciente. Hoy en día son muchos los compuestos que acaban su historia en etapas muy avanzadas de desarrollo (fases 2 y 3) y son estos prometedores compuestos los que acaban por llevar a la bancarrota a las empresas que patrocinan su I+D.

Los ensayos in vitro deben suministrar información biomédica fiable y relevante fisiológicamente; por ello, resulta esencial que un cultivo celular se parezca lo más posible morfológica, fenotípica y fisiológicamente a un tejido in vivo, para que su respuesta a un compuesto en estudio sea también lo más similar posible. Clásicamente, los cultivos celulares se han llevado a cabo en soportes bidimensionales (2D) en los que se pierde información en cuanto a organización y señalización entre las células y entre las células y la matriz extracelular. Estas limitaciones, que conllevan la pérdida de información fisiológica, podrían solventarse con el uso de matrices extracelulares y/o andamiajes celulares ("scaffolds", con componentes naturales y/o sintéticos formando estructuras concretas como fibras alineadas o hidrogeles) que permitan a las células en estudio interactuar con su ambiente de la misma forma que lo harían en su nicho biológico. De hecho, la presencia de los componentes de la matriz extracelular (colágenos, lamininas, proteoglicanos, factores de crecimiento, moléculas de señalización...) influye en la transducción celular de las señales, es decir, va a determinar la respuesta celular ante un estímulo ya que es necesaria para procesos tan vitales como son la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte.

Por lo tanto, los resultados que obtengamos con estos sistemas de cultivo tridimensionales (3D) serán más fielmente predictivos de lo que podemos esperar cuando estudiemos el comportamiento del fármaco en modelos animales y, finalmente, en el propio paciente. Además, el propio sistema 3D podría actuar como sistema de liberación controlada de un compuesto en estudio, permitiendo ensayar el efecto de la liberación progresiva de dicho compuesto en el cultivo celular. Sin embargo, es importante señalar que el uso de sistemas 3D no es la panacea ya que presenta ciertas li-

mitaciones que tendrán que ser solventadas mediante continua investigación. Una de ellas es la variabilidad intrínseca de los extractos a partir de los que se desarrollan (normalmente provenientes de fuentes animales) dependiendo del lote de producción; otra, el uso de distintas formulaciones atendiendo al tipo celular y a su microambiente fisiológico (no es lo mismo una matriz extracelular de tipo neural que una de tipo conectivo).

Para más información; este tema ha sido revisado recientemente en:

Breslin, S. and L. O'Driscoll (2013). "Three-dimensional cell culture: the missing link in drug discovery." *Drug Discov Today* 18(5-6): 240-9.

Por Patricia García-Parra
y Marcos Maroto

INNOVADORA SEMI-SÍNTESIS DE LA ARTEMISININA: UN PASO MÁS CERCA DEL TRATAMIENTO Y ERRADICACIÓN DE LA MALARIA EN EL MUNDO

Según la OMS, cada minuto fallece en África un niño. A pesar de ser una patología prevenible y curable, en el año 2010 hubo más de 200 millones de casos de malaria en el mundo y el tratamiento aún no es accesible para todos los afectados por dicha patología. Clásicamente, el tratamiento antimalárico se basa en derivados de quinina, pero se han desarrollado numerosas resistencias a esta familia. Por ello, es imprescindible buscar nuevos fármacos con los que combatir a esta parasitosis.

En 1972, el científico chino Te Youyou descubrió la artemisinina en las hojas de *Artemisia annua*, una hierba descrita en la medicina tradicional china. La artemisinina, también conocida como qinghaosu, y sus derivados, son la familia de fármacos que poseen la acción más rápida y potente de todos los medicamentos conocidos contra la malaria producida por *P. falciparum*. Químicamente, la artemisinina es una lactona sesquiterpénica que contiene un inusual puente peróxido, el cual se cree que es el responsable de su mecanismo de acción, la alteración de la homeostasia redox de los parásitos en la fase eritrocítica.

El principal inconveniente de los derivados de artemisinina es su corta vida media, por lo que resulta imprescindible completar un tratamiento de 7 días consecutivos para evitar la aparición de resistencias. Sin embargo, esta pauta es difícil de cumplir en los pacientes de países en desarrollo, y es por esto que los derivados de artemisinina sólo deben ser administrados en combinación con otros antimaláricos, dando las llamadas Terapias de Combinación de Artemisinina (ACTs). La primera ACT comercializada fue Coartem (artemeter y

lumefantrina, Novartis) a finales de los 90. En abril de 2002, la OMS recomendó las ACTs como primera línea de tratamiento para la malaria causada por *P. falciparum* en todo el mundo. Además, cada vez se usa más para *P. vivax*.

Gracias a la intervención de la OMS, las grandes farmacéuticas proveen estos fármacos a precio de coste. Pero aún así, son mucho más caros que otros antimaláricos. El problema radica en la obtención de la artemisinina, que depende de los cultivos de *Artemisia annua*, principalmente en China y Vietnam. El suministro es estacional e inestable y esto ha llevado a importantes fluctuaciones en el precio de la artemisinina (entre \$120 y \$1200 por kilogramo entre 2005 y 2008), lo que compromete el acceso a ACTs a millones de personas.

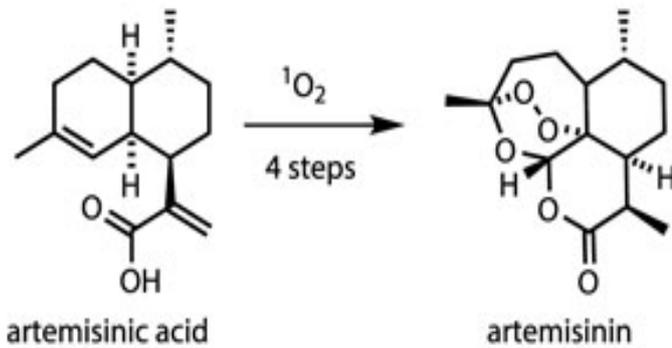
Son numerosas las estrategias planteadas para intentar solucionar este problema. Una síntesis química completa es posible, pero con un altísimo coste. Afortunadamente, desde abril de este año se ha encontrado una fuente no estacional, de alta calidad, económica y estable para el suministro de la artemisinina: una producción semi-sintética. Esto se ha conseguido gracias a una colaboración entre la OMS, la Universidad de California, Amyris Biotechnologies y Sanofi-Aventis, reuniendo así a la academia, una pequeña empresa y una gran empresa farmacéutica.

El Dr. Jay Keasling y sus colaboradores de la Universidad de California en Berkeley, son los responsables de la tecnología pionera para producir un precursor de la artemisinina (el ácido artemisínico) a partir de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Cinco enzimas fueron identificadas como claves para la síntesis del ácido artemisínico en la planta: CYP71AV1, CPR1, CYB5, ADH1 y ALDH1. La levadura fue modificada por ingeniería genética para que expresase dichas enzimas y así conseguir la obtención de dicho precursor.

Amyris escaló el proceso de fermentación y desarrolló una semi-síntesis química sencilla y escalable para la conversión del ácido artemisínico en artemisinina, con un rendimiento del 40-45%. Ésta consta de 4 pasos: una hidrogenación catalítica y enantioselectiva para la obtención del ácido (R-11)-dihidroartemisínico, la esterificación del ácido carboxílico, una reacción tipo eno sobre el doble enlace C4-C5 con oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) para obtener el 3-hidroperóxido alílico y, por último, una fragmentación Hock catalizada por ácido con reordenamiento del anillo.

Sanofi-Aventis será quien fabrique y comercialice el fármaco a bajo coste. Mantiene el mismo proceso de fermentación, pero ha ido un paso más allá en la optimización de la semi-síntesis química. Con el método de Amyris, el $^1\text{O}_2$ se obtenía desde H_2O_2 concentrado en un proceso muy exotérmico y difícil de escalar.

Sanofi es capaz de obtener el $^1\text{O}_2$ mediante fotoquímica, lo cual es completamente novedoso, y consiguen alcanzar un rendimiento del 55%. El precio por kilogramo de artemisinina será de \$350-400, similar al de la artemisinina obtenida en cultivos.



Este nuevo método de obtención abre nuevas esperanzas para el tratamiento y erradicación de la malaria, ya que garantiza el suministro de la artemisinina y sus derivados, que son de los antimaláricos más potentes conocidos. Además, es de esperar que una mayor disponibilidad de la artemisinina lleve a una bajada de precios de las ACTs, y por tanto se facilitará el acceso a estos tratamientos de millones de personas.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando



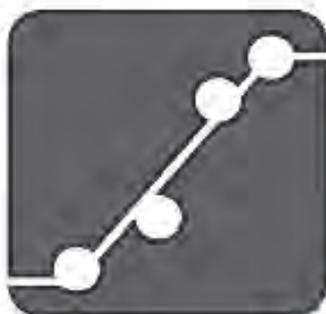
Extracto de Proverbios y cantares (XXIX)

*Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.*

Antonio Machado

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

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

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO **MIEMBRO**

Sociedad Española de Farmacología

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA	
DNI			

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**. Les saluda atentamente:

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

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

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



La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

Queridos socios,

Tenemos muy buenas noticias. Lo primero decir que la organización del XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, que se celebrará en San Pedro del Pinatar (Murcia) en Septiembre, ha tenido a bien considerar como una sesión más dentro del programa del congreso lo que en principio iba a ser el seminario **“Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor”**. Desde aquí queremos transmitir nuestro agradecimiento. Finalmente la sesión tendrá lugar a las 17 h del día 18 de Septiembre de 2013. Como podréis comprobar en la web del congreso, la sesión constará de 5 ponencias breves donde cada uno de los ponentes nos contará su experiencia profesional, describiéndonos su trayectoria, explicando cómo llegaron a su actual posición, contándonos tanto los pros como los contras de su actual trabajo, definiendo que cualidades son necesarias y sobre todo resaltando en qué les ha beneficiado tener un título de doctor para enfrentarse a su particular opción laboral. Contaremos con la presencia de jóvenes doctores que después de terminar la tesis, decidieron enfocar sus carreras hacia diferentes destinos: la responsable del departamento de asuntos internacionales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, una editora senior que trabaja para varias revistas dentro del grupo de publicaciones de Nature, una investigadora con experiencia en el mundo privado que actualmente trabaja para el grupo L’Oreal, un emprendedor que decidió montar su propia empresa biotecnológica y un joven investigador líder que volvió del exilio buscando la consolidación dentro del mundo académico.

En el próximo número de esta revista os describiremos más detalladamente la trayectoria de cada uno de los ponentes de la sesión. Esperamos que sus experiencias os

sirvan a todos para decidir qué camino tomar.

Todo este esfuerzo está siendo posible gracias al trabajo que estamos realizando desde la comisión de jóvenes investigadores de la Sociedad Española de Farmacología. Pero sobre todo, esta sesión nunca habría sido posible sin el inestimable apoyo de nuestros colaboradores. Desde estas líneas queremos agradecer enormemente el apoyo recibido por un lado de la propia Sociedad Española de Farmacología y por otro lado a la Fundación Ramón Areces, que desde el primer momento no dudó en apoyar esta iniciativa, demostrando un especial interés en que los jóvenes investigadores tengamos también nuestro espacio en el mundo científico en que vivimos y sin cuyo apoyo la sesión no hubiera sido posible.

La Fundación Ramón Areces es una institución privada y sin ánimo de lucro, pionera en nuestro país, orientada desde su creación al mecenazgo científico mediante el fomento de la investigación, la contribución a la generación de capital humano y la difusión del conocimiento en tres ámbitos concretos: Ciencias de la Vida y de la Materia, Ciencias Sociales y Humanidades. La fundación mantiene desde su creación un decidido apoyo a la Ciencia como motor de progreso y vía eficaz para tratar de resolver los retos de la sociedad actual, financiando proyectos de investigación y becas para la formación pre- y postdoctoral de jóvenes científicos. Gracias a estas ayudas, más de cien estudiantes, cada año, tienen la oportunidad de completar su formación académica de postgrado en universidades y

**FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES**

<http://www.fundacionareces.es>

centros de investigación de todo el mundo.

Además de su propia actividad, la Fundación Ramón Areces desarrolla una decidida labor de cooperación institucional con numerosas organizaciones y centros comprometidos también con la Investigación y la Innovación.

El pasado mes de Abril la Fundación Ramón Areces decidió que los Jóvenes Investigadores en Farmacología también teníamos un hueco dentro de sus objetivos y tuvo a bien patrocinar la sesión que esperamos sea del agrado de todos. Creemos firmemente que con esta sesión titulada **“Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor”** estamos contribuyendo a la formación de los jóvenes científicos, y ayudando a que muchos de ellos sean conscientes de las múltiples salidas laborales que tanto dentro como fuera de España existen para los jóvenes doctores, algo que hoy en día

puede ser más necesario que nunca. De nuevo, agradecemos a la Fundación Ramón Areces su gran apoyo.

El próximo número de la revista aparecerá en setiembre, cuando ya todos estaremos listos para asistir y participar en el XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, donde esperamos poder contaros algo más sobre los eventos sociales que los representantes de Murcia están preparando para esos días. Hasta entonces, no dudéis en contactar con nosotros si tenéis algo que comentar acerca del programa de la sesión.

Recibe un fuerte abrazo de parte de la comisión,

Eduardo Oliver, Miguel Perez-Aso, Nuria Rivas, Mónica Comalada, y Ana Cárdeno

Comisión de Jóvenes Investigadores

jovenessef@gmail.com

...los Jóvenes Investigadores opinan

EL CAMINO A LA EXCELENCIA INVESTIGADORA III: La etapa Postdoctoral fuera del mundo académico

No sé si alguno de vosotros ha visto un video que circula por la red de “Gollum Doctor”, pero si no lo habéis visto, de verdad, merece la pena. ¿Por qué? Muy fácil, porque ese trastorno bipolar por el que pasa Gollum es por el que pasamos muchos, por no decir todos, los que hacemos una tesis, pero más aún si tu dilema está en seguir adelante en el mundo académico o salirte de él.

Ninguna de las dos cosas va a ser fácil, pero en el mundo académico, alguien me conocerá, ¿no? Además están mis directores de tesis, sus amigos, mis compañeros, sé que es un mundo difícil, que lucharé, pasaré malos y buenos ratos, pero... Sé cómo es, sé dónde voy a encontrar más obstáculos, que dependeré de financiaciones, de becas, de postdoc en el extranjero, pero tengo un

camino más o menos guiado, pero... ¿y la empresa privada? Ahí, todo lo que tienes cuando acabas la tesis y sales de la facultad es, literalmente un abismo. Te ves en el filo de un acantilado, acabas de salir de una red en la que mejor o peor, pero estabas arropado, a un abismo en el que hay lucha, competitividad, objetivos, comisiones...

¡Esto no era lo que me habían contado! yo esperaba con mi currículum, mi tesis, mis cum laude, casi casi que me esperasen con una colchoneta de plumas, pero cuando vas a saltar a ese abismo, ves que como tú, y mejores que tú hay miles de doctores, con cartas de recomendación y con mil ideas en la cabeza dispuestos a saltar o no. Esa es la clave. No hay ningún problema en saltar, casi os diría que incluso sin paracaídas, pero lo importante es querer saltar y no tener miedo a ello. Una vez que saltas eso sí, con todas las consecuencias.

El postdoc fuera del mundo académico no es fácil, se consigue, pero demostrando.

NADIE, NINGUNA empresa ofrece un postdoc porque sí, primero demuestras, trabajas, consigues objetivos, y cuando ven que puedes ser un punto fuerte para ellos, te exprimirán, trabajarás más aún y en algún momento, sí, te darán la oportunidad de tener ese postdoc. No voy a mentiros, muchas veces vas a echar la vista atrás, y verás como tus antiguos compañeros de tesis, los que decidieron quedarse tienen más o menos su huequecito hecho, mientras que tú siempre estás en la cuerda floja, que mientras ellos, aunque en un tira y afloja ven su carrilito hecho y que el tuyo parece una carretera secundaria.

Pero de verdad, que las carreteras secundarias también llegan a su fin, y cuando echas la vista atrás ves que gracias a esas curvas, a esos desniveles, has podido contemplar un paisaje, una flora y una fauna que no se ve en las carreteras nacionales y mucho menos en las autopistas. Por eso sigo apostando por este mundo raro de la privacidad. Tengo que decir que mi experiencia personal ha sido muy buena, pero he rodado mucho. Ruedas por distintas empresas, puestos, te vas formando, tienes que demostrar cada segundo que estás ahí porque realmente lo vales y muchas veces es realmente duro. Pero también tiene muchas cosas muy positivas, en la empresa privada sueles estar en investigación puntera, al día, si consigues un buen puesto te va a permitir estar siempre en la cresta de la ola, acudir a buenos congresos y reuniones que te ofrecerán a los mejores científicos e investigadores, que puedes colaborar con grandes proyectos y que si te sabes mover, si tienes interés conocerás a gente muy interesante, a otros locos como tú que creen que se puede luchar por una investigación digna, sana y puntera (a pesar de los tiempos que corren) y como dice el refrán: “Querer es poder”

El día a día de la empresa privada es conocer los últimos artículos publicados, conocer qué se está haciendo en la empresa de al lado, cómo tener la última tecnología, la mejor idea. Para ello, tenemos reuniones periódicas en las que se exponen los últimos avances, las últimas revisiones. Con todo ello, se plantean las líneas de investigación a seguir o se revisan, afianzan, renuevan los trabajos que se están llevando a cabo. Esto siempre de la mano de la colaboración con otras empresas a las que se les subcontratan o la que te subcontratan para llevar a cabo parte de la investigación, con sus correspondientes cláusulas de confidencialidad, acuerdos, contratos. Como veis, se trata de una vorágine continua, pero que te mantiene alerta, viva, activa. Sí, merece la pena este mundillo.

En el próximo número, nuestra compañera Mónica Comalada os contará su experiencia como contratada Ramón y Cajal, su lucha constante por la consolidación, lo bueno y lo malo del camino, las cualidades de un “aspirante” a investigador principal y lo necesario para acercarse al momento deseado.

Seguimos en contacto,

Nuria M Rivas

Directora I+D+i en Bio-inRen S.L. Comisión de Jóvenes Investigadores.

**Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre algún tema de interés general para jóvenes investigadores, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección jovenessef@gmail.com, o con el representante de tu comunidad:*

Barcelona:

Francesc Jiménez-Altayo
[francesc.jimenez@uab.cat]

Granada:

Manuel Gómez-Guzmán
[mkguzman@ugr.es]

Madrid:

Jorge Navarro-Dorado
[jorgend@med.ucm.es]

Málaga:

José Julio Reyes de la Vega
[reyesdelavega@gmail.com]

Murcia:

Javier Navarro-Zaragoza
[jnavarrozaragoza@um.es]

Sevilla:

Sergio Montserrat-de la Paz
[delapaz@us.es]

Valencia:

Fermí Josep Montó
[fermi.monto@uv.es]

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

PROGRAMA PRELIMINAR

Lunes 16 de septiembre

16:00	Recogida de documentación
19:00	Acto de inauguración CONFERENCIA ACCIONES DE FÁRMACOS EN MODELOS ANIMALES DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL: CONSECUENCIAS TRANSLACIONALES” Dr. Jesús Flórez Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria.
20:30	Recepción de Bienvenida

Martes 17 de septiembre

09:00	Comunicaciones Orales 1
10:45	Acto de inauguración CONFERENCIA PLENARIA 1: ESCLEROSIS MÚLTIPLE: PARADIGMA DE LA DUALIDAD INFLAMACIÓN/NEURODEGENERACIÓN. AVANCES EN EL TRATAMIENTO Dr. José Meca Lallana. Médico especialista en Neurología, Director de la Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
11:30	Descanso - Café

martes 17 de septiembre

12:00	<p>MESA REDONDA 1:</p> <p>UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES EN LAS ENFERMEDADES CARDÍACAS</p> <p>Moderador: Dr. Tomás Vicente Vera. Jefe de Sección de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Murcia.</p> <ol style="list-style-type: none"> Aspectos hematológicos de los nuevos anticoagulantes orales Dra. Vanesa Roldán. Médico Adjunto. Servicio de Onco-Hematología. Hospital Morales Meseguer, Murcia. Actualización en fibrilación auricular y nuevos anticoagulantes orales Dra. Irene Marín Marín. Médico Adjunto. Servicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía, Murcia. Papel de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con cardiopatía isquémica Dr. Vicente Bertomeu. Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante. Interacciones farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales Dra. Elena Urbieto Sanz. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia.
14:00	Almuerzo
16:00	Visita y discusión de paneles
17:00	<p>MESA REDONDA 2:</p> <p>TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO</p> <p>Moderadora: Dra. Margarita M Puig Riera de Conias. Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona.</p> <p>Ponencias</p> <ol style="list-style-type: none"> Manifestaciones clínicas del dolor neuropático. Eficacia de los tratamientos actuales Dra. María Victoria Ribera Canudas. Unidad de Dolor. Hospital Universitario de la Valle Hebrón, Barcelona. Dolor neuropático post-quirúrgico y memoria del dolor Dra. Margarita M Puig Riera de Conias. Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona. Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del dolor neuropático Dr. José Manuel Baeyens Cabrera. Departamento de Farmacología, Universidad de Granada.
19:30	Visita al Parque Natural "Salinas de San Pedro"

Miércoles 18 de septiembre

08:30	Comunicaciones Orales 2
10:00	<p>MESA REDONDA 3:</p> <p>FUNCIONES Y FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA DE OREXINAS: PAPEL EN EL CICLO VIGILIA-SUEÑO Y EN LA ADICCIÓN A NICOTINA</p> <p>Moderadora: Dra. M. Cristina Núñez Parra. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Overview of Orexins functions Dr. Jyrki Kukkonen. Biochemistry and Cell Biology. Department of Veterinary Biosciences. University of Helsinki, Helsinki, Finland 2. La neurotransmisión orexinérgica en el control del ciclo vigilia-sueño Dr. Miguel Garzón García. Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. 3. Implicación de las orexinas en las propiedades reforzantes de las drogas de abuso Dr. Rafael Maldonado López. Laboratorio de Neurofarmacología. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra, PRBB. Barcelona.
10:00	<p>MESA REDONDA 4</p> <p>PROTEÍNA G COMO DIANA TERAPÉUTICA</p> <p>Moderador: Dra. María Amor Hurlé González. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Santander.</p> <p>Ponencias</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Selectividad funcional de fármacos ("Agonist signal trafficking") sobre el receptor de serotonina 5HT_{2A}: Implicaciones en esquizofrenia y su tratamiento. Dr. Javier Meana Martínez. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco. 2. Interactoma de Galphα q y nuevas vías de señalización Dra. Catalina Ribas Núñez. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular y Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Universidad Autónoma de Madrid. 3. Structural insights into opioid receptor function Dr. Sébastien Granier. Ph.D Institut de Génomique Fonctionnelle. Dépt. de Pharmacologie Moléculaire U 661 INSERM . Univ. Montpellier I & II. UMR 5203 CNRS

miércoles 18 de septiembre

11:30	Descanso - Café
12:00	Comunicaciones Orales 3
14:30	Almuerzo
16:00	Visita y discusión de paneles
17:00	<p>MESA REDONDA 5:</p> <p>ORIENTACIÓN HACIA LA CARRERA ACADÉMICA Y OTRAS ALTERNATIVAS DEL JOVEN DOCTOR</p> <p>Moderador: Dr. Eduardo Oliver. Departamento de Medicina Experimental. Imperial College, Londres</p> <p>Ponencias</p> <ol style="list-style-type: none"> Organismos gubernamentales: "Mi trayectoria hasta la AEMPS" Dra. Susy Y. Olave-Quispe. Asuntos internacionales. Agencia Española de Medicamentos y Prod. Sanitarios. Madrid. Carrera en publicación científica: "La perspectiva del editor" Dra. Mónica Hoyos-Flight. Editora Senior, Nature Reviews Neuroscience, Londres. Investigación en el sector privado: "Pros y contras de la investigación en una empresa privada" Dra. Rocío Rivera, Investigadora. Grupo LOréal-USA, Nueva York. Emprendedores biotecnológicos: "El reto de ser Bio-Emprendedor en España" Dr. Javier Velasco. Director General de Neol BioSolutions, Granada. Investigación en organismos públicos de investigación: "¿Es posible la carrera académica?" Dr. Pablo Pelegrín. Investigador Principal, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Jueves 19 de septiembre

09:00	<p>CONFERENCIA PLENARIA 2:</p> <p>EFFECTO DE LA MORFINA SOBRE LA ACTIVIDAD DE LOS RNA NO CODIFICANTES</p> <p>Raquel E. Rodríguez. Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular. Directora del Instituto de Neurociencia de Castilla y León. Universidad de Salamanca.</p>
09:45	<p>MESA REDONDA 6</p> <p>FUTURO DE LA DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA 10 AÑOS DE NUEVAS TECNOLOGÍA APLICADAS A LA DOCENCIA</p> <p>Dr. José Pavía. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.</p> <p>Ponencias</p> <ol style="list-style-type: none"> Utilización de la realidad virtual en la docencia prácticad de la asignatura de farmacología en el grado de medicina. Fortalezas y debilidades. Dra. Elsa M^a Valdizan. Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Diseño, implementación y seguimiento de un programa formativo basado en metodologías activas en la asignatura de farmacología clínica en la titulación de medicina. Dr. Joseba Pineda y Aitziber Mendiguren. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).
11:15	Descanso - Café
11:30	<p>MESA REDONDA 7:</p> <p>INNOVACIÓN TERAPÉUTICA</p> <p>Moderadoras: Dra. M^a Isabel Martin Fontelles. Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Juan Carlos I, Madrid. Dra. Clara Faura Giner. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández, Alicante.</p> <p>Ponencias</p> <ol style="list-style-type: none"> Innovación terapéutica en oncología. El mar como fuente de innovación. Dr. Arturo Soto Matos-Pita, MD. Director de Desarrollo Clínico, PharmaMar.

jueves 19 de septiembre

11:30	<ol style="list-style-type: none"> 2. Presente y futuro de Acclidinio©- Genuair©, en el tratamiento de pacientes con EPOC Dr. Maite Pérez MD. Responsable Médico de Respiratorio, Almirall. 3. El gran avance terapéutico contra la hepatitis C Dr. Miguel Ángel Serra. Jefe de Sección Medicina Digestiva Hospital Clínico Universitario, Valencia. 4. ¿Por qué necesitamos nuevas alternativas terapéuticas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2? Dr. Francisco Tinahones. Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. 5. Nuevas fronteras en el tratamiento de la hipercolesterolemia Dr. Antonio Tello-Montoliu. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 6. Fidaxomicina en la infección por Clostridium Difficile: Un nuevo abordaje para un viejo reto Dr. Josep Mensa Pueyo. Servicio de enfermedades infecciosas. Hospital Clínico de Barcelona.
14:00	<p>CONFERENCIA PLENARIA 3:</p> <p>ARTROSIS: ¿UN MAL MAYOR O MENOR? Antonio García García. Catedrático de Farmacología. Instituto Teófilo Hernando. Universidad Autónoma de Madrid.</p>
14:30	Almuerzo
16:00	Entrega de premios
18:00	Asamblea de la SEF
21:00	Cena de clausura

La Unión Europea garantiza la calidad de las materias primas que provengan de terceros países para su uso en la fabricación de medicamentos

Eva M^a Pérez-Sacristán

Esta normativa, que en España entra en vigor el 2 de julio de 2013, establece que toda materia prima que se importe a cualquier país de la Unión cumple con las normas de correcta fabricación.

El gasto público en medicamentos siempre ha sido materia de estudio y previsión para las Instituciones. En los años 90 el gasto a cuenta de las oficinas de farmacia crecía a un ritmo promedio del 10% anual, situación preocupante dado que el PIB crecía entre un 3 y un 4% anual aproximadamente(1). Se razonó que se debía a dos factores principales: al envejecimiento de la población, y a la novedad industrial. Por un lado, los nuevos medicamentos conllevaban mayores dificultades de investigación que justificaban mayores precios de salida al mercado; por otro, el tramo de jubilados, consumidores de aproximadamente un 75% de los medicamentos (2) aumentaba inexorablemente.

A principios de la década de los 2000 los datos de gasto se volvían a desbocar a pesar de los esfuerzos por nivelarlo, alcanzando valores cercanos a un 12% en 2003. Ese mismo año se toman varias decisiones importantes para que el gasto en medicamentos por cuenta de receta médica a cargo del Sistema Nacional de Salud pudiese ser controlado: entre otras se asumió el compromiso de que no debería superar en 6 puntos el PIB nominal de incremento anual y se publicó en octubre la primera Orden Ministerial de Precios de Referencia(3), que regulaba e igualaba los precios de las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG), y algunas no genéricas, por "conjuntos".

Verdaderamente las especialidades genéricas tienen un efecto moderador del gasto, pues al no tener que invertir en investigación tanto tiempo y tan altas sumas de dinero, pueden salir al mercado con un precio inferior; pero el verdadero efecto de control se efectuó a través de los precios de referencia y de la determinación de la Administración de no sufragar medicamentos por encima de dicho precio(4).

Desde entonces han pasado 10 años y durante ellos se ha mantenido un ritmo de publicación de una orden de precios de referencia por año, amén de otras medidas reguladoras que también inciden en el precio de los medicamentos, incluidos los industriales: bajadas de precios de determinados medicamentos innovadores, que por drásticas podían incluso adoptarse por tercios anuales; bajadas voluntarias de las especialidades no obligadas a hacerlo, pero que no querían quedar fuera del mercado de prescripción pública, etc. En un principio, cuando comenzó el sistema, se inducían bajadas de aproximadamente un 30% sobre el precio y se estableció un límite mínimo de precio venta laboratorio (PVL) de 2 euros, si bien este ha sido revisado con posterioridad(5).

Alprazolam 0,25 mg, 30 comp.	0,39 eur
Simvastatina 10 mg, 28 comp.	0,35 eur
Clorazepato 5 mg, 30 caps.	0,28 eur

Fuente: Proyecto de Orden SSI/.../2013, de, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y se procede a la revisión de los precios de referencia fijados para los conjuntos determinados con anterioridad. Remiten- te MSC

Pero desde entonces la sucesión de medidas de "ajuste" y, sobre todo, la reciente abolición del umbral mínimo de PVL en el proyecto de Orden Ministerial de precios de referencia del

2013, ha suscitado serias dudas: ¿de verdad puede un laboratorio mantenerse y mantener su producción cuando se le imponen precios de venta tan exigüos? Los laboratorios farmacéuticos radicados en el país tienen la obligación legal de mantener el mercado permanentemente abastecido; así pues, si quieren permanecer en él han de recortar los gastos y, una vez limitada y casi restringida la I+D y ajustadas las plantillas, surge la pregunta sobre el aprovisionamiento de materias primas, costes y calidad. Pero ésta es una opción empresarial típica y, por tanto, no es una preocupación única de los profesionales de la salud españoles; por ello, y de cara a garantizar el derecho a la salud, la Unión Europea ha publicado una directiva(6) que, aparte de impedir la entrada en el mercado comunitario de medicamentos falsificados, regula las normas de calidad que han de seguir las materias primas de uso medicamentoso que se importen de terceros países para cualquier Estado de la Unión.

Esta normativa, que en España entra en vigor el 2 de julio de 2013, establece que toda materia prima que se importe a cualquier país de la Unión cumpla con las normas de correcta fabricación comunes en la UE. Para ello, las instalaciones fabricantes localizadas en terceros países deberán someterse periódicamente a inspecciones sin previo aviso, que no sólo serán por sospechas de incumplimiento sino también por análisis de riesgos, y deberán informar por escrito de su sistema de Normas de Correcta Fabricación. Dicho sistema de normas ha de demostrar ser, como mínimo, tan eficaz como el vigente de manera común en Europa. Por su parte, también el propio Estado donde se ubica el laboratorio fabricante debe haber solicitado su inclusión como país exportador de sustancias y sometido a análisis su propia legislación regulatoria. En el caso de que se vea garantizada la seguridad para la salud de los consumidores europeos, el Estado será incluido en un listado de países admitidos como proveedores de sustancias.

Finalmente, cuando un laboratorio fabricante europeo adquiere los principios activos y/o excipientes a un fabricante de tercer país, está obligado a hacerlo de un país reconocido e incluido en la lista y de un proveedor inspeccionado positivamente. El laboratorio que adquiere las materias primas deberá verificar "in situ" personalmente o mediante alguna empresa contratada que el candidato a fabricante y sus distribuidores cumplen las prácticas de correcta fabricación y distribución, respectivamente y realizará un análisis de peligros y puntos de control crítico apropiado. Como en todos los casos, el laboratorio fabricante es responsable de la verificación de la calidad de los lotes adquiridos, si bien estos deberán ir acompañados de un certificado de cumplimiento de las normas de correcta fabricación.

A pesar de toda esta seguridad también puede ser que, en un momento dado, se detecten incumplimientos de la norma en cuyo caso deberán ser notificados con carácter de urgencia. En el caso de defecto en lotes, estos serán automáticamente retirados; si llegó a fabricarse con estas materias primas, se establecerá una alerta rápida y serán igualmente retirados los lotes afectados; si hubieran llegado a los pacientes, se establecerían anuncios públicos de carácter urgente. Todo ello en un grado que dependerá del riesgo para la salud pública. El régimen de sanciones dependerá de cada uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

Además se procederá a una nueva inspección por agentes de la autoridad competente, que revisarán locales y documentación, incluida la relativa a farmacovigilancia, y podrán efectuar tomas de muestras, si lo consideran oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dato: INE, Instituto Nacional de Estadística
2. Informe: Estadísticas Sanitarias 2008 (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos)
3. Orden SCO/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (BOE nº258 25-X-03, rect 26-X-03)
4. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (BOE nº 128, 29-V-03) Disp. final tercera.
5. Orden SPI/3052/2010, de 26 de noviembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos, y sus precios de referencia, y por la que se regulan determinados aspectos del sistema de precios de referencia (BOE nº314, 30-XII-2011) Art 2.
6. Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, que modifica la directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal. (DOUE L 174/74 1.7.2011)

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

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología



**San Pedro del Pinatar (Murcia)
16, 17, 18 y 19 de septiembre de 2013**