

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.11 Nº4

DICIEMBRE 2013

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Editorial invitado

Actualidad en torno al medicamento

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

Consultas terapéuticas

Historia de la Farmacología

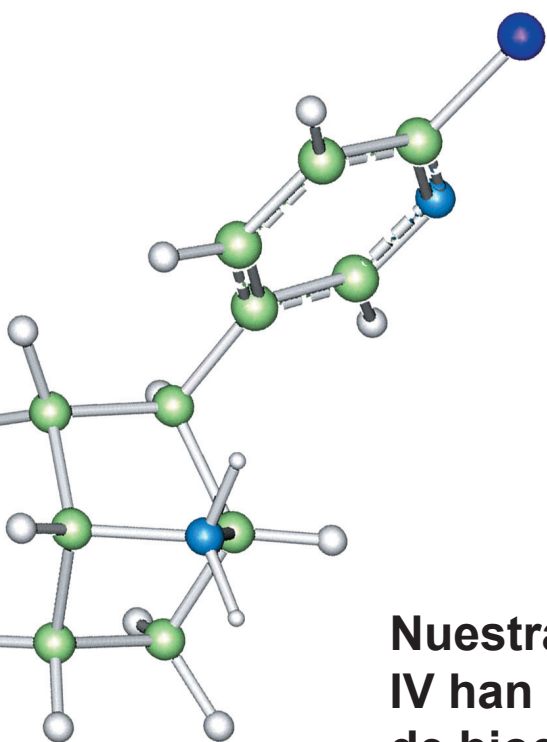
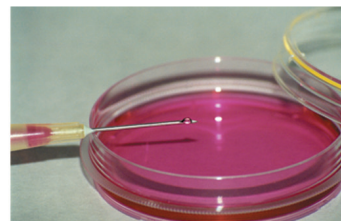
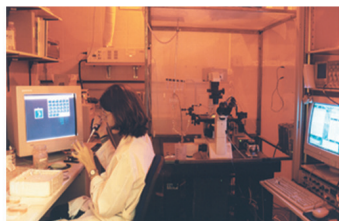
Fronteras en terapéutica

La SEF informa

***Desarrollo y regulación de medicamentos
biotecnológicos***



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 fármacos

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

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



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



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio 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 Balseira (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 antibiología:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid). **Psiquiatría:** Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).



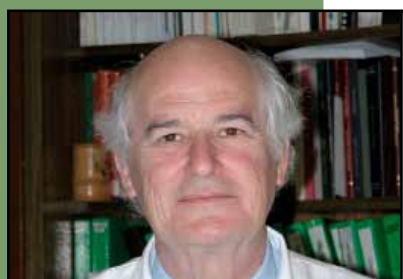
VOL 11 Nº 4

ÍNDICE



215

215 *Editorial de la Presidenta*
*¿Volvemos a las fórmulas magistrales? Ahora
 Fórmulas magistrales semi-industriales*



217

217 *Editorial del Director*
El GENN-34 en el Escorial



220

220 *Editorial Invitado*
*Federico Gago. Nobel de Química para el
 modelado molecular*

223 *Actualidad en torno al medicamento*
*Desarrollo y regulación de medicamentos
 biotecnológicos*

229 *Farmacovigilancia*

236 *Casos farmacoterápicos*
Elección de un método anticonceptivo en adolescentes



Sociedad Española
de Farmacología

BOLETÍN OFICIAL DE FARMACOLOGÍA
ESTADÍSTICA DE 2013
ISSN 1699-5175
www.sef.es

261

239 **Consultas Terapéuticas**
¿Se puede utilizar la codeína con seguridad en niños?

241 **Historia de la Farmacología**
Orígenes y desarrollo de la quimioterapia antimicrobiana

250 **Fronteras en terapéutica**

261 **La SEF informa**
263 *La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...*
276 *Premio a la mejor Comunicación Oral*
279 *Póster Premiado*

263

285 **Normas para los autores**

286



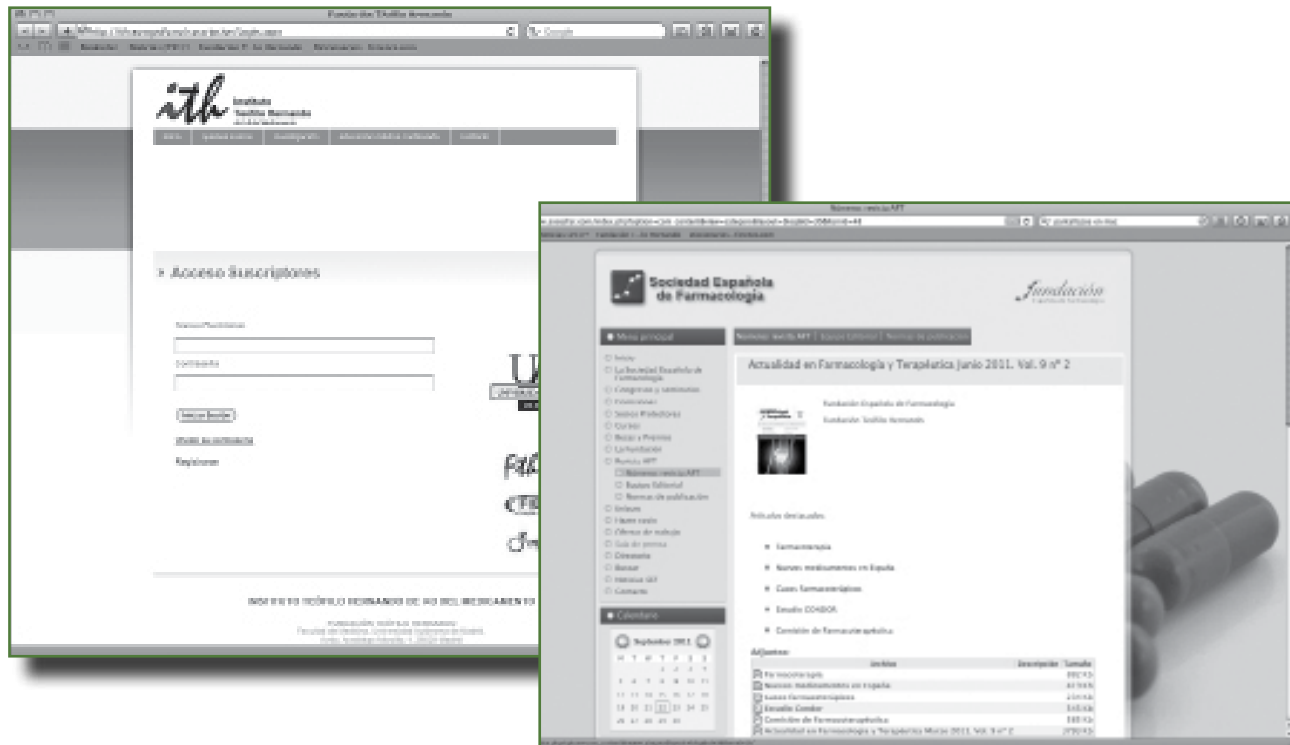
Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



Revista

Actualidad en Farmacología y Terapéutica

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



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



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

¿Volvemos a las Fórmulas Magistrales? ahora Fórmulas Magistrales semi-industriales

Fórmula magistral: medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5.

Leía hacia unos días en un periódico, Diario Médico (7-X-2013), un titular que llamó mi atención, "Valencia obvia el pacto con Sanidad y dispensará en AP" y pensé, ¿ahora que será?. Llevada por la curiosidad leí el artículo, tan pronto como empecé a leer mi curiosidad y asombro fue en aumento; transcribo textualmente "La comunidad Valenciana remitió la semana pasada instrucciones a todos sus centros sanitarios para que desde hoy los nuevos tratamientos con metrotexato subcutáneo, ansipsicóticos y extractos hiposensibilizantes se ELABOREN en las farmacias de los hospitales de la autonomía y se dispensen a los pacientes en los centros de salud de atención primaria...", como no salía de mi asombro indagué sobre el tema y encontré varios datos para la reflexión.

Así, esta práctica que quiere imponer la Comunidad Valenciana se asemeja mucho a la "fórmula magistral" que se hacía en la reboticas, hace ya años, o quizás todavía se está practicando y tenemos ese doble rasero de una legislación clara y estricta para la

fabricación/elaboración, almacenamiento, distribución, etc., que han de cumplir las compañías farmacéuticas, sometidas por lo demás a normativa específica de todo orden, y por otra parte se sigue, y se potencia / obliga a la Fórmula Magistral semi-industrial elaborada en condiciones, verdaderamente no se sabe en qué condiciones, pero no bajo un estricto control.

El mismo artículo recoge que "el Ministerio de Sanidad debe decidir cómo hacer la manipulación de dichos fármacos y qué tipo de medicamentos son susceptibles de fraccionamiento y dispensación en primaria". Investigando más en el tema me he encontrado que no solo se pide a la farmacia hospitalaria que haga Fórmulas Magistrales semi-industriales, si no que es una práctica extendida en nuestro territorio nacional, ¿dónde dejamos el concepto de fórmula magistral definido en cualquier libro de texto y recientemente establecido y definido por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamen-

tos y productos sanitarios? *«Fórmula magistral»: el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5.*

Me he encontrado en mis indagaciones que existen medicamentos como el citrato de cafeína, fármaco utilizado en apnea primaria de prematuros, que el laboratorio farmacéutico que lo fabrica ha vendido el 38% de las dosis utilizadas y el otro 62% ha sido elaborado y distribuido por oficinas de farmacia bajo el paraguas de fórmula magistral. Es evidente que, hoy por hoy, del citrato de cafeína se fabrican y comercializan más unidades como supuestas fórmulas magistrales que del medicamento autorizado, lo que no tiene ningún sentido y va en contra del sentido teleológico de la normativa. No cabe duda que todo ello además afecta la seguridad de los pacientes.

En definitiva, la fórmula magistral tiene sentido únicamente cuando se elabora para completar -y no para sustituir- medicamentos comerciales autorizados y registrados. Tiene sentido también la manipulación de medicamentos autorizados en el ámbito de la pediatría o la adaptación mediante fraccionamiento de formulaciones para satisfacer necesidades específicas de determinados pacientes, pero siempre reconociendo la

limitación que supone la utilización de un medicamento que no dispone de una autorización oficial de comercialización otorgada por las autoridades competentes.

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad acaba de publicar una Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria (1) que establece claramente estas dos premisas: la complementariedad de estas preparaciones y las cautelas que deben adoptar los hospitales para la elaboración de estos medicamentos singulares. Ir más allá, pretender desplazar medicamentos comerciales mediante formulaciones magistrales esgrimiendo ahorros, no sólo debilita el sistema de aprobación de medicamentos del que nos hemos dotado en la UE, sino que, desde hace unos pocos días, es además netamente contrario a la citada Guía de buenas prácticas del Ministerio.

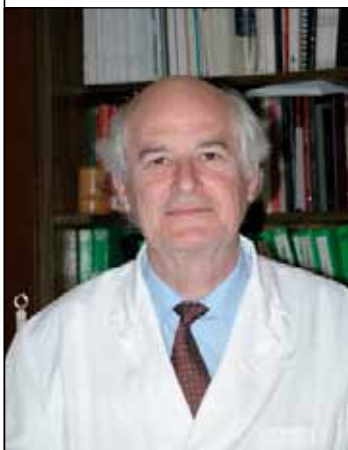
Un cariñoso saludo

Teresa Tejerina

(1) <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP.pdf>



“La fórmula magistral tiene sentido únicamente cuando se elabora para completar -y no para sustituir- medicamentos comerciales autorizados y registrados”.



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.

***El Grupo Español
de Neurotransmisión y Neuroprotección (GENN)
celebró su reunión
anual número 34 el
pasado diciembre***

GENN - 34

Corrían los días prenavideños de 2012 cuando celebrábamos el GENN-33 en el guipuzcuano Santuario de Nuestra Señora de Aránzazu. Nos había llevado allí Patricia García Parra quien, en el Hospital Universitario Donostia, trabaja en el diseño de una matriz extracelular para diferenciar, a neuronas y miocitos, las células de la piel. Allí pudimos convencer a Antonio Cuadrado y Ana Rojo (Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM) para que organizaran la reunión anual número 34 del Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección (GENN) en un entorno con encanto de los alrededores de Madrid. Acertaron plenamente con la elección del complejo Escorial-Natura, ubicado entre el Monasterio de El Escorial y el Valle de los Caídos.

En una inmensa llanura plagada de fresnos gigantescos, entre las montañas del Monte Abantos, se ubican unas preciosas cabañas de madera que fueron nuestro refugio durante tres días. El punto de encuentro social fue un salón en cuyo centro se erigía una enorme chimenea circular, con un fuego grandioso formado por gruesos leños de encina y fresno. Me recordaba el entorno de Villaverde de Guadalimar, en la Sierra del Segura, también con cabañas de madera, la chimenea encendida permanentemente y la nieve cayendo tímidamente; allí, hace unos años, organizó Joaquín Jordán (Universidad de Castilla La Mancha, Facultad de Medicina, Albacete) otra reunión del GENN.

Desde que comenzara su andadura allá por 1983, en la entonces naciente Universidad de Alicante, el GENN ha recorrido gran parte de la geografía española;

sus organizadores procuran elegir lugares recónditos singulares que de no haber sido por el GENN, quizás no habríamos visitado. Recuerdo la Hermigua en La Gomera, el Monasterio de Montserrat, Cardona, con su mina de sal, el Parador Nacional de Las Cañadas del Teide, Aranjuez, Cuenca, Molina de Segura, Playas de Orihuela, Vielha, Palencia, Salamanca, Santo Domingo de Silos, Parador Nacional de Córdoba, Mairena de Aljarafe, Sedano, Plentzia, Parador Nacional de Santo Estevo en las Rías Baixas, Xorret de Catí en la sierra alicantina... En los últimos años las reuniones del GENN acogen a un número de participantes entre 60 y 100. En el Escorial-Natura nos encontramos 70 neurocientíficos con saberes complementarios, que tanto favorecen las colaboraciones pluridisciplinarias a saber, químicos médicos, farmacólogos, fisiólogos, biólogos moleculares y algún clínico.

La temática del GENN se relaciona con la neurociencia en general y con las enfermedades neurodegenerativas y el ictus en particular

En el Escorial-Natura hubo tiempo para digerir las seis sesiones del programa y, como siempre, también para la cultura. El GENN se estructuró originalmente sobre temas relacionados con canales iónicos, receptores, transportadores y transducción de señales celulares; a esta temática dedicamos la primera sesión. La segunda sesión versó sobre el diseño, la síntesis y el estudio farmacológico neuroprotector de nuevos compuestos con potencial terapéutico en las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la retina, y el ictus. La tercera sesión, se dedicó a aspectos más básicos de la neuroprotección y la neuroregeneración. La cuarta sesión incluyó temas de neurotransmisión y neurosecreción, y el estudio de fenómenos básicos relacionados con la exocitosis y la endocitosis, y sus respectivas maquinarias proteicas. Nunca faltan en el GENN los temas de señales de calcio y otras vías de señalización celular, que ocuparon la quinta sesión. La sexta sesión versó sobre modelos animales de enfermedades neurodegenerativas como el parkinson, alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica. Finalizó el programa científico con una mesa redonda sobre técnicas y métodos para el estudio traslacional de las enfermedades neurodegenerativas y el ictus.

Ya es tradicional en el GENN entremezclar ciencia y humanidades. Con ello contribuimos a mitigar la dicotomía ciencia-humanidades, y miramos al Renacimiento cuando

ambas actividades del intelecto eran una sola. Una visita al Monasterio de El Escorial que atesora medio milenio de historia de España, un paseo por el frío y bonito pueblo de San Lorenzo de El Escorial y una emocionante misa cantada por los niños de la Escolanía del Valle de los Caídos, fueron los sólidos ingredientes culturales que Antonio Cuadrado y Ana Rojo nos regalaron a los neurocientíficos que asistimos al GENN-34.

En la vida hay experiencias que vale la pena recordar y analizar. Lo que comenzara hace tres décadas como una reunión de amigos de las universidades de Alicante y Autónoma de Madrid, sin más pretensión que mantener viva la inquietud científica en el páramo de la ciencia española, se ha transformado en una fructífera red de investigadores. Esta red "génica" no ha acudido nunca a convocatorias nacionales o europeas en busca de recursos; ha subsistido por sí misma gracias al apoyo continuado de la Fundación Teófilo Hernando y de su director, Arturo García de Diego. Pero como la constancia encuentra a veces salidas que satisfagan sus inquietudes, en los últimos años el GENN ha encontrado apoyos de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) y de algún laboratorio farmacéutico, aunque esta temática básica interesa poco a ese sector. Cabe resaltar que a resultas de la gestión de Antonio Cuadrado con Jorge Matías-Guiu (Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Clínico de San Carlos, Universidad Complutense de Madrid), la Sociedad Española

Con sus tres décadas de vida, el GENN se ha convertido en una red pluridisciplinar que incluye químicos médicos, farmacólogos, biólogos moleculares y clínicos

de Neurología (SEN) ha prestado un generoso apoyo económico al GENN-34.

Pero el GENN creció y se consolidó no por estos apoyos económicos esporádicos, sino porque un puñado de neurocientíficos de varias universidades españolas y del CSIC, quisimos mantener viva la llama de la neurociencia y de la formación de personal investigador. A lo largo de estas tres décadas, en el GENN expusieron por vez primera su trabajo de investigación un numeroso grupo de jóvenes que hoy son profesores doctores contratados, profesores titulares y catedráticos de universidades, investigadores del CSIC o investigadores de hospitales universitarios. Seguro que estos investigadores, aunque no estuvieran en el GENN-34 del Escorial-Natura, recuerdan con nostalgia sus primeras aventuras científicas "gennianas".

El GENN no tiene cuotas, ni socios, ni estatutos, ni objetivos escritos, ni presidentes, ni jerarquía alguna. No pertenece a sociedad alguna aunque, lógicamente, los aficionados al GENN si lo hagan a título individual. ¿Tiene futuro el GENN? Por supuesto que sí. De hecho, Victoria Maneu (Universidad de Alicante) ha recogido la antorcha para organizar el GENN-35 en diciembre de 2014, en algún recóndito lugar de la Albufera valenciana, su

tierra natal. Creo que el secreto del GENN se refleja bien en la poesía de Antonio Machado que alude al camino de la vida y a la pasión:

Yo voy soñando caminos
de la tarde. ¡Las colinas
doradas, los verdes pinos,
las polvorientas encinas!...
¿Adónde el camino irá?
Yo voy cantando, viajero
a lo largo del sendero...
-la tarde cayendo está-.

"En el corazón tenía
la espina de una pasión;
logré arrancármela un día:
"ya no siento el corazón".
Y todo el campo un momento
se queda, mudo y sombrío,
meditando. Suena el viento
en los álamos del río.
La tarde más se oscurece;
y el camino que serpea
y débilmente blanquea
se enturbia y desaparece.
Mi cantar vuelve a plañir:
"Aguda espina dorada,
quién te pudiera sentir
en el corazón clavada".

Yo creo que el GENN tiene como transfondo esa "aguda espina dorada" machadiana, que permite llenar nuestra vida con ilusiones, para hacerla más llevadera.



Profesor Federico Gago
 Universitario de Alcalá de
 Henares. Catedrático de
 Farmacología
 Departamento de Ciencias
 Biomédicas
 Universidad de Alcalá,
 Madrid

Nobel de Química para el Modelado Molecular

El ser humano continúa en su empeño de comprenderse a sí mismo y la realidad que lo rodea, al menos aquella parte de la realidad que se puede percibir mediante los sentidos y entender con la ayuda de la inteligencia. Tanto la biología como la química se han desarrollado de forma vertiginosa en las últimas décadas y, lo que es más importante, han alcanzado un notable grado de convergencia. Esta aproximación de dos ciencias aparentemente dispares comenzó, posiblemente, con el descubrimiento de que la urea sintetizada por Wohler en 1828 tenía exactamente la misma composición que la urea producida por los seres vivos y fue elocuentemente resaltada por Richard Feynman, premio Nobel de Física en 1965, al afirmar que “todo lo que hacen los seres vivos puede entenderse en términos de los “meneos y contoneos” (jiggling and wiggling) de los átomos”. Con la determinación de la estructura molecular con detalle atómico del ácido desoxirribonucleico (ADN), responsable de la herencia, y de la mioglobina, proteína muscular que fija el oxígeno transportado por la hemoglobina de la sangre, mediante técnicas de difracción de rayos X se dio un paso de gigante a mediados del siglo pasado en la comprensión de cristalografía y difracción, dos procesos biológicos fundamentales. Con el progreso de este tipo de metodología y otras que permiten revelar asimismo la naturaleza íntima de las macromoléculas biológicas ha sido posible intuir, poco a poco pero de forma imparable, los mecanismos que permiten a estas combinaciones de átomos altamente sofisticadas y perfeccionadas por la evolución llevar a cabo las tareas que sustentan los procesos biológicos en entornos ambientales muy diversos y a veces extremos. Esta química de la vida, o bioquímica, encuentra algunos de sus máximos exponentes en las enzimas, una clase de proteínas que tienen la asombrosa capacidad de acelerar de forma espectacular una enorme variedad de reacciones químicas al comportarse como catalizadores, y en los receptores, otra clase de proteínas implicadas en las vías de transmisión de señales tanto dentro de una misma célula como entre células de un mismo organismo o entre unos organismos y otros. La utilización de moléculas tanto naturales como sintéticas con el fin de modificar algunos de estos procesos, especialmente cuando un comportamiento celular aberrante conduce a estados patológicos, es consustancial a la farmacología, cuyos múltiples puntos de encuentro con otras ciencias la convierten en una materia claramente interdisciplinar.

Coordinado por
Antonio García García

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

La Real Academia Sueca de las Ciencias ha otorgado el Premio Nobel de Química 2013, de forma conjunta, a los investigadores Martin Karplus, Michael Levitt y Arieh Warshel “por el desarrollo de modelos multiescala para sistemas químicos complejos”. Para describir el significado del

trabajo de estos laureados y aclarar esta frase tan críptica, el presidente del comité Nobel, Sven Lidin, utilizó la conocida semejanza entre una reacción química y una obra de teatro. Explicó que, al igual que no basta con ver a los actores antes de Hamlet y encontrar todos los cadáveres al final, dejando al

espectador con la incógnita de qué pasó entremedias, hoy día no es suficiente conocer como están las cosas antes y después de una reacción química catalizada por una enzima. Lo realmente interesante es comprender el cómo y el por qué suceden las cosas. Con este fin, los químicos llevan muchos años utilizando en su trabajo y en sus clases modelos de moléculas construidos con varillas y bolas de plástico de distintos colores. En tiempos más recientes se ha popularizado el uso de modelos computacionales que son visualizados en la pantalla del ordenador mediante los llamados programas de gráficos moleculares, los cuales permiten la representación de sistemas tan complejos como la maquinaria de transcripción encargada de sintetizar el ácido ribonucleico (ARN) mensajero a partir de la información contenida en el ADN, o el ribosoma, donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas cuya secuencia está codificada en estos ácidos nucleicos.

Pero contestar a ciertas preguntas sobre mecanismos en sistemas tan complejos como los que llevan a cabo las reacciones bioquímicas es generalmente difícil a la vista exclusivamente de los resultados directos de la experimentación. Esto hace que el modelado teórico se haya convertido en una importante herramienta complementaria de las técnicas experimentales. Es sabido que los procesos químicos se caracterizan por los llamados "estados de transición", unas configuraciones atómicas con la mínima energía (libre) posible que conectan a los productos con los reactivos y cuya existencia es extremadamente breve. Normalmente no podemos

tener acceso a estos estados usando una aproximación experimental pero existen métodos teóricos muy desarrollados que permiten caracterizar con mucha precisión estas estructuras. Estos métodos hacen uso de un cuerpo de doctrina conocido como química cuántica que descansa sobre primeros principios emanados de la resolución de la ecuación de onda de Schrödinger y el cálculo de orbitales moleculares y distribuciones electrónicas. Por su naturaleza, estos cálculos demandan mucho tiempo de ordenador y han estado limitados durante muchos años a sistemas constituidos por relativamente pocos átomos. Para modelar teóricamente sistemas tan grandes como las proteínas o los ácidos nucleicos, desde 1946 se emplea otro tipo de descripción mucho más sencilla y eficiente desde el punto de vista computacional, que hace uso de las llamadas interacciones de Coulomb y de van der Waals, este último Premio Nobel de Física en 1910. Estos potenciales empíricos clásicos constituyen el núcleo de las técnicas de mecánica molecular que han dominado el campo de la biología estructural, entre otras cosas porque permiten el refinamiento de los datos obtenidos por difracción de rayos X y porque ayudan a generar modelos basados en los espectros de resonancia magnética nuclear. Su formulación matemática permite, además, la integración de las ecuaciones de Newton del movimiento, lo que significa que se puede predecir la evolución del sistema a lo largo del tiempo y estudiar su comportamiento dinámico. Su principal limitación, sin embargo, es que no permiten el estudio de reacciones químicas en las que se crean y rompen enlaces covalentes

para formar y destruir moléculas.

El mérito que se atribuye a los galardonados con el Nobel de Química en 2013 es que en los años 1970s sentaron los cimientos que han hecho posible el desarrollo de programas que permiten utilizar métodos híbridos de mecánica molecular y química cuántica. En palabras de Ann Fernholm, de la Fundación Nobel, gracias al trabajo de los flamantes laureados ha sido posible que Newton y su manzana colaboren en la actualidad con Schrödinger y su gato. Con esta combinación de lo que hasta hace relativamente poco tiempo eran dos mundos aparte y el esfuerzo de numerosos investigadores de muchas disciplinas resulta ahora posible estudiar con detalle subatómico las reacciones que llevan a cabo las enzimas. Entender cómo funcionan estos catalizadores biológicos es un paso adelante en nuestro permanente esfuerzo de entender la vida y comprender el por qué a veces las células dejan de funcionar correctamente.

Hoy día es raro encontrar una compañía farmacéutica que carezca de una división de modelado molecular y química teórica. Se pueden realizar experimentos químicos no solo en el laboratorio sino también en el ordenador. También se intenta predecir la interacción entre fármacos, tanto reales como "virtuales" (es decir, que aun no han sido sintetizados), con sus dianas biológicas y diseñar nuevos fármacos "a medida". Los resultados teóricos se confirman mediante experimentos reales que proporcionan nuevas pistas sobre cómo funciona el mundo de los átomos. De este modo la teoría y la práctica se fertilizan mutuamente y las barreras entre los mundos estancos que artificialmente habíamos creado se van derrumbando para beneficio y progreso de un conocimiento científico más unificado.

Prof. Federico Gago
Universidad de Alcalá

Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos

Los Fármacos Biotecnológicos, también denominados Medicamentos Biológicos (MB) o Biofármacos, son aquellos en los que es necesaria la participación de organismos vivos o sus extractos (células, tejidos, fluidos) para producir el principio activo, y que se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos a partir de ADN recombinante y procesos de hibridación¹. Actualmente constituyen la base para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades, dentro de estos medicamentos se pueden citar a varias hormonas, determinadas vacunas, factores estimulantes de colonias, citocinas, anticuerpos monoclonales, y algunos inmunomoduladores.

M. Carmen Iglesias-Osma¹, José Antonio González Correa², Ursula Moreno³, Teresa Tejerina³

Debido al proceso innovador que implica su desarrollo y producción, los MB presentan diferencias sustanciales respecto a los "Fármacos Tradicionales o Clásicos". Estos últimos están compuestos por moléculas de menor tamaño, poseen una estructura química más simple, su peso molecular es menor y son obtenidos mediante síntesis físico-química (Tabla 1). La elaboración y administración de los MB está sujeta a normativas y exigencias específicas por parte de las agencias reguladoras para garantizar su eficacia y seguridad^{2,3} lo que hace que comparativamente resulten más costosos que los fármacos tradicionales.

Se calcula que, en la actualidad, los fármacos biotecnológicos suponen alrededor del 20% del total de medicamentos que alcanzan el mercado y el 50% de los nuevos fármacos en desarrollo. Según fuentes del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), en España estaban comercializados a principios de 2011 casi 90 principios activos farmacológicos de origen recombinante⁴ siendo muchos de los biofármacos dispensados a nivel hospitalario, con el fin de llevar a cabo una cuidadosa farmacovigilancia de posibles efectos adversos asociados a su empleo, como por ejemplo su potencial inmunogenicidad; hasta ahora tan solo se ha autorizado la prescripción con receta médica de una treintena de principios activos biotecnológicos para su autoadministración por los pacientes.

La insulina, hipoglucemiante por excelencia para el tratamiento del paciente diabético, fue el primer compuesto que entre 1982 y 1990 se comercializó tras aplicar procedimientos biotecnológicos de ingeniería genética para su desarrollo⁵. Es importante destacar que los biofármacos pueden ser la opción terapéutica idónea en procesos oncológicos, reumáticos, hematológicos o autoinmunes, así como en patologías que hasta hace poco carecían de tratamiento, como es el caso de las denominadas "enfermedades raras".

Características de los Medicamentos Biotecnológicos

Para la obtención de fármacos biológicos se suele emplear la tecnología del ADN recombinante e hibridomas, generalmente incorporando el material genético a organismos vivos (bacterias, hongos, etc.), lo que permitirá que estos organismos sinteticen un producto terapéutico concreto. Desde el punto de vista bioquímico estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso. Es fundamental que la unión de los aminoácidos, así como la posterior glucosilación de la molécula proteica, se efectúe de forma adecuada para lograr el plegamiento correcto que determina la estructura tridimensional del compuesto, con el fin de conservar los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos inherentes al producto, garantizando además su eficacia, tolerancia y seguridad⁶⁻⁸.

M. Carmen Iglesias-Osma¹, José Antonio González Correa², Ursula Moreno³, Teresa Tejerina³. ¹Dpto Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca. ²Dpto Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. ³Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

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

Coordinado por
Teresa Tejerina
Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,

Los Fármacos Biotecnológicos, también denominados Medicamentos Biológicos (MB) o Biofármacos, son aquellos en los que es necesaria la participación de organismos vivos o sus extractos (células, tejidos, fluidos) para producir el principio activo, y que se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos a partir de ADN recombinante y procesos de hibridación.

Regulación de los Fármacos Biotecnológicos

Las autoridades sanitarias deben velar por la salud de los ciudadanos en general. En la Unión Europea (UE), desde que se aprobó en 1965 la primera directiva comunitaria, la legislación sobre fármacos ha mantenido la consecución de dos objetivos primordiales: la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos⁹. Así, el propósito de crear guías específicas de regulación para el desarrollo, obtención y distribución de fármacos biotecnológicos es igual que para otros productos medicinales: la protección de los usuarios o pacientes. Debido a las características de los fármacos biológicos, al empleo cada vez más frecuente de la biología molecular y la tecnología de fabricación, las agencias reguladoras imponen nuevas exigencias para la aprobación de un fármaco biológico.

Hasta el momento han sido aprobados más de 200 fármacos biológicos aunque no existe una normativa global que dirija uniformemente su producción. La agencia reguladora norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA) publicó una guía (1998) que proporcionaba orientación general sobre las normas apropiadas para el uso de líneas celulares (humanas y animales) y células microbianas para la preparación y caracterización de bancos de células usados para preparar los productos biológicos /biotecnológicos^{10,11}; igualmente, la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA), ha elaborado diversas guías de regulación para

permitir la autorización de medicamentos biotecnológicos¹².

Las directrices europeas están orientadas hacia los requisitos generales para la producción, estudios de estabilidad, control de calidad, evaluación de la seguridad y la comercialización de los MB o biofármacos. Existen guías específicas según el tipo de medicamento biotecnológico considerado⁸ y la evaluación se realiza, por requerimiento legal, mediante un procedimiento de tipo centralizado. En el Consejo Europeo (European Council, EC) se aprobó el procedimiento centralizado de autorización, que está regulado por el reglamento (EC) N° 726/2004 (y actualizado posteriormente), de obligatorio cumplimiento para el desarrollo de medicamentos obtenidos mediante tecnología del ADN recombinante o de hibridomas¹². De esta forma, y a pesar de haber sido rechazada previamente, en junio de 2006 la EMA autorizó el primer medicamento biotecnológico recombinante producido en la leche de cabras transgénicas, concretamente la antitrombina III humana¹³.

La regulación sobre autorización y comercialización de MB y biosimilares queda establecida al amparo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de forma centralizada para todos los estados miembros de la Unión Europea¹².

La especial regulación viene marcada por la labilidad y complejidad inherentes a los productos biotecnológicos y biológicos.

1. Consideraciones específicas en el

Tabla 1: Diferencias entre Medicamentos Tradicionales y Fármacos Biotecnológicos		
	FÁRMACOS TRADICIONALES	BIOFÁRMACOS
Obtención	Síntesis química	Participan organismos vivos (células, tejidos, etc.)
Proceso de producción	Controlado y pocos pasos críticos	Muchos pasos críticos
Estructura del compuesto	Simple, homogénea, bien caracterizada	Compleja, heterogénea y menos caracterizada
Peso molecular	Bajo (<1 kDa)	Alto (>50 kDa)
Grado de Inestabilidad	Menor	Mayor (depende de las células, cepa o cultivos empleados)
Mecanismo de acción	Generalmente específico	Variable o aún desconocido
Administración	Usualmente vía oral	Generalmente vía parenteral (subcutánea, intravenosa)
Riesgo de Inmunogenicidad	Menor	Mayor

desarrollo de productos biotecnológicos o biológicos:

Existen tres áreas que deben ser cuidadosamente consideradas: estabilidad, compatibilidad y actividad biológica en estudios de preformulación o de formulación. A continuación nos referiremos a los procedimientos que abarcan las áreas anteriormente enunciadas.

- Caracterización: Sobre la naturaleza y propiedades de la sustancia activa y de los excipientes en la formulación del producto: tamaño molecular, carga y propiedades de superficie. Además, se ha de describir los elementos estructurales responsables de la actividad biológica, sitios activos, receptores y lugares de unión al ligando y las características responsables de la transducción de la señal. También deben ser evaluadas las interacciones entre el principio activo y los excipientes, así como determinar y caracterizar la existencia de inmunogenicidad.

- Proceso de fabricación: La calidad de los productos biológicos viene definida por el proceso de producción y fabricación elegido. Pequeños cambios en el proceso pueden afectar de forma importante la calidad del producto, de ahí que, el desarrollo del proceso de fabricación sea de suma importancia en este tipo de productos. Por tanto, los parámetros que definen los procesos de fabricación deben estar bien especificados para una correcta valoración de los aspectos relacionados con la calidad del producto. Parte fundamental en el proceso es la de mantener condiciones de asepsia durante el proceso de fabricación, ya que en la mayoría de los casos no es posible someter los productos a procesos de esterilización.

- Compatibilidad: Es muy importante establecer la posible interacción de las sustancias activas con los excipientes del producto final. La aparición de aductos o de modificaciones en la actividad de la superficie proteica se relaciona con inmunogenicidad y cambios en la actividad biológica.

- Estabilidad de la sustancia activa: Debe quedar perfectamente definida, incluyendo las vías de degradación y como la formulación y las condiciones de fabricación y almacenamiento, pueden influir en la degradación. La estabilidad del producto

formulado o de la sustancia activa debe ser evaluada bajo distintas condiciones del proceso.

2. La documentación deberá recoger la siguiente información

Dentro de la información general, deberá aparecer la nomenclatura, estructura y propiedades.

Se deben describir **los procesos de fabricación y sus controles**. Así mismo, se especificarán todos los materiales usados en la fabricación de la sustancia activa, atendiendo a los estándares de calidad y control de los componentes utilizados. En caso de materia prima de origen biológico, se debe indicar la procedencia y los diferentes estados del proceso de fabricación en el que son empleados.

Deberán indicarse los criterios de control de los pasos críticos dentro del proceso de fabricación.

2.1.- En relación con el **proceso de fabricación**, este deberá ser controlado, mejorado y optimizado durante las primeras fases de los ensayos clínicos, y deberían ser introducidos en el informe final del producto. **Cualquier cambio en el proceso de fabricación deberá ser recogido y presentado dentro del informe**. Es especialmente relevante porque permitirá identificar las distintas versiones del proceso en relación con los lotes utilizados tanto en los estudios preclínicos como clínicos.

En relación con lo anteriormente expresado, deberán efectuarse pruebas de comparabilidad tras la introducción de cambios en el proceso de fabricación, de manera que dichos cambios no suponen modificaciones en la actividad del producto. Estas pruebas se basan en aspectos relacionados con la calidad, por lo que si existen dudas sobre los riesgos relacionados con el cambio o se prevé algún potencial riesgo sobre los pacientes, los experimentos de comparabilidad basados en aspectos de calidad no se considerarán apropiados.

2.2.- **La caracterización de las sustancias biotecnológicas o biológicas** es indispensable y debe incluir la determinación de sus propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas,

Desde el punto de vista bioquímico estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso.

grado de pureza y determinación de las impurezas. La caracterización debe quedar establecida entre las etapas previas del desarrollo a la fase I, y si se introducen cambios, será necesario validar la caracterización.

2.3.- Por otro lado es también necesario que se recoja el **procedimiento analítico y su validación**, así como un análisis de lotes (demostrar la calidad del producto que será utilizado en las fases preclínica y clínica).

Deberán aportarse estudios sobre la estabilidad de la sustancia activa, incluyendo los métodos necesarios que garanticen la identificación de cambios en el perfil de pureza, impurezas y potencia de la sustancia activa. La vida útil de la sustancia activa debe quedar perfectamente establecida y cualquier extensión en la misma irá acompañada de los correspondientes estudios de estabilidad. En ningún caso superará en dos veces a la anteriormente establecida.

En relación con el producto medicinal en fase de investigación (*investigational medicinal product* -IMP-), deberá aportarse la descripción detallada de sus componentes, el desarrollo farmacéutico (que incluya la preparación adicional si fuera precisa), el desarrollo del proceso de fabricación (incluyendo los cambios en el mismo y las razones que los motivaron), descripción de los excipientes, análisis de lotes y de estabilidad

3. Evaluación preclínica de la seguridad de los productos biotecnológicos

Es importante tener en cuenta que la seguridad relacionada con el uso de productos biotecnológicos puede estar relacionado con la presencia de impurezas o contaminantes durante el proceso de fabricación, por lo que el producto deberá estar bien caracterizado para permitir que la valoración de seguridad sea adecuada. En este sentido, cualquier cambio en el proceso de fabricación debería conllevar un análisis del potencial impacto sobre la seguridad de estos productos. En principio podrían ser suficientes estudios de comparabilidad básicos, relacionados con la caracterización bioquímica y biológica de la sustancia activa. Sin embargo, pueden ser necesarios estudios adicionales, por ejemplo de farmacocinética,

farmacodinámica o seguridad.

La actividad biológica puede ser evaluada usando experimentos *in vitro* e *in vivo*. Las especies animales empleadas deberían ser especies relevantes, es decir aquellas en las que la sustancia a testar es activa farmacológicamente, debido a la expresión del receptor o un epítipo. Pueden utilizarse modelos animales de enfermedad, tanto inducida como espontánea, animales transgénicos. Se debe obtener información sobre la relación dosis-respuesta, dosis tóxica y nivel al cual no se observa efecto adverso (NOAEL). Otro aspecto importante es la caracterización de la inmunogenicidad.

En resumen, los estudios de seguridad preclínica deberán incluir: farmacocinética y toxicocinética, vías metabólicas, estudios con dosis única y repetida, estudios de inmunotoxicidad, reproducción, fertilidad y desarrollo, genotoxicidad, carcinogenicidad y estudios de tolerancia local.

Como se ha comentado anteriormente, los cambios en el proceso de fabricación son de suma importancia, por lo que de producirse deberá ser establecida la comparabilidad entre los productos antes y después del cambio, tanto en los aspectos relacionados con la calidad, la seguridad y la eficacia del mismo. Para ello, **la EMA, también ha desarrollado guías que deberán tenerse en cuenta para contar con la autorización del producto que ha sufrido cambios en su proceso de fabricación**¹⁴. Los estudios de comparabilidad dependerán de los siguientes factores: la complejidad de la estructura molecular, el tipo de cambio o cambios introducidos en el proceso de fabricación y el impacto sobre la calidad del producto, su seguridad y eficacia.

La determinación de la comparabilidad está basada en una combinación de test analíticos, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos preclínicos y clínicos. La realización de estos últimos estudios se reserva a los casos en los que la relación entre la calidad del producto y la seguridad no está bien establecida y se han observado cambios en el producto tras la variación del proceso de fabricación. Estos cambios pueden estar relacionados con la calidad de producto final, así como la aparición de nuevas impurezas, naturaleza y nivel de conocimiento del producto

La caracterización de las sustancias biotecnológicas o biológicas es indispensable y debe incluir la determinación de sus propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, grado de pureza y determinación de las impurezas.

Cualquier cambio en el proceso de fabricación debería conllevar un análisis del potencial impacto sobre la seguridad de estos productos

(productos complejos, heterogeneidad, inmunogenicidad,...), existencia de datos preclínicos y clínicos de especial relevancia y que precisan de estudios de comparabilidad (impacto de posibles diferencias en la respuesta en distintos grupos de pacientes, cambios en la posología, vía de administración, ventana terapéutica estrecha, relación PK/PD con distribución y aclaramiento). Los tipos de estudios dependerán de la situación: estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, relación PK/PD, estudios de eficacia clínica, de seguridad, de inmunogenicidad y farmacovigilancia.

El tipo y extensión de los estudios serán variables y dependerá de diversos factores relacionados con la sustancia activa o el producto final, entre ellos: conocimiento de la molécula y de otros moléculas de la misma clase, estado de desarrollo de productos aún no autorizados, resultados obtenidos en los análisis de comparabilidad físico-químicos y biológicos y el uso clínico previsto.

A continuación se detallan los fundamentos y características de los estudios preclínicos y clínicos

Necesidad de estudios preclínicos: si existen evidencias que los estudios físico-químicos y biológicos, por si solos, no son suficientes para establecer la comparabilidad pre y post cambios en el proceso de fabricación (porque se evidencie diferencias entre los dos productos o por que los cambios en la fabricación son tales que la comparabilidad no puede establecerse exclusivamente en función de los datos de calidad). La comparabilidad de los productos pre y post cambio deberá realizarse de forma concurrente en el mismo estudio (para más detalle, EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006)¹⁴.

Necesidad y tipos de estudios clínicos: dependerán del estado de desarrollo, el tipo de cambio introducido durante el desarrollo y el impacto sobre las propiedades del producto. Es importante tener en cuenta que a menudo estos cambios en la fabricación se producen durante el desarrollo del producto, antes de su autorización, o posteriormente.

Estudios farmacocinéticos: son esenciales en la pruebas de comparabilidad. No solo son necesarios datos sobre absorción y disponibilidad sino características de la

eliminación (aclaramiento y semivida de eliminación). Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos deben realizarse, preferentemente, de forma combinada.

Estudios farmacodinámicos: deben ser evaluados como parte de los estudios de comparabilidad farmacocinética. Es importante la identificación de marcadores de farmacodinamia primarios y secundarios, así como biomarcadores relacionados con la eficacia clínica. En caso de no existir biomarcadores que se relacionen directamente con la eficacia clínica o cuando los estudios de farmacodinamia fallan, es necesario el diseño de estudios clínicos de eficacia (donde se defina una variable de resultado de relevancia clínica).

Aunque se demuestre la eficacia clínica, pueden quedar dudas sobre la seguridad, por tanto será necesario extender la recopilación de datos sobre seguridad, definir nuevas variables de resultado sobre seguridad (en virtud de los posibles cambios introducidos durante el nuevo proceso). Dentro del proceso de autorización, será necesaria la presentación de un plan de gestión de riesgos o la actualización del existente.

Si bien en Europa la iniciativa y regulación de los medicamentos biotecnológicos depende fundamentalmente de la EMA, es importante recordar que las autoridades sanitarias de cada país son las que tienen la competencia sobre otros aspectos relacionados con la comercialización de estos fármacos. A las agencias nacionales les corresponde, entre otros, establecer sistemas adecuados de trazabilidad que aseguren una farmacovigilancia capaz de garantizar el uso clínico eficaz y seguro de los medicamentos. En España este cometido está asignado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que a través del centro de Información online de Medicamentos ofrece un listado actualizado de los medicamentos biológicos disponibles¹⁵.

Resumen

Debido a la estructura heterogénea y el complejo proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos, antes de su aprobación siempre es primordial que exhiban amplios estudios preclínicos y clínicos, y también es mayor el número de filtros que deben superar en relación a los

La EMA, ha desarrollado guías que deberán tenerse en cuenta para contar con la autorización del producto que ha sufrido cambios en su proceso de fabricación.

parámetros para evaluar su eficacia, calidad y seguridad. Es imprescindible que las pautas y protocolos terapéuticos que impliquen

el uso de medicamentos biotecnológicos se ajusten a la normativa autorizada siguiendo sólidos principios científicos.

Tabla 2: Guía para la autorización de medicamentos biosimilares por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

CRITERIOS	REQUISITOS PARA LA APROBACIÓN
Estudios Preclínicos	Estudios comparativos (in vitro o con animales) y toxicológicos
Evaluación Farmacodinámica	Comprobar la similitud y eficacia respecto al mecanismo de acción
Análisis Farmacocinético	Valoración comparativa de la posología, vía de administración, así como de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción
Ensayos Clínicos	Es necesario, en voluntarios, ampliar los estudios farmacocinéticos, y realizar también un ensayo de equivalencia con el biofármaco innovador de referencia, o un ensayo de tres brazos comparando con dicho producto de referencia y el placebo. Si es factible administrarlo por vía subcutánea e intravenosa, hay que realizar dos ensayos clínicos independientes
Extrapolación a otras indicaciones	Podría autorizarse, siempre que se analice específicamente el tipo de afección a tratar
Seguridad del fármaco	Debe ser demostrada, al menos, en un estudio de bioequivalencia con el biofármaco de referencia
Inmunogenicidad	En los ensayos clínicos se incluirán análisis basados en anticuerpos conformacionales e inmunoensayos, con el fin de intentar predecir la posible inmunorreactividad
Requisitos tras su aprobación	Programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos, imprescindibles tras su autorización, particularmente en los aspectos sobre seguridad y eficacia, así como valoración de la respuesta ante indicaciones extrapoladas

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferro A, Boyce M. Biological therapies: a long way on from Jenner. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:161-3.
2. Brown KR. The regulation of biological products. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:502-5.
3. Honorato J. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico. *Rev Esp Econ Salud.* 2007;6:334-8.
4. CGCOF. Panorama de los Biofármacos en España. In: *Punto Farmacológico* nº 56; 2011.
5. Johnson IS. The trials and tribulations of producing the first genetically engineered drug. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:747-51.
6. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol.* 2004;22:1383-91.
7. Tejerina T, Medina U. Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2012;10:233-8.
8. CGCOF. Medicamentos biotecnológicos y biosimilares. *Panorama Actual del Medicamento.* 2013;37:503-8.
9. Brunko P. Community requirements relating to drugs derived from human blood and plasma. *Ann Pharm Fr.* 1994;52:89-98.
10. FDA. International Conference on Harmonisation; guidance on quality of biotechnological/biological products: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products; availability. Notice. Food and Drug Administration, HHS. *Fed Regist.* 1998;63:50244-9.
11. Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. *Clin Ther.* 2012;34:400-19.
12. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of The Council. (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf)
13. Timón M, Ruiz S. Bases regulatorias de los medicamentos de origen biotecnológico. *Rev Esp Econ Salud.* 2007;6:346-51.
14. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. CHMP/BMWP/101695/2006. (Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf)
15. Listado de Medicamentos No Sustituibles: Biológicos. (Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarNoSustituibles&tipo=1>.)

Anticonceptivos hormonales combinados y riesgo de tromboembolismo venoso

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 14 de octubre de 2013 Ref: MUH (FV), 27/2013

El riesgo de tromboembolismo venoso asociado a los anticonceptivos hormonales combinados es pequeño, pero que aquellos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como progestágenos presentan un riesgo más bajo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa que ha finalizado la revisión europea sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Este riesgo ya era conocido y la revisión confirma que es pequeño como norma general, pero que aquellos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como progestágenos presentan un riesgo más bajo.

Se recomienda a los médicos que prescriben AHC que:

- Valoren detalladamente los factores de riesgo de TEV antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el mismo para decidir junto con la mujer el anticonceptivo más adecuado.
- Informen a las mujeres sobre los signos y síntomas indicativos de TEV para facilitar el diagnóstico precoz.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) en relación con la revisión del riesgo de tromboembolismo asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), tanto orales como en forma de parche transdérmico o anillo vaginal.

Esta revisión se inició en febrero de 2013 a petición de Francia con objeto de actualizar la información sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y arterial asociado a los AHC, en particular en relación con los anticonceptivos orales combinados conocidos como de tercera y cuarta generación (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV) 06/2013).

El PRAC ha revisado fundamentalmente los datos procedentes de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Las conclusiones de esta revisión

han sido las siguientes:

- El beneficio de los AHC en la prevención de embarazos no deseados continúa siendo superior a los posibles riesgos asociados a su uso.
- Los datos actuales confirman que el riesgo ya conocido de TEV es bajo, existiendo pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen (ver tablas).
- La probabilidad de aparición de un cuadro de TEV es mayor durante el primer año, al reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y en mujeres que presentan factores de riesgo (entre ellos mayor edad, tabaquismo, sobrepeso, migrañas, historia familiar de TEV o parto reciente).
- Sobre el riesgo de tromboembolismo arterial se considera que, en todo caso, es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre los distintas combinaciones.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado actualizar la ficha técnica y el prospecto de los AHC autorizados y recordar a los médicos prescriptores la importancia de valorar el riesgo de TEV tanto al inicio de su uso como durante el mismo, informando a las mujeres de los factores de riesgo y los posibles signos y síntomas de TEV.

Las recomendaciones del PRAC serán valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), tras lo cual se emitirá una opinión final por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS desea trasladar a los profesionales sanitarios la siguiente información y recomendaciones:

- No existen motivos de seguridad que hagan necesaria la interrupción del anticonceptivo

Es importante realizar un seguimiento adecuado, en particular durante el primer año de uso o reinicio después de 4 semanas o más sin utilizar un AHC.

hormonal en mujeres que vienen utilizándolo sin presentar problemas.

- Es necesario valorar los factores de riesgo conocidos para el TEV en las mujeres que utilizan AHC periódicamente, ya que estos pueden variar o aparecer a lo largo del tratamiento.
- Es necesario informar a las mujeres sobre el riesgo de TEV, sus factores condicionantes y sobre los posibles signos y síntomas que pudiesen aparecer.
- En las mujeres que inician el uso de anticoncepción hormonal, hay que considerar el

medicamento más adecuado teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo conocidos para el tromboembolismo venoso.

- Es importante realizar un seguimiento adecuado, vigilando la posible aparición de signos o síntomas indicativos de TEV, en particular durante el periodo de mayor riesgo (primer año de uso o reinicio después de 4 semanas o más sin utilizar un AHC).

Tabla 1: Estimación del riesgo del Tromboembolismo venoso asociado a AHC

PROGESTÁGENO (COMBINADO CON ETINILESTRADIOL-EE, EXCEPTO QUE SE ESPECIFIQUE)	INCIDENCIA ESTIMADA (POR 10.000 MUJERES DURANTE UN AÑO DE USO)
No usuarias de AHC	2
Levonorgestrel/ Norgestimato/ Noretisterona	5-7
Etonogestrel/ Norelgestromina	6-12
Gestodeno/ Desogestrel/ Drospirenona	9-12
Clormadinona/ Dienogest/ Nomegestrol (combinados con estradiol-E2)	No disponible

Tabla 2: Medicamentos disponibles en España como AHC con estos progestágenos

PROGESTÁGENO	MEDICAMENTOS
Levonorgestrel	Levobel, Linelle, Loette, Microginon, Ovoplex, Triagynon, Triciclor
Norgestimato	Edelsin; Etonogestrel: Nuvaring (sistema de liberación vaginal)
Norelgestromina	Evra (parche)
Gestodeno	Gestinyl, Gynovin, Harmonet, Meliane, Melodene, Melteva, Minesse, Minulet, Tevalet, Trigynovin, Triminulet, Etinilestradiol/Gestodeno EFG
Desogestrel	Bemasive, Gracial, Microdiol, Regulon, Suavaret, Desogestrel/etinilestradiol EFG
Drospirenona	Antin, Antinelle, Aranka, Arankelle, Cleodette, Cleosensa, Daylette, Drelle, Dretine, Dretinelle, Drosiane, Drosianelle, Drospil, Drosure, Drosurelle, Eloine, Liofora, Yasmin, Yasminelle, Yaz, Yira, Etinilestradiol/drospirenona EFG
Clormadinona	Balianca, Belara, Elynor, Etinilestradiol/Clormadinona EFG
Dienogest	con EE: Ailyn, Danielle, Donabel; con Estradiol: Qlaria
Nomegestrol	Zoely

Soluciones intravenosas de hidroxietil-almidón: restricciones de uso

Resumen de las notas informativa de la AEMPS publicadas con fecha 18 de junio y 16 de octubre de 2013 Ref: MUH (FV), 18/2013 y 29/2013

Las soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietil-almidón no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.

Finalizada la revisión por parte del PRAC de todos los datos sobre la seguridad de las soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietil-almidón:

- Se confirma que no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
- Estas soluciones sólo estarán indicadas en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides, y respetando todas las contraindicaciones y precauciones de uso.

El hidroxietil-almidón es un expansor plasmático coloidal, utilizado en el tratamiento de la hipovolemia y del shock hipovolémico. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que lo contienen en distintas concentraciones, con los nombres comerciales Hemohe®[®], HES hipertónico Fresenius®[®], Isohe®[®], Plasmavolume®[®], Volulyte®[®] y Voluven®[®].

Los resultados de tres estudios (1-3) que comparaban hidroxietil-almidón con otros expansores plasmáticos de tipo cristaloides en pacientes críticos, mostraron que los pacientes con sepsis grave tratados con soluciones de hidroxietil-almidón tenían un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal que requiriera diálisis. Dos de estos estudios (1-2) también mostraron un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con soluciones de hidroxietil-almidón.

Como consecuencia, el Comité para la Evaluación de los Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), comité científico de la Agencia Europea

de Medicamentos (EMA), constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, inició una revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones que contienen hidroxietil-almidón.

Las conclusiones de la evaluación inicial han sido que los pacientes tratados con hidroxietil-almidón tendrían mayor riesgo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis y mayor riesgo de mortalidad, comparados con los pacientes tratados con expansores plasmáticos tipo cristaloides. Adicionalmente, las soluciones que contienen hidroxietil-almidón mostraban un beneficio limitado en los pacientes con hipovolemia, que no justificaría su uso a la luz de los riesgos identificados. En consecuencia, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) recomendó inicialmente la suspensión de sus autorizaciones de comercialización en Europa.

Posteriormente, el PRAC ha considerado y analizado nuevas evidencias que no estaban disponibles en el momento de la recomendación inicial, incluyendo nuevos estudios, así como las posibles medidas para reducir estos riesgos.

Tras completar esta nueva revisión, el PRAC ha llegado a las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- Las soluciones para perfusión que contienen HEA no deben seguir utilizándose en pacientes con sepsis, pacientes quemados y pacientes críticos, debido al incremento del riesgo de desarrollar insuficiencia renal y a un aumento de la mortalidad, en comparación con estrategias de tratamiento alternativas que no incluyen el uso de HEA.
- Estas soluciones pueden resultar beneficiosas únicamente en pacientes con hipovolemia causada por hemorragia aguda,

Las soluciones de HEA no se deben utilizar durante más de 24 horas, respetando la dosis máxima, y realizando además un seguimiento de la función renal durante al menos 90 días.

cuando el tratamiento únicamente con expansores plasmáticos de tipo cristaloides no se considera suficiente y siempre que se respeten las contraindicaciones y precauciones de uso.

- Las soluciones de HEA no se deben utilizar durante más de 24 horas, respetando la dosis máxima, y realizando además un seguimiento de la función renal durante al menos 90 días.

Adicionalmente, el PRAC requiere que se lleven a cabo nuevos estudios sobre la eficacia y seguridad de estas soluciones en la indicación referida en el contexto de cirugía electiva y traumatología, revaluándose posteriormente el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos.

Esta recomendación debe ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que

forman parte todas las agencias de medicamentos europeas, que adoptará una decisión final, tras lo que se actualizará la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos.

Hasta entonces, como medida de precaución, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las indicaciones y precauciones de uso anteriormente indicadas.

Referencias

1. Perner, A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124-134.
2. Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125-39.
3. Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; *N Engl J Med* 2012; 367(20):1901-11.

Bevacizumab (Avastin®): Se han notificado casos de fascitis necrosante en pacientes tratados

Se recomienda interrumpir el tratamiento con bevacizumab e iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado en aquellos pacientes que sean diagnosticados de fascitis necrosante.

Bevacizumab es un inhibidor de la vasculogénesis y la angiogénesis que está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en el tratamiento de:

- Carcinoma metastásico de colon y recto
- Cáncer de mama metastásico
- Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante.
- Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.
- Cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario.

Se han notificado casos de fascitis necrosante, in-

cluyendo casos mortales, en pacientes que recibieron bevacizumab (Avastin®), tanto en los ensayos clínicos como tras la comercialización del medicamento.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con bevacizumab e iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado en aquellos pacientes que sean diagnosticados de fascitis necrosante.

Los casos notificados de fascitis necrosante se dieron en pacientes con diferentes tipos de cáncer. La mayoría presentaban perforación gastrointestinal, formación de fístula o complicaciones de la cicatrización antes de desarrollar fascitis necrosante.

Votrient® (pazopanib) y riesgo de hepatotoxicidad

El tratamiento con pazopanib se asocia frecuentemente a la aparición de alteraciones en la función hepática. Llevar a cabo un seguimiento más frecuente de los pacientes tratados con pazopanib entre las semanas 3 y 9 de tratamiento, puede conducir a una detección más temprana, tanto de cualquier alteración en las pruebas de función hepática en suero, como de una posible hepatotoxicidad.

Pazopanib es un inhibidor de tirosina quinasa, que está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia.

Se publica esta nota para informar a los profesionales sanitarios acerca de una recomendación importante relacionada con la frecuencia de realización de pruebas hepáticas en suero debidas al potencial hepatotóxico de este medicamento:

A diferencia de lo que originalmente se venía recomendando, a partir de ahora, las pruebas de función hepática en suero se deben realizar con mayor frecuencia durante las primeras 9 semanas de tratamiento.

- En concreto dichas pruebas se deben realizar:
 - Antes de empezar el tratamiento con **Votrient®** (pazopanib).
 - En las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento.
 - En el tercer y cuarto mes, y después, de manera periódica según esté

clínicamente indicado.

- Si se detecta elevación de los niveles de enzimas hepáticas, se debe realizar una mayor monitorización o interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente.

El tratamiento con pazopanib se asocia frecuentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes tratados) a la aparición de alteraciones en la función hepática. Se han producido casos poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ pacientes tratados) de fallo hepático, incluyendo casos mortales. En las revisiones periódicas de seguridad se han identificado elevaciones de ALT, AST y bilirrubina principalmente entre las semanas 3 y 9 de tratamiento.

Originalmente, el requisito era monitorizar la función hepáticas al menos una vez cada 4 semanas durante los primeros meses de tratamiento. Llevar a cabo un seguimiento más frecuente de los pacientes tratados con pazopanib entre las semanas 3 y 9 de tratamiento, puede conducir a una detección más temprana, tanto de cualquier alteración en las pruebas de función hepática en suero, como de una posible hepatotoxicidad.

Agonistas beta-adrenérgicos de acción corta en obstetricia: recomendación de restricciones de indicaciones

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 6 de septiembre de 2013 Ref: MUH (FV), 23/2013

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revaluación del balance beneficio-riesgo de los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta (SABA) en indicaciones obstétricas tras la identificación de casos graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares, que incluían isquemia miocárdica y edema pulmonar.

Los principios activos incluidos en esta revisión fueron fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, ritodrina, salbutamol y terbutalina. En España únicamente está autorizado ritodrina para indicaciones obstétricas con el nombre comercial Pre-par®, en forma de comprimidos y ampollas

inyectables.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

➤ Administración parenteral:

○ Los preparados parenterales siguen manteniendo un balance beneficio-riesgo favorable en tocolisis no complicada y determinadas urgencias obstétricas.

○ El uso parenteral de los SABA solamente debe aplicarse para el tratamiento a corto plazo (hasta 48 horas) para indicaciones obstétricas en pacientes

El uso parenteral de los SABA solamente debe aplicarse para el tratamiento a corto plazo (hasta 48 horas) para indicaciones obstétricas en pacientes que se encuentran en las semanas 22 a 37 de gestación.

que se encuentran en las semanas 22 a 37 de gestación. Se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento, la posible aparición de síntomas de tipo cardiovascular.

- Estos preparados no se deben utilizar en pacientes con menos de 22 semanas de gestación, con cardiopatía isquémica previa o con factores de riesgo significativos para ésta, o en aquellas con amenaza de aborto durante el primer y segundo trimestre de gestación.

- Durante el tratamiento se debe mantener la monitorización continua de la presión arterial y ritmo cardíaco, el balance hidroelectrolítico, así como los niveles de glucosa, lactato y potasio con objeto de identificar precozmente las posibles reacciones cardiovasculares.

➤ Administración oral y rectal:

- Actualmente el balance beneficio-riesgo de estos preparados en indicaciones obstétricas es desfavorable.

El PRAC ha recomendado revocar la autorización de comercialización de los preparados de administración oral o rectal autorizados únicamente en indicaciones obstétricas y modificar

las indicaciones y condiciones de uso autorizadas de los preparados de administración parenteral según lo expuesto anteriormente.

Mientras se adopta una decisión final sobre este asunto, dado que el único principio activo de los anteriormente indicados autorizado en España en indicaciones obstétricas es ritodrina (Pre-par®), la AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios:

- No utilizar ni prescribir ritodrina de administración oral (Pre-par® comprimidos).

- No utilizar ritodrina de administración parenteral (Pre-par® ampollas) durante más de 48 horas, en pacientes con menos de 22 semanas de gestación o en las condiciones clínicas indicadas anteriormente en esta nota.

- Cuando se utilice ritodrina de administración parenteral, monitorizar los parámetros cardiovasculares y bioquímicos mencionados anteriormente con objeto de identificar las posibles reacciones cardiovasculares que se pudieran presentar.

Puede consultarse la nota informativa completa en www.aemps.gob.es. Esta nota informa a los profesionales sanitarios acerca de los casos notificados

Filgrastim (Neupogen®) y pegfilgrastim (Neulasta®) están asociados con un riesgo de síndrome de fuga capilar

Esta nota informa a los profesionales sanitarios acerca de los casos notificados de síndrome de fuga capilar (SFC) asociados al tratamiento con filgrastim y pegfilgrastim.

Se han notificado casos de SFC en pacientes a los que se les administró filgrastim, incluidos pacientes que habían sido tratados con quimioterapia y un donante sano sometido a movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas. Se han notificado casos de SFC en pacientes tratados con quimioterapia a los que se les administró pegfilgrastim.

Los episodios de SFC varían en intensidad y frecuencia y su desenlace puede ser mortal. Este síndrome se caracteriza por la aparición de hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración.

Los profesionales sanitarios deben supervisar estrechamente a los pacientes y donantes sanos a los que se les administra filgrastim o pegfilgrastim para detectar la aparición de síntomas de SFC. En caso de que se observen, se debe administrar inmediatamente tratamiento sintomático estándar (que puede incluir cuidados intensivos).

Se debe advertir a los pacientes y a los donantes sanos, que en caso de experimentar síntomas de SFC deben ponerse en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas, que pueden llegar a desarrollarse muy rápidamente, incluyen edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio. las micciones), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio.

Los profesionales sanitarios deben supervisar estrechamente a los pacientes y donantes sanos a los que se les administra filgrastim o pegfilgrastim para detectar la aparición de síntomas de SFC.

Los casos se han notificado durante la experiencia poscomercialización a nivel mundial. Se notificaron un total de 34 casos de SFC asociados a la administración de filgrastim, de los que seis tuvieron un desenlace mortal, tras más de 8,5 millones de pacientes expuestos a filgrastim.

Se notificaron 4 casos de SFC asociados a la administración de pegfilgrastim, uno de ellos con desenlace mortal, tras más de 4 millones de pacientes expuestos a pegfilgrastim.

Risperidona o paliperidona: Riesgo de síndrome de iris flácido intraoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

En personas que toman medicamentos que contienen risperidona, paliperidona o palmitato de paliperidona existe el riesgo de desarrollar síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante y después de la cirugía de cataratas.

En personas que toman medicamentos que contienen risperidona (Risperdal, Risperdal Consta y genéricos de risperidona), paliperidona (Invega) o palmitato de paliperidona (Xeplion) existe el riesgo de desarrollar síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante y después de la cirugía de cataratas.

Dado que el IFIS se asocia con un aumento de complicaciones en la cirugía de cataratas, al realizar la historia clínica del paciente se deberá dejar constancia del uso actual o previo de los medicamentos anteriormente mencionados.

Se aconseja a los cirujanos que realicen la intervención con especial precaución en este tipo de pacientes. Si existe la sospecha de que puede llegar a desarrollarse un IFIS, puede ser preciso

adoptar las medidas necesarias para evitar el prolapso del iris durante la cirugía de cataratas.

Durante una supervisión rutinaria de farmacovigilancia, se detectó un aumento de la frecuencia de notificación de IFIS con el uso de risperidona. No se han recibido notificaciones en relación a paliperidona, sin embargo y dado que se trata de un metabolito activo de risperidona, la información y recomendación contenidas en esta comunicación también aplican a paliperidona.

No se ha establecido el posible beneficio de interrumpir el tratamiento con risperidona o paliperidona antes de someterse a cirugía de cataratas frente al riesgo de IFIS y se debe sopesar frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

Elección de un método anticonceptivo en adolescentes

Esther Martín Auriolés¹, Laura Godoy Romero¹, José J. Reyes de la Vega², Rocío Guzmán Moscoso², José P. De la Cruz Cortés², José A. González Correa².

CASO CLÍNICO

Acude a consulta una mujer de 33 años, con su hija de 14 años, solicitando a su médico de familia la indicación de un método anticonceptivo fiable ante el miedo de una posible gestación. Ambas son de etnia gitana, y la madre refiere que su hija ha empezado a vivir con su pareja, un joven de 17 años, con el que se ha casado por el rito gitano.

Discusión

Dada la edad de la paciente, nuestra primera opción sería recomendar un método de barrera por no presentar efectos adversos y proteger del riesgo de infecciones de transmisión sexual. Dado que la seguridad del método es dependiente de un uso voluntario y responsable, la madre nos solicita un método más seguro priorizando la evitación del embarazo.

Nos planteamos entonces una revisión de los diferentes métodos disponibles en la actualidad: anticonceptivos hormonales combinados (en sus diferentes presentaciones: oral, anillo vaginal o parches), solo progestágenos (oral, intramuscular depot (depo-progevera) o implante subcutáneo (el disponible en nuestro medio es implanon®) y el DIU (de cobre o con carga hormonal progestagénica: Mirena®)

Compartimos con la paciente y su progenitora la prioridad de elegir un método seguro y de fácil cumplimiento, y con un coste asumible para la paciente.

Se trata de una joven sana, sin antecedentes familiares ni personales de enfermedad tromboembólica. No es fumadora. Tuvo la menarquia a los 11 años y desde entonces presenta ciclos regulares (4-5/28 días) con un sangrado menstrual de cantidad normal. Su peso es de 52 kg y mide 150 cm (IMC 23.1) Exploración general normal. TA 110/60 mmHg. Se le realiza analítica general, sin que se observen alteraciones (hemograma y bioquímica básica con perfil hepático completo).

En principio, salvo por la edad, la paciente sería candidata al uso de cualquiera de los métodos previamente descritos.

Valoramos la posibilidad del DIU como método contraceptivo seguro (Índice de Pearl 0.9-3) y de larga duración (5 años). Aunque no se considera de primera elección en nulíparas, hay estudios que refieren que su inserción no es problemática, no existe riesgo de infertilidad posterior ni un aumento de la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria con los controles adecuados. El DIU de cobre si da lugar a menstruaciones más abundantes lo que podría ser causa de anemia. La paciente se muestra reticente por lo que descartamos su recomendación.

Esther Martín Auriolés¹, Laura Godoy Romero¹, José J. Reyes de la Vega², Rocío Guzmán Moscoso², José P. De la Cruz Cortés², José A. González Correa².

¹Unidad de Gestión Clínica "Rosaleda-La Roca",
²Grupo LiAIT, Departamento de Farmacología, Facultades de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga.

Al plantear un método hormonal, tenemos que valorar los efectos adversos que el tratamiento pudiera acarrear a la paciente.

Los anticonceptivos orales combinados son muy eficaces (Índice de Pearl 0.1-0.9) pero requieren un adecuado cumplimiento. Estudios publicados constatan índices de incumplimiento autorreferido (olvidos o tomas erróneas en el último mes) de un 48%, llegando al 57% en el grupo de mujeres más jóvenes.

Con respecto a otros métodos, tiene la ventaja de conseguir menstruaciones regulares, poco abundantes y menos dolorosas.

En cuanto a los posibles efectos indeseables, somos conscientes de los riesgos que conlleva el uso de anticonceptivos de forma prolongada y desde tan corta edad. El efecto anovulatorio de estos fármacos y la consiguiente deprivación estrogénica y la posible pérdida de masa ósea (DMO), aunque este freno ovárico podría ser compensado por el aporte exógeno de estrógenos. A este respecto, estudios retrospectivos realizados en población general, evidencian cierta mejoría en la DMO en mujeres peri y postmenopaúsicas. Estudios realizados en población joven señalan efecto neutro o ligera disminución de la masa ósea tras dos años de tratamiento, sobre todo con preparados con menos de 30 mcg de etinilestradiol.

El efecto es reversible tras el tratamiento. No hay estudios que valoren el efecto sobre el pico de masa ósea en tratamientos más prolongados.

Nos planteamos el uso de anticonceptivos combinados en forma de parche o anillo vaginal para asegurarnos un mejor cumplimiento. El hecho de que estas presentaciones no están financiadas y el coste que conllevan hacen que la paciente prefiera otra opción.

Nos quedaría por tanto la opción de utilizar anticonceptivos con progestágenos, solos, y por el ya referido mejor cumplimiento, las presentaciones depot (una inyección intramuscular cada tres meses) o implante subcutáneo (tres años de duración). La presentación de progesterona depot (Depo-Progevera® medroxiprogesterona acetato 150 mg) está financiada y el implante (Implanon 68 mg de etonogestrel, Índice de Pearl 0-0.8) aunque tiene un coste elevado puede ser suministrado gratuitamente en determinados casos. En nuestra Comunidad es éste preparado comercial el que está disponible y por tanto realizamos la revisión sobre esta presentación (hay otros implantes que contienen otros progestágenos).

El mayor inconveniente para su uso son las alteraciones en el patrón de sangrado menstrual, siendo este efecto una de las principales causas de abandono del método, principalmente en jóvenes. En la mayoría de los casos producen una disminución del sangrado (ciclos de más de 90 días), seguido de amenorrea, y raramente producen sangrados prolongados o frecuentes. En muchos casos para valorar la aceptación por parte de la paciente de la alteración del patrón de sangrado se opta por realizar un tratamiento con píldora de progesterona durante tres meses antes de decidir la inserción del implante.

El resto de los efectos indeseables son bien tolerados generalmente por las pacientes.

En relación con el efecto sobre la DMO, existen muchas publicaciones sobre este tema y algunas con resultados contradictorios. Todos los estudios constatan que durante el tratamiento con estos fármacos se produce una disminución de la DMO en cadera y columna y que este efecto es reversible completamente tras la retirada del tratamiento. En cualquier caso, no existen estudios tras tratamientos prolongados que evalúen el efecto final sobre el pico de masa ósea.

Aunque numerosos trabajos con Implanon® se han realizado con pacientes a partir de 15 años, en ficha técnica está aprobado para pacientes de 18 a 40 años de edad. Por tanto, en base a la bibliografía consultada, no pensamos que sea peor elección que otros métodos hormonales que no refieren la edad como contraindicación en su ficha técnica. No obstante, la utilización de este medicamento

deberá realizarse siguiendo la normativa para el uso de medicamentos en situaciones especiales (en este caso en relación a la edad de la paciente, RD 1015/2009), que incluye además del preceptivo consentimiento, la puesta en conocimiento del caso en la fiscalía de menores.

BIBLIOGRAFÍA

- Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol* 2012;120:983-8
- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (11): 749-763
- Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-Dose Oral Contraceptives and Bone Mineral Density: An Evidence-Based Analysis. *Review Article. Contraception* 2000; 61: 77-82
- Gai L, Jia Y, Zhang M, Ping Gai P, Wang S, Shi H, Yu X, Liu Y. Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception* 2012; 86: 332-336
- Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, Leslie Spangler L, Beasley JM, Reed S, Ott SM. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women. *Contraception* 2010; 81: 35-40
- Isley M. Implanon: The Subdermal Contraceptive Implant. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 364-367
- Deokar AM, Jackson W, Omar HA. Menstrual bleeding patterns in adolescents using etonogestrel (ENG) implant. *Int J Adolesc Med Health* 2011; 23(1): 75-7
- Tolaymat LL, Kaunitz AM. Long-acting contraceptives in adolescents. *Curr Obstet Gynecol* 2007; 19: 453-460.
- Pongsatha S, Ekmahachai M, Suntornlmsiri N, Morakote N, Chao-visitsaree S. Bone mineral density in women using the subdermal contraceptive implant Implanon for at least 2 years. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 109 .223-225
- Lewis LN, Doherty DA, Hickey M, Skinner SR. Implanon as a contraceptive choice for teenage mothers: a comparison of contraceptive choices, acceptability and repeat pregnancy. *Contraception* 2010; 81: 421-426
- Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, Makäräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon® compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 2000; 15:118-22

¿Se puede utilizar con seguridad la codeína en niños?

Sarahí Elizabeth VALDEZ ACOSTA y Francisco ABAD SANTOS
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario la Princesa.

La codeína es un fármaco analgésico que actúa sobre los receptores opiáceos predominantemente a través de su metabolito morfina, que es formado casi exclusivamente por la enzima genéticamente polimórfica del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Se encuentra autorizado como analgésico, bien como monofármaco o en combinación con otros principios activos (por ejemplo paracetamol, ibuprofeno o ácido acetil salicílico).

El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Existen diferencias genéticas en cuanto a la expresión de esta enzima que determinan el grado de esta metabolización y dependiendo del número de copias activas del CYP2D6 se pueden clasificar a los individuos en cuatro fenotipos: los metabolizadores lentos (ML), intermedios (MI), normales (MN), ultrarrápidos (MU).

Así, las personas con deficiencia en la enzima CYP2D6 (ML) obtendrán un menor efecto analgésico mientras que aquellas que tengan más de dos copias del gen que la codifica (metabolizadores ultra-rápidos) transformarán la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina.

Según la frecuencia de los polimorfismos se estima que alrededor del 7 al 10% de la población caucásica europea y el 1% de la población oriental es un metabolizador lento.

La duplicación del gen CYP2D6 se produce tanto en las variantes funcionales como en las no funcionales. Cuando se produce la duplicación de un alelo funcional CYP2D6 se origina un aumento de la concentración de la enzima que conlleva un aumento de la actividad enzimática que se conoce como metabolismo ultrarrápido. En la población española el 7% porta el gen CYP2D6 duplicado.

Este fenómeno explica la muerte de 2 niños, que se sometieron a amigdalectomía y adenoidectomía para tratar el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Un tercer niño tratado con codeína después de un procedimiento experimentó una depresión respiratoria que amenazó su vida, pero se recuperó posteriormente.

Los médicos que recetan los medicamentos que contienen codeína a los pacientes pediátricos después de una amigdalectomía o adenoidectomía deben indicar las dosis más bajas durante el menor tiempo y sólo en función de las necesidades. Los padres y cuidadores deben estar atentos a los síntomas de una sobredosis de codeína, que incluyen somnolencia inusual, dificultad para ser despertado, confusión y dificultad para respirar. Si se observan estos síntomas, se debe detener la administración de codeína y buscar atención médica de inmediato.

La FDA ha revisado los informes de eventos adversos para determinar si más niños han muerto a causa de una sobredosis accidental de codeína y si las muertes se han producido

en el curso de manejo del dolor después de los tipos de cirugías o procedimientos distintos de los ya comunicados.

Mientras tanto la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario que los profesionales sanitarios sigan estas recomendaciones:

➤ La codeína se utilizará para el tratamiento del dolor agudo moderado en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.

➤ El uso de codeína se contraindica en:

1. Pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido al incremento de riesgo de presentar reacciones adversas graves.

2. Aquellos pacientes que se sabe son metabolizadores ultra-rápidos, debido a que presentan un riesgo extremadamente alto de sufrir una intoxicación por morfina.

3. Mujeres durante la lactancia, debido al riesgo que presentaría el niño de sufrir reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultrarrápida.

➤ La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor.

➤ No se recomienda el uso de codeína en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

Conclusión:

Los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, y que estas reacciones pueden resultar muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos.

El porcentaje de niños metabolizadores ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible en la práctica clínica que permita conocer el grado de actividad enzimática.

La eficacia de este medicamento para el tratamiento del dolor en población pediátrica es limitada y no es significativamente superior a la de otros analgésicos no opioides.

Sería interesante conocer el polimorfismo genético para CYP2D6, de nuestros pacientes porque los metabolizadores lentos no van a responder a la codeína y en los ultrarrápidos es necesario vigilar el riesgo de reacciones adversas. No obstante, no se utiliza esta técnica en la práctica clínica por su elevado coste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert Lowes. FDA Warns of Codeine Overdose Risk After Pediatric Surgery, August 15, 2012. www.medscape.com
2. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm
3. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *The Pharmacogenomics Journal* 2007; 7: 257-65.

Orígenes y desarrollo de la quimioterapia antimicrobiana

Dr. José Nicolás Boada Juárez

RESUMEN

El desarrollo de la quimioterapia antimicrobiana, a diferencia de lo ocurrido con otros grupos terapéuticos, se produjo de manera escalonada a lo largo de quinientos años de historia, aunque sus hitos más brillantes se jalónaron durante los últimos cien años.

En efecto, primero se requirió la identificación de los microbios como causantes de ciertas enfermedades, después se acometió el objetivo de atacarlos sin dañar las células del huésped, y, por último, se alcanzó la posibilidad de obtener antimicrobianos de elevada potencia y escasa toxicidad, y, sobretodo, su disponibilidad para poder tratar a un sin número de pacientes que los demandaban para sobrevivir.

Para la identificación de los microbios como agentes etiológicos de múltiples enfermedades fue preciso desmontar las hipótesis medievales y renacentistas de miasmas y otros seres de ignota naturaleza como causantes del contagio, asuntos de los que se ocuparon dos gigantes de la ciencia: Pasteur y Koch. A la consecución de armas específicas contra los microbios se dedicaron, con éxito, Ehrlich y Domagk, cuyos logros son todavía de actual aplicación. Finalmente, en el desarrollo de los antibióticos como armas de elevada potencia y escasa toxicidad, y, principalmente en conseguir su disponibilidad para el tratamiento masivo de las infecciones, trabajaron con gloriosos resultados Fleming, Florey y Chain.

Tal vez lo más relevante de esta apasionante historia resida en dos hechos notorios: uno, que el trabajo en equipo de investigadores básicos, clínicos e industriales, tal como se llevó a cabo en la comercialización de la penicilina, constituyó una demostración de lo que se puede conseguir cuando existe una colaboración transparente encaminada a solucionar graves problemas de salud. Y otro, la radical constatación de que el trabajo tenaz, la experiencia y la formación en el quehacer científico, mucho más que la serendipia, son las auténticas claves del éxito en la investigación.

1. Introducción.

El Servicio Canario de Salud tuvo a bien dar a la luz, hace unos años, un libro de mi autoría titulado "Conceptos básicos en farmacología antiinfecciosa" en el que de manera sucinta exponía los principios que, basándome en mi experiencia, deberían guiar la terapéutica antimicrobiana. Fui consciente de que quedaban sin tratar los aspectos históricos del tema, carencia que tal vez se justificaba por el carácter práctico de la obra. Curiosamente, a finales de 2012, la Sociedad Canaria de Historia de la Medicina solicitó mi colaboración para clausurar su congreso anual con una ponencia sobre los orígenes y desarrollo de la quimioterapia antibacteriana. Los organizadores, considerando que ese año se cumplía el centenario de la muerte de Joseph Lister, uno los pioneros de la lucha antibacteriana, decidieron centrar la reunión en las infecciones.

Esta circunstancia me permitió retomar el asunto y dar rienda suelta a mis deseos de satisfacer, siquiera virtualmente, la carencia más arriba apuntada. La favorable acogida que tuvo mi aportación me sugirió la posibilidad de publicarla, lo que hago ahora contando para ello con la generosidad, hospitalidad y prestigio de "Actualidad en Farmacología y Terapéutica".

Como preámbulo es preciso decir que el desarrollo de la quimioterapia antibacteriana se diferencia notoriamente del de otros grupos de fármacos en cuanto a la nula participación del empirismo, o de la fortuna, en su descubrimiento y desarrollo - ya veremos después el escaso valor de la serendipia en este terreno -. La acción analgésica del opio, o la cardiotónica de la digital, precedieron en muchos años al descubrimiento de los principios responsables de tales efectos, datos empíricos que fueron de gran utilidad a los fitoquímicos para su identificación. En el caso de los antimicrobianos el proceso se produjo de manera escalonada y racional, es decir, primero fue necesario descubrir y establecer la etiología microbiana de las infecciones, en segundo lugar se requi-

Dr. José Nicolás Boada Juárez.

Catedrático de Farmacología. Profesor Honorario de la Universidad de La Laguna

rió la formulación, y posterior comprobación experimental, de una hipotética terapéutica "etiográfica" que permitiera usar fármacos capaces de atacar a los microorganismos sin dañar al huésped, y por último, fue preciso llevar a cabo ensayos clínicos para corroborar los hallazgos de laboratorio. Es menester decir que la construcción de las armas antimicrobianas y su posterior utilización clínica consumió, en conjunto, más de quinientos años, si bien las últimas y más brillantes etapas del proceso fueron liquidadas en poco más de cien años.

Con esta perspectiva, en el presente artículo trataré de recorrer estas etapas de manera sintética. En la bibliografía que se ofrece al final de este trabajo puede encontrarse información seleccionada sobre el tema.

2. De los *miasmas* a la etiología microbiana de las enfermedades.

Resulta sorprendente a los ojos de hoy que solamente hayan transcurrido 140 años desde que se propuso la etiología bacteriana para algunas de las más graves enfermedades; y aún más sorprendente que solamente haya mediado poco más de una centuria entre la introducción del primero y el último de los antimicrobianos. Es tentador para quien suscribe, hacer un recorrido tranquilo por la deliciosa historia de lo que fue la evolución de los saberes médicos sobre el modo en que los seres humanos contraen enfermedades infecciosas, es decir, desde los *miasmas* a los microbios. Y más tentador es aún recorrer la historia de la terapéutica desde las repugnantes porquerías medievales hasta los arsenicales de Ehrlich. Pero dejo a un lado tales divagaciones para centrarme en el asunto que sugiere el título del presente artículo.

La demostración de la etiología microbiana de las enfermedades comienza en realidad con las aportaciones de dos señeros precursores de nuestros conocimientos actuales, ambos coetáneos y renacentistas. Uno fue Girolamo Fracastoro, que en su *De contagione et contagiosis morbis* (1545), expone su teoría acerca de que las epidemias no son debidas a castigos de los dioses, sino a contagios por "seminaria", o sea, gérmenes no vivos, surgidos por generación espontánea en los propios tejidos orgánicos, los cuales producen el contagio - véase que la etiología que realmente preocupaba era la de las epidemias - directamente o a través de fomites (ropa, por ejemplo) o del aire.

El otro precursor, mil veces citado en las

obras de historia de la Medicina, fue Teofrastus Bombastus ab Hohenheim (1493-1541), Paracelso, que en su *Opus paramirum ad medicam industriam y Paragranum* sitúa los cimientos de la medicina en cuatro sillares nuevos, entre los cuales la alquimia figura como un procedimiento innovador para la obtención de principios curadores de las enfermedades, aunque de momento sin demasiada eficacia en las epidémicas. Con ello, sin embargo, abrió la puerta al uso de productos químicos para el tratamiento de las enfermedades, lo que supuso una importante guía para las posteriores innovaciones químico-farmacéuticas.

Paso por alto los precarios avances durante el Barroco y la Ilustración relacionados con los saberes médicos, sobre todo los relacionados con la transmisión de las enfermedades. Cabe destacar no obstante la invención del microscopio por Anton van Leeuwenhoek (1674), curioso personaje merecedor de una biografía aparte, cuyo instrumento, y posteriores optimizaciones, fue imprescindible en el asunto de que estamos tratando; y también debe destacarse la teoría de su coetáneo, el polifacético jesuita Atanasio Kircher, sobre la "putredo animata" ("putrefacción animada"), mediante la cual, sin descartar la generación espontánea de Fracastoro, sugería que las infecciones podrían ser causadas por organismos vivos. En una posición distante de esta hipótesis se situó nada menos que Sydenham (1624-1689), quien propuso la existencia de "miasmas" de ignota naturaleza procedentes de suelos y aguas impuras que serían los causantes de tales enfermedades. Por último, la introducción de la vacuna antivariólica por Jenner (1796), señalaba claramente la responsabilidad de organismos vivos en la transmisión de ciertas enfermedades.

Así, al iniciarse el siglo XIX, los avezados espíritus de los científicos del momento se encontraron con una viva discusión sobre la naturaleza de las infecciones, y, al mismo tiempo, con instrumentos técnicos apropiados para echar luz en tal debate. Los estudios serios sobre las causas de algunas enfermedades contagiosas estaba, pues, en sus comienzos.

En este punto no es posible continuar sin mencionar dos gigantes de la investigación microbiológica del siglo XIX: Louis Pasteur y Robert Koch. El caso del pionero y revolucionario Pasteur es ciertamente llamativo pues era químico de profesión; a veces pienso que fue ésta una circunstancia favorable para su producción científica, pues le permitió tener

una visión diferente de la realidad biológica y también un conocimiento experimentado de ciertas técnicas de laboratorio. Podría sintetizar la imagen de Pasteur señalando que más que un bacteriólogo o un químico fue el primer bioquímico de la historia.

Pasteur había nacido en Dole (1822), en una familia humilde; estudió Química en la Escuela Superior Normal de Paris y por sus trabajos experimentales fue nombrado prontamente, en 1854, Profesor de Química y Decano de la Facultad de Ciencias en Lille. Aunque había demostrado su pericia en el análisis de los tartratos del vino (fue el primero en describir los isómeros ópticos del tartárico), la historia microbioquímica comienza con sus estudios sobre la cerveza, pues en aquel tiempo los fabricantes de este producto se quejaban de que ciertas partidas se volvían amargas y viscosas, en tanto que otras permanecían perfectamente transparentes. En 1871, Pasteur pudo identificar en las partidas alteradas unos cuerpos microscópicos en forma de bastón, diferentes de los mohos, que no aparecían en las muestras normales. Esto le hizo pensar que había microbios procedentes del aire que contaminaban los caldos. Enlazó esta observación con lo que podría ocurrir en las heridas putrefactas, que según él, estarían contaminadas por gérmenes ambientales, lo que le llevó, en 1871, a describir el "vibrion septique" (*Clostridium septicum*). La trascendencia de esta observación fue incuestionable, pues con ella se desmontaba la teoría de que los seres vivos se producían por "generación espontánea", incluyendo los microorganismos. Pasteur y su equipo pudieron demostrar ante los recalcitrantes y ostracistas pseudocientíficos de su época, entre ellos Pouchet (director del Museo de Historia Natural de Rouen) y sus "animálculos" generadores de enfermedades, que era posible la vida sin oxígeno (la fermentación anaerobia) así como la resistencia de ciertos microbios a vivir en condiciones adversas, en relación al hallazgo de gérmenes esporulados.

En su intervención en la Academia de Ciencias de París, en 1878, Pasteur presentó, en colaboración con Joubert y Chamberland, su trabajo "*La theorie des germs et ses applications a la medicine et a la chirurgie*", que bien puede considerarse la aportación príncipes a la etiología bacteriana de las enfermedades; dos años más tarde, como generalización de esta teoría, proponía a los cirujanos que esterilizaran los instrumentos quirúrgicos y que se lavaran las manos a conciencia antes de acometer su tarea. Precursores de estas prácticas preventivas,

aunque de manera empírica, fueron el británico Joseph Lister (1827-1912) y el húngaro Ignaz Semmelweis (1818-1865), impulsores del uso de los antisépticos en las heridas y en las salas de operaciones y de los lavados de manos sistemáticos antes de cualquier maniobra exploratoria o quirúrgica.

Resulta imposible resumir aquí la vasta labor de Pasteur en campos tan divergentes como la microbiología médica, la enología, la fermentación anaerobia y la química-física, y aunque no hizo aportaciones directas al campo de la terapia antimicrobiana, sin sus contribuciones generales no hubiese sido posible su surgimiento. En realidad Pasteur unió a sus conocimientos técnicos su fina inteligencia para diseñar experimentos en muy pocos pasos, lo que le permitía alcanzar brillantes resultados en escaso tiempo. Fue ésta una de las peculiaridades que más admiraba Fleming en este científico. Y todavía sorprende al repasar su biografía, la extraordinaria, y paradójica, dificultad que tuvo para ser nombrado miembro de la Academia de Ciencias de París, máxima institución científica de la época. La creación en 1888 del Instituto Pasteur, una de las instituciones de mayor prestigio en el campo de la microbiología y epidemiología del mundo entero, permite continuar rememorando constantemente la labor de este científico incombustible. Cuando tenía 46 años le sobrevino un ictus que le produjo una hemiplejía con la que convivió y continuó trabajando hasta los 73 años, momento en que un nuevo ictus acabó con su vida.

Las bases científicas de Pasteur fueron complementadas por Robert Koch (1843-1910) con la identificación definitiva de los microbios como agentes patógenos. En su etapa de Profesor de Higiene en Berlín y Director del Instituto Prusiano de Enfermedades Infecciosas estableció los criterios para asignar a una enfermedad una etiología bacteriana, es decir, lo que en términos actuales podría considerarse la "prueba de concepto": 1) el germen debe hallarse en todos los casos de la enfermedad; 2) debe poder cultivarse en estado puro; 3) debe ser capaz de originar infección, incluso después de varios pases en el medio de cultivo; 4) debe ser obtenible de un animal inoculado y cultivado de nuevo. Aplicando estos criterios identificó el bacilo productor de la tuberculosis en 1882 y a continuación otros muchos de los gérmenes causantes de enfermedades graves.

3. La “bala mágica” de Ehrlich.

De acuerdo con lo que se lleva expuesto, a finales del XIX, la fruta estaba madura. En efecto, ya era evidente que muchas enfermedades eran producidas por microorganismos vivos y también parecía claro que había productos químicos, concretamente los antisépticos, que actuaban como antimicrobianos, si bien presentaban la importante limitación de que solamente podían administrarse por vía tópica, dada su elevada toxicidad sistémica.

En este estado de cosas, aparece en nuestra escena Paul Ehrlich, estrella todavía hoy luminosa del firmamento científico europeo. A él debemos la primera contribución a la farmacología antiinfecciosa.

Ehrlich nació en 1854, el 14 de marzo, en Strehlen, Silesia, en el seno de una rica familia judía. Estudió medicina en Breslau y aunque no puede decirse que fuese un estudiante brillante, obtuvo su licenciatura en 1878, con 24 años. Inició su formación de postgrado en el Departamento de Medicina Interna del Charité Hospital, de Berlín.

Paul fue un personaje dotado de gran vitalidad y relevancia social. Fumaba mucho, del orden de 20 puros diarios, y también bebía en cantidad, sobre todo con amigos con los que gustaba discutir de química.

Paul estaba obsesionado con los colorantes y su fijación a los tejidos. Llevaba los bolsillos llenos de lápices de colores y escribía o hacía bocetos de sus observaciones o ideas allí donde le pillaba, bien fuera la suela de los zapatos, la mesa de la cocina, la bata de laboratorio, o las paredes. Una de esas ideas mantenía atrapada su atención: la fijación de los colorantes a los tejidos orgánicos, y sobre todo la relación entre la estructura química del colorante y su capacidad de fijación. Dedicaba a ello largas horas de trabajo en su laboratorio, de modo que su primer artículo versó precisamente sobre la teoría y la práctica de las tinciones histológicas, hasta el punto de que la moderna hematología le debe métodos de tinción que permitieron la identificación de nuevos tipos celulares, cual es el caso de los mastocitos. Muestra de estas inquietudes fue que en una conferencia impartida por Koch se dio cuenta de que durante el estudio histológico de un fragmento hepático había observado la presencia del bacilo tuberculoso, al que Koch dedicaba aquella conferencia. Corrió al laboratorio a perfeccionar la técnica de tinción y al día

siguiente le enseñó el resultado a Koch, que quedó admirado de la nitidez de la imagen microscópica. Aquello sirvió para que a partir de entonces, se estableciera entre ellos una entrañable relación, y también fue la base en que se apoyaron Ziehl y Neelsen para el desarrollo de su método de identificación del bacilo de Koch. En 1885, Ehrlich, lamentablemente, encontró micobacterias en su propio esputo y tuvo que irse a Egipto a limpiar sus pulmones durante dos años. Koch le preparó una cura a base de tuberculina que no dio resultado, a pesar de lo cual sobrevivió. Poco después publicó un trabajo en el que indicaba que las células bacterianas poseen multitud de receptores para captar nutrientes. Y partir de esta observación dedujo que si los nutrientes se sustituían por productos dañinos con capacidad para fijarse a los mismos receptores, la célula microbiana podría resultar dañada sin hacerlo las del huésped.

Posteriormente describió su teoría de la cadena lateral de los anticuerpos para fijar antígenos específicos, basándose en la teoría de la especificidad llave-cerradura propuesta por Emil Fisher para los enzimas. Lo realmente sorprendente fue su hipótesis, mil veces comprobada, de que los receptores se encuentran ya en la célula antes de que aparezca la proteína sensibilizante. Esto no fue nada menos que la base de la teoría receptorial para la acción de los fármacos, que compartió con Langley. Su axiomática frase en latín *corpora non agunt nisi fixata* resume con precisión su incuestionable hipótesis.

En 1896, Ehrlich pasó al Institute for Serum Research and Serum Testing recientemente creado. Allí colaboró con el Nobel Behring en el campo de la difteria y el tétanos. Pero tal vez sus contribuciones más interesantes surgen a partir de 1901, compartidas con el japonés Shiga, en el estudio y diseño de colorantes que hicieran diana en los tripanosomas productores de la enfermedad del sueño (*la bala mágica*), sin afectar al huésped. Tras dos años de experimentos encontraron que un colorante rojo era capaz de matar los tripanosomas; le denominaron “Rojo Tripán”, nombre con el que se comercializó. Tras este éxito, fue nombrado director de la Georg-Speyer-Haus, de Frankfurt, y allí junto a Bertheim y Hata estudiaron decenas de derivados arsenicales del Atoxyl para el tratamiento del paludismo. Uno de ellos, el 606 (arsfenamina), poseía actividad contra el germen y no era tóxico para el ser humano. Poco después Ehrlich lo ensayó en conejos infectados de sífilis y comprobó que los cu-

raba con una sola dosis (por aquel entonces se utilizaban tratamientos mercuriales de dos a cuatro años de duración). Esto hizo que en un par de años se consumieran unas 400.000 dosis del producto en todo el mundo, comercializado como *Salvarsán* (*el arsénico que salva*). Pero el *Salvarsán* desencadenaba trastornos neurológicos importantes y ello obligó a Ehrlich, mediante delicados estudios de relación estructura:actividad a preparar una nueva molécula, la 614, conocida como *Neosalvarsán* (nearsfenamina), mucho menos tóxica, que fue comercializada en 1913. Este fue el tratamiento estándar de la sífilis hasta la introducción de la penicilina.

Ehrlich, que había recibido el Nobel en 1908, terminó diabético, sufrió dos accidentes cerebrovasculares y falleció víctima del último en agosto de 1915. Se halla enterrado en Frankfurt. Su extraordinaria vida fue incluso llevada al cine en 1940.

4. Un colorante singular: el “prontosil”.

Como ya se lleva dicho, Ehrlich había desarrollado su hipótesis de la fijación de los colorantes en los microbios (término acuñado por él) de manera selectiva, consiguiendo una acción letal si éstos eran nocivos para ellos. Y también, siguiendo su hipótesis, había iniciado con éxito el tratamiento de la sífilis con derivados arsenicales.

Ello enlaza con el hecho de que, a finales del siglo XIX, la firma Bayer, fundada en 1863, disponía de una línea de producción de colorantes derivados de la anilina y, más importante, en 1890 había sintetizado y comercializado la aspirina, lo que les llevó a inaugurar una línea química farmacéutica industrial.

Es el momento de dar entrada en escena a un nuevo personaje: Gerhard Domagk, nacido en Brandenburgo en 1895. Domagk había sido nombrado en 1927 Director del recién establecido Instituto de Patología Experimental y Bacteriología de Bayer. Domagk conocía bien las teorías de Ehrlich sobre la actividad antimicrobiana de algunos colorantes, por lo que sugirió a los químicos de la Bayer, Mietz y Klarer, que le enviaran muestras de los colorantes que fueran obteniendo para ensayarlos en cultivos bacterianos. Su protocolo consistía en estudiar primero la acción antiestreptocócica *in vitro* y, en los casos favorables, estudiar su actividad antibacteriana en ratones. Hubo repetidos fracasos, hasta que en 1932 le trasladaron un colorante rojo, derivado de la crisoidina, que pa-

recía contener una porción sulfamídica. El ensayo *in vitro* de este producto no dio resultados, pero sin que se sepa demasiado bien por qué, lo ensayó en ratones infectados. El experimento consistió en inyectar estafilococos virulentos a 26 ratones; 14 los dejó sin tratar y a los restantes les administró por vía oral, una hora y media después, el colorante rojo. A los cuatro días todos los ratones tratados sobrevivían en tanto que los no tratados habían muerto. El nuevo colorante fue denominado Prontosil Rojo.

El hallazgo fue tan espectacular que Bayer presumió que iba a obtener pingües beneficios económicos con este descubrimiento; ello hizo que Domagk no pudiese publicar sus observaciones hasta 1935. A pesar de todo hubo filtraciones, y desde el Instituto Pasteur, Trefouel, pidió a Bayer muestras del Prontosil para su estudio, petición que fue rechazada. Los químicos del Pasteur, capitaneados por Jacques Trefouel intentaron entonces la síntesis del Prontosil, y sorprendieron a todo el mundo con el hallazgo de que la molécula se componía de dos partes unidas por un doble enlace que se rompía en el interior del organismo. Una era el triaminobenceno, de color rojo y sin actividad antibacteriana, y la otra la p-amino-benceno-sulfonamida, incolora, portadora de la actividad antimicrobiana. Esto tenía gran importancia porque la porción sulfamídica había sido sintetizada en 1908 por un químico alemán para su tesis doctoral y ello significaba que no podía patentarse ni por Bayer ni por nadie.

Ante esta dificultad, diversas empresas desarrollaron inmediatamente patentes para cubrir derivados sulfamídicos que pudiesen ser posteriormente comercializados.

Curiosamente, el desarrollo clínico de las sulfamidas, alemanas, va a tener lugar en territorio británico, y nada menos que en el mismo laboratorio en que trabajaba nuestro último personaje de hoy, Alexander Fleming, del que me ocuparé en breve. El investigador responsable de esta transmisión científica germano-inglesa fue Leonhard Colebrook.

En efecto, Colebrook, graduado en Medicina en el St Mary's Hospital en 1906 pasó al laboratorio de Fleming en 1907 para trabajar al lado Sir Almroth Wright. Por su exitoso trabajo, Colebrook fue nombrado en 1919 miembro del “staff” del Medical Research Council. Su principal preocupación investigadora era conseguir la curación de la fiebre puerperal, de

alta mortalidad, producida por el *Streptococcus pyogenes*. Su persistencia en este tema era originado por una cuestión de carácter personal: la esposa de un buen amigo había fallecido a consecuencia de este mal. Colebrook, intentó primero una vacuna, terapéutica tan del gusto del polémico Wright, pero no dio resultado. Después ensayó derivados arsenicales, que en manos de Ehrlich habían servido para tratar la sífilis, pero tampoco esta alternativa dio resultados. Diez años después, siendo a la sazón Director de los laboratorios del Medical Research Council, en el Queen Charlotte's Hospital, aún continuaba en su empeño de conseguir un tratamiento eficaz contra la sepsis puerperal. En 1935 cayó en sus manos por casualidad el trabajo de Domagk sobre las sulfamidas. Consiguó entonces persuadir a Bayer para que le enviase unas muestras del Prontosil. A partir de ese momento se iniciaron los ensayos clínicos en la fiebre puerperal y entre 1936 y 1937 publicó cinco trabajos dando a conocer los primeros resultados. La conclusión más importante fue que en Inglaterra y en el País de Gales, en 1934, antes de las sulfamidas, la mortalidad materna por fiebre puerperal era de 19,5 por 10000 nacimientos y desde la introducción de las sulfamidas la cifra había descendido a 5.4 en 1940. En el interín, además, las sulfas ya se habían revelado como un tratamiento eficaz para otras infecciones graves, como la meningitis meningocócica, erisipela, neumonía, gonococia, disentería bacilar y las infecciones urinarias. Y también se había puesto de manifiesto su capacidad para inducir una rápida resistencia en muchos de los gérmenes inicialmente sensibles.

Cuando la penicilina, años después, se consolidó como tratamiento de elección de la fiebre puerperal, las sulfamidas fueron postergadas, pero como señaló Ronald Hare en 1970, "no hay dudas, si las sulfamidas no hubiesen mostrado el camino, era improbable que la penicilina hubiese emergido desde su oscuridad".

A Domagk le concedieron el Nobel de Medicina en 1939, pero los nazis le impidieron que lo recogiera, pues era judío, al igual que lo era el premio Nobel de la Paz de 1935, Von Ossietzky; en represalia contra el comité sueco, Hitler decretó que ningún alemán podía aceptar tal distinción, de manera que la Gestapo le arrestó y le obligó a renunciar al premio. Lo pudo recoger, no obstante, en 1947, finalizada la guerra, pero sin recompensa monetaria porque su importe ya había sido distribuido en otros menesteres. Añadamos que Domagk tra-

bajó también en la terapia anticancerosa y en el tratamiento de la tuberculosis, campo éste en el que le debemos la introducción de las tiosemicarbazonas y sobre todo de la isoniazida.

5. Y en los "arcana" estaba la "vis curatrix naturae".

En 1887 Vuillemin había definido la antibiosis del siguiente modo: "Cuando dos cuerpos vivos se unen íntimamente y uno de ellos ejerce una acción destructora sobre una porción más o menos grande del otro, puede decirse que existe antibiosis." Hecha esta introducción, no hay quien no vincule el nacimiento de los antibióticos a la penicilina, y a su vez no hay quien no vincule este hecho a Alexander Fleming. Y no seré yo quien deshaga esta imagen.

La mejor biografía de Fleming, porque fue encargada por su esposa que puso a disposición del autor toda la documentación posible, fue escrita por André Maurois; en ella puede hallarse una descripción fiable y detallada de la manera en que se produjo la observación que abrió la puerta de la antibioterapia.

La historia del hallazgo de la penicilina, bastante alejada de la idílica imagen del investigador que es sorprendido por un fenómeno biológico, es imposible de resumir en pocas páginas. Y aún menos la biografía de Alexander Fleming.

La observación de que los estafilococos no crecían en un medio en el que se hallaba presente el *Penicillium* había sido precedida por la no menos interesante observación, unos diez años antes, de extraordinario significado fisiológico más que terapéutico, de la acción antibacteriana de la lisozima, enzima protectora de las superficies mucosas frente a gérmenes patógenos.

Fleming había observado que depositar lágrimas en una suspensión bacteriana producía la clarificación de la turbidez debida al crecimiento de los gérmenes en el tubo de ensayo. Ello se debía a la presencia en las lágrimas de la enzima lisozima que destruía los gérmenes presentes. La investigación de la lisozima, iniciada a comienzos de los años 20, proporcionó a Fleming un valioso entrenamiento metodológico y sobre todo le demostró la *vis curatrix naturae*, a lo Paracelso, y le colocó en el mástil del vigía que busca cualquier atisbo de tierra en el océano de la lucha antimicrobiana. Pero al igual que le ocurriría más tarde con la peni-

cilina, la carencia de bioquímicos en su Laboratorio del St Mary's (en parte porque eran repudiados por el jefe Wright), impidió su aislamiento y purificación, aunque sí llegó a la conclusión de que se trataba de una enzima. Teniendo en cuenta este precedente, cuando una de las mañanas revisaba los cultivos en placas de su laboratorio (los guardaba todos por si acaso veía algo de interés), vió dos cosas que le parecieron insólitas, una, que en una de ellas había crecido un moho y, otra, que alrededor del moho no crecía la bacteria que había sembrado días atrás. Al observarlo le dijo a su doctorando Pryce, "that is funny...". Sin duda, la ausencia de gérmenes en el entorno del hongo le recordó el efecto "lítico" antibacteriano de la lisozima. Y ahí arrancó la historia de la penicilina.

Primero pidió a los micólogos que identificasen el hongo, que, por cierto, se equivocaron, después lo cultivó repetidamente (con la ayuda de Ridely y Craddock) para obtener el líquido amarillento que lo rodeaba, a continuación comprobó que tenía poder bactericida sobre cocos gram positivos y gram negativos, pero no sobre muchos bacilos; por último comprobó que no era tóxico cuando se administraba por vía parenteral (aunque nunca la ensayó en ratones infectados), lo cual era verdaderamente excitante; finalmente bautizó con el nombre de penicilina al producto activo, en lugar de "penicilim" como le sugería el jefe Wright. También cayó en la cuenta de que la sustancia en cuestión era inestable y prácticamente imposible de purificar y concentrar.

Fleming comunicó sus hallazgos al Medical Research Council sin conseguir interesar a nadie, como le había ocurrido con la lisozima, y finalmente publicó sus observaciones, con una extraordinaria precisión y claridad, en el *British Journal of Experimental Pathology*, en 1929. También es verdad que investigadores anteriores habían observado fenómenos parecidos que tampoco interesaron a nadie: el propio Lister en 1871, Joubert y Pasteur en 1877 y Duchesne en 1897 (que escribió incluso su tesis doctoral sobre el antagonismo entre hongos y microbios) habían avisado de la posible presencia de antagonismos entre microorganismos, como sucede en los seres superiores. Fleming conocía estos trabajos, pues incluso escribió que la competencia entre microorganismos, como arma terapéutica, gozaba de pocos amigos. Como acabo de señalar, a pesar de la publicación de su trabajo, nadie pareció interesarse en el tema. Los derivados arsenicales, el mercurio y las sales de bismuto seguían estan-

do en la primera línea del tratamiento de una enfermedad tan seria como la sífilis.

Así, pues, muchos autores han afirmado que durante los diez años siguientes, Fleming al fracasar en sus intentos de purificar y concentrar su "penicilina", había tirado la toalla. No sólo eso. También se dijo que Dubos, que había encontrado otros dos antibióticos producidos por microbios del suelo, los cuales fueron desarrollados antes del definitivo lanzamiento de la penicilina, fue quien puso de nuevo en escena la penicilina. Aun siendo de gran interés, el trabajo de Dubos aportó a la terapéutica un arma de menor interés que la penicilina. Este científico había aislado del suelo, efectivamente, el *Bacillus brevis* que era capaz de producir unos compuestos (tirocidina y gramicidina) que digerían los polisacáridos de la membrana de diferentes patógenos, exponiéndolos a la acción deletérea de los leucocitos. El problema era su toxicidad, la cual imposibilitó su uso sistémico, aparte de que su compleja estructura química hubiese limitado su posterior desarrollo industrial. En cualquier caso la idea de Dubos, que era ingeniero agrónomo, consistía en alimentar a los neumococos con bacterias del suelo, los cuales se "suicidaban" con este alimento, mecanismo de acción ciertamente original.

Pero, según la documentada biografía de Maurois, Fleming no había tirado la toalla ni mucho menos. Como escocés tozudo había continuado en su empeño de conseguir la identificación, purificación y concentración de la penicilina, aunque para ello topaba con toda clase de dificultades. Una de ellas fue el advenimiento de las sulfamidas, que hizo que el mundo científico y profesional girara sus ojos hacia tan importante recurso terapéutico. En segundo lugar el escaso apoyo recibido de parte de su jefe, el siempre extemporáneo Wright; en tercer lugar la carencia de químicos en su laboratorio, y también fuera de él, preparados para llevar adelante el proyecto de aislamiento y purificación de la nueva sustancia (los últimos que lo intentaron fueron, Ristrick, Lowell y Clutterbuck), lo que imposibilitaba su uso en el ser humano. A pesar de todo, Fleming continuó luchando para promover su penicilina por encima de todas estas dificultades, pues estaba convencido de que ésta, en distintos aspectos, era superior a las sulfamidas. En tal sentido, informó a la Royal Society que éstas no actuaban si el tamaño del inóculo era demasiado grande aparte de que su efecto era solamente bacteriostático. En cualquier caso, y por si fuera poco, en 1935, en Europa

empezaban los ruidos de sables, lo que probablemente iba a ser una de las causas de la aceleración de la historia de la penicilina.

Y abordamos así la última etapa del advenimiento de la antibioterapia. Las bacterias ya habían sido identificadas como causa de enfermedades y se disponía de sustancias químicas, aunque encerradas en un caldo de cultivo de un hongo, desprovistas de toxicidad y con demostrada actividad antibacteriana. ¿Qué faltaba? Solamente poder utilizarlas en el ser humano a gran escala, para lo que era necesario producirlas en estado puro y concentrado, problema que había sido el caballo de batalla de Fleming durante la década de los años treinta. La solución estaba próxima a llegar de manos de otros dos nuevos protagonistas.

Howard Florey, un australiano de Adelaida nacido en 1898 tras concluir sus estudios médicos, se trasladó mediante una beca Rhodes a la Universidad de Oxford, primero, y a Cambridge, después, y en 1925, fue becado por la Fundación Rockefeller a Pensilvania, para formarse al lado del Prof Richards, Vice-Presidente de aquella universidad. En 1929 conoció los estudios de Fleming sobre la lisozima, y tras ser nombrado profesor de patología en la Sir William Dunn School, de Oxford, trabajó en su purificación, lo que consiguió en 1937 junto a Chain. Por entonces Chain, un judío alemán, formado en Berlín, nacido en 1906, que había huido de los nazis a Inglaterra, concretamente a Cambridge, empezó a trabajar con Hopkins, quien le puso en contacto con Florey. Éste le contrató como bioquímico y comenzó el estudio de sustancias líticas, entre ellos los venenos de las serpientes y la lisozima de Fleming. Tras resolver su identificación y purificación se interesó por otras sustancias de origen natural que tuviesen propiedades semejantes a la lisozima y se interesó por el trabajo de la penicilina de Fleming, publicado en 1929. Con una subvención de la Rockefeller, de 5000 dólares, estos dos científicos pusieron manos a la obra para obtener e identificar la penicilina. Pidieron a Fleming cultivos del *Penicillium* y mediante un procedimiento nuevo, la liofilización, utilizada habitualmente para otras finalidades, consiguieron aislarla e identificarla en el caldo de cultivo del hongo. A continuación, la prepararon para ensayarla en ratones infectados con estafilococos, lo cual no se había hecho hasta entonces. Comprobaron su inocuidad y su eficacia, y con la colaboración de otro miembro del equipo, Heatly, verificaron que el producto semipurificado era mil veces más potente que el producto en crudo y diez veces

más potente que las sulfamidas. El 25 de mayo de 1940 tomaron tres grupos de ratones infectados, unos con estafilococos, otros con estreptococos y los restantes con clostridios. Heatly, tras toda una noche de observación, tuvo la oportunidad, por primera vez, de ver que los controles habían muerto todos a la mañana siguiente, mientras que los tratados con el producto por vía sistémica habían sobrevivido. El experimento se repitió con el caldo procedente de otro cultivo con los mismos resultados.

La historia de la producción industrial de la penicilina sería tema para otro artículo, no sólo por la documentación existente sobre el asunto, sino por lo apasionante de su desarrollo. Baste decir que se necesitó el dinero y los recursos norteamericanos, los cuales fueron gestionados con ahinco por Florey y Chain; así mismo fue necesaria la contribución de las grandes compañías farmacéuticas que empezaban a surgir por entonces, y la puesta en marcha de procedimientos, como la fermentación, para conseguir las enormes cantidades de antibiótico que se requirieron para el tratamiento de los miles de combatientes y de pacientes aquejados de infecciones hospitalarias y de la comunidad que sin su utilización hubiesen fallecido irremisiblemente.

A España, la penicilina llegó a través del estraperlo desde países como Brasil, en cantidades insuficientes para un tratamiento pleno. Ello hizo que los dos primeros pacientes, uno en Galicia y otro en Andalucía, no alcanzasen la curación. Sí que la alcanzó, sin embargo, el Prof Jiménez Díaz, que había contraído una neumonía neumocócica durante su veraneo santanderino de 1943, y gracias a sus colaboradores que conocían a personajes que frecuentaban el "Perico Chicote", lograron la cantidad suficiente para obtener una respuesta favorable.

Más que hacer una historia romántica de todos estos hechos, en el que el tratamiento del primer enfermo, un policía de Oxford, por lo tanto en un lugar cercano a la fuente de producción, es una página gloriosa de la historia de la medicina, me interesa resaltar que todo ello fue posible gracias a algo impensable en los tiempos actuales: la transparencia en el intercambio de conocimientos entre investigadores, la inexistencia de barreras administrativas para ello, el conocimiento mutuo de las bases científicas, todo ello acordado de manera explícita por los grupos de investigadores que participaron en este proceso final. Diría que fue una historia irrepetible. ¿Seríamos capaces

en nuestros días de poner de acuerdo a May & Balle, Glaxo, Wellcome, British Drug Houses, Boots, Imperial Chemical Industries, Kemball y Bishops para conseguir la producción de un compuesto de perentoria necesidad, como le fue la penicilina en aquellos años? Esas empresas, en perenne contacto con los investigadores de Oxford, y con la coordinación de un Comité general de la penicilina, presidido por Sir Henry Dale, lo consiguieron. Sin ir más lejos, como contraste, el desarrollo de las sulfamidas fue limitado por las trabas de las compañías productoras, que debido a sus intereses económicos privaron al Instituto Pasteur de avanzar en la quimioterapia antimicrobiana. Es tal vez ésta la diferencia de la investigación iniciada y dirigida desde un hospital universitario y la dirigida desde la industria farmacéutica.

Un penúltimo comentario. Fleming, Florey y Chain compartieron merecidamente el Nobel de 1945. Sin embargo, resulta sorprendente que las masas populares y los políticos vieron en Fleming al auténtico innovador de la terapéutica antimicrobiana. Los testimonios de admiración que despertó en todo el mundo fueron realmente impresionantes, tanto que no ha habido científico tan apasionadamente querido como él. Tal vez su imagen de investigador atípico, y su manera de transmitir la ciencia hayan sido claves en este fervor popular. Pero en cualquier caso sería de interés conocer las causas del escaso fervor suscitado por Florey y Chain.

Finalmente una reflexión de ética heurística: ¿han visto ustedes, lectores, la serendipia en alguna parte de la presente historia? Esa ridícula idea de que Fleming descubrió la penicilina por chiripa

debería ser erradicada para siempre de la historia de la medicina. En efecto, lo que aquí he descrito, desde Fracastoro hasta Fleming, son observaciones y esfuerzos denodados de seres de extraordinaria inteligencia y terquedad en el trabajo, formados, informados y atentos a lo que la naturaleza les ponía delante; todos ellos poseían una inusual capacidad para interpretar correctamente esas claves de la "vis curatrix naturae", y de esa manera resolver problemas graves para la salud del género humano. Oigamos a este respecto lo que decían los propios protagonistas de nuestra historia.

Ehrlich acostumbraba a decir que para tener éxito hacían falta cuatro G, en alemán: Geld (dinero), Geduld (paciencia), Geschick (inteligencia) y Gluck (suerte). El propio Pasteur dejó acuñada otra sentencia: "Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés" (1854). Y como muy bien señaló el gigante de la penicilina a una pregunta formulada por un periodista: "Cuando descubrí la penicilina no estaban los filamentos del penicilium puestos en pie gritándome ¡oiga que nosotros fabricamos un producto muy importante!". Y todo esto tiene, como en las fábulas, una moraleja: es el trabajo continuado y pertinaz el que produce los grandes avances. Descabalgemos a la serendipia de cualquier virtualidad.

Y me detengo aquí por autodisciplina, pues detrás de la estreptomycin, de las cefalosporinas, y de muchos más de los más modernos antimicrobianos, naturales y sintéticos, se esconden historias extraordinarias. Sirva lo aquí relatado como puro botón de muestra.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnett JA. A history of research on yeasts. 2: Louis Pasteur and his contemporaries, 1850-1880. *Yeast* 2000; 16: 755-771.
- Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology* 2008; 82:171-179.
- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of b. Influenzae. *Br. J. Exp. Path.* (1929) x, 3.
- Garrod LP. Alexander Fleming, a dedication on the 50th anniversary of the discovery of penicillin. *Br J Exp Pathol.* 1979; 60:1-2.
- González J, Orero A. La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 446-450.
- Gradmann Ch. Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Med History* 2001; 45:1-32.
- Howie J. Penicillin: 1929-40. *BMJ* 1986; 293:158-159.
- Kaufmann SH. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:373.
- Loudon I. The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936-1945. *J R Soc Med.* 2008;101:148-55.
- Maruta H. From chemotherapy to signal therapy (1909-2009): A century pioneered by Paul Ehrlich. *Drug Discov Ther.* 2009; 3:37-40.
- Maurois A. Fleming. *Ed CID, Madrid,* 1963.
- Obituary. G. Domagk. *Br Med J.* 1964;1(5391):1189.
- Obituary. Lord Florey. *Br Med J.* 1968;1(5591):582-4.
- Porter JR. Louis Pasteur: Achievements and disappointments, 1861. *Bacteriol Rev* 1961; 25:389-403.
- Prieto J. El regreso al futuro 10 años después. *Rev Esp Quimioterap,* 2007; 20: 241-4.
- Rolinson NG. Forty years of lactam research. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:589-603.
- Schultz MG. Robert Koch. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 547-9.
- Sevillano D, Ramos C. El nacimiento del mayor invento del siglo XX. *Rev Esp Quimioterap.* 2007; 20: 354-8.
- Singapore Med J 2007; 48 (1) : 4.
- Tan S, Grimes S. Paul Ehrlich (1854-1915): man with the magic bullet. *Singapore Med J* 2010; 51: 842.
- Tan SY, Rogers L. Louis Pasteur (1822-1895): the germ theorist. *Singapore Med J.* 2007;48:4-5.
- Thorburn AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915) *Br J Vener Dis* 1983; 59:404-5
- Van Epps HL. René Dubos: unearthing antibiotics. *J Exptl Med* 2006; 203:259
- W. Brumfitt and J.M.T. Hamilton-Miller. The changing face of chemotherapy. *Postg Med J* 1988; 64:552-8.
- Wainwright M. The history of the therapeutic use of crude penicillin. *Med History,* 1987; 31: 41-50.

BLOQUEADORES DE KV1.3 PARA COMBATIR LA OBESIDAD

La obesidad es una pandemia global que requiere urgentes medidas terapéuticas. Según la OMS, el sobrepeso y la obesidad son el quinto factor de riesgo de defunción en el mundo, y al año fallecen más de 2,8 millones de personas por estas patologías. Las opciones farmacológicas para su tratamiento son limitadas, por lo que resulta imprescindible el desarrollo de nuevas terapias con innovadores mecanismos de acción.

Kv1.3 es un subtipo de canal de potasio dependiente de voltaje, presente en numerosos tejidos pero cuyo papel fisiológico sigue siendo una incógnita para los investigadores. Ha sido asociado con la regulación de la respuesta inmunológica, por su expresión en linfocitos T. De hecho, cuatro compañías tienen actualmente inhibidores de este canal en ensayos preclínicos para enfermedades autoinmunes.

En el año 2003, el Dr. Xu y colaboradores, de la Universidad de Yale, decidieron examinar el papel fisiológico de Kv1.3 in vivo. Para ello, generaron un ratón knockout Kv1.3^{-/-} y estudiaron su fenotipo. Así fue cómo descubrieron una nueva función del canal: regulación del peso corporal y metabolismo energético. No habiendo diferencias entre el consumo de alimento y el ejercicio físico, los ratones knockout Kv1.3^{-/-} pesaban menos que los controles y su tasa metabólica basal era mayor. Ante una dieta hipergrasa, el incremento de peso de los ratones knockout fue menor y, a diferencia de los controles, no desarrollaron hiperglucemia ni hiperinsulinemia.

En 2011, investigadores de Kineta Inc., empresa dedicada a la biotecnología, se encontraban estudiando en monos el compuesto ShK-186, que es un bloqueador potente y selectivo del canal. Apreciaron que los animales tratados tenían niveles de colesterol menores que los controles. A raíz de esta observación, el grupo del Profesor George Chandy de la Universidad de California, Irvine, se propuso comprobar si mediante un bloqueo farmacológico del canal Kv1.3 se reproducían los mismos efectos que con el silenciamiento del gen que lo codifica. En otras palabras, si ShK-186 poseía un potencial uso terapéutico frente a la obesidad.

El pasado mes de abril fueron publicados los resultados de dicha investigación. Utili-

zando un modelo de ratón con obesidad y resistencia a la insulina inducidos por una dieta rica en grasas y fructosa, ShK-186 previno el aumento de peso en estos ratones. Sin embargo, no produjo una disminución de peso en ratones con dieta normal, por lo que parece que el canal posee una mayor sensibilidad en aquellos roedores con dieta inductora de obesidad. También redujo la dislipemia, adiposidad, hígado graso, hiperglucemia y resistencia a la insulina (todas ellas complicaciones frecuentes de la obesidad).

El Profesor Chandy propone un triple mecanismo de acción: disminución de la resistencia periférica a la insulina (promoviendo la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática), disminución de la inflamación relacionada con la obesidad (por disminución de TNF- α) y aumento de la activación del tejido adiposo pardo (responsable de la termogénesis).

Esta actividad multidiana hace que el ShK-186 sea un compuesto único en su campo y nos ofrece un nuevo mecanismo farmacológico para combatir la obesidad. El siguiente paso es examinar el efecto de ShK-186 u otros bloqueadores del canal Kv1.3 en humanos frente a enfermedades relacionadas con la obesidad.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando

LA ACTIVACIÓN DE LA INTEGRINA $\alpha 4 \beta 1$ POR PI3K α ESTABLECE UN NICHOS PARA TRATAR LAS METÁSTASIS EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

Aproximadamente el 90 % de las muertes causadas por el cáncer son debidas a la metástasis, capacidad de las células cancerosas de penetrar y circular por los vasos sanguíneos y linfáticos, siendo así capaces de llegar a tejidos de otras partes del cuerpo y crear allí un nuevo foco canceroso.

La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es un indicador de mal pronóstico en muchos tipos de tumores. Por este motivo, la definición de los mecanismos que promueven la metástasis del tumor a los ganglios linfáticos podría permitir nuevos abordajes terapéuticos que mejoren los resultados clínicos en pacientes con cáncer.

Parece ser que la linfangiogénesis (forma-

ción de nuevos vasos linfáticos) es crucial para que las células cancerosas puedan metastatizar los ganglios linfáticos. Sin embargo, la biología de este proceso, y particularmente su regulación, no está clara.

Los investigadores del trabajo a que hace referencia el título, liderados por Judith A. Varner y publicado en mayo de 2013 en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States*, han encontrado que el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C) (relacionado con la formación de nuevos vasos linfáticos) activa una integrina denominada $\alpha 4\beta 1$ en los vasos linfáticos, haciéndolos más atractivos a las células tumorales metastáticas.

El VEGF-C, mediante la unión a su receptor VEGF-R3, activa la fosfatidil inositol 3, 4, 5 kinasa α (PI3K α), que llevará a una activación de $\alpha 4\beta 1$, estimulando por último la linfangiogénesis.

Además de promover la expansión de los vasos linfáticos, $\alpha 4\beta 1$ actúa como un ligando para VCAM-1 expresado por las células tumorales. La unión de estas dos moléculas produce así una retención de las células tumorales en el endotelio linfático, promoviendo la metástasis en los ganglios linfáticos.

Han comprobado además, que $\alpha 4\beta 1$ podría usarse como un biomarcador útil para medir el riesgo de cáncer, ya que el aumento de su expresión es característico en los ganglios linfáticos de pacientes con cáncer de mama, incluso antes de que se haya producido metástasis en los ganglios linfáticos.

De esta manera, los antagonistas de moléculas que promuevan la linfangiogénesis en ganglios linfáticos, tales como la integrina $\alpha 4\beta 1$ o VEGF-R3, o los antagonistas de moléculas que promuevan la adhesión de células tumorales al endotelio linfático, como VCAM-1, pueden constituir la base de nuevas terapias para suprimir la metástasis tumoral.

Carmen Pérez de Nanclares
Instituto Teófilo Hernando

UN NUEVO TRATAMIENTO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE BASADO EN LA INHIBICIÓN DE RECEPTORES TIROSIN-CINASA ACOPLADOS A JANUS: EL TOFACITINIB

A principios de la década de los 90, el profesor John O'Shea, un inmunólogo del Instituto de artritis y enfermedades musculoesqueléticas y piel (NIAMS) del Instituto Nacional de Salud (NIH) americano descubrió el significado potencial de la inhibición de la vía de señalización JAK3-STAT activada por los receptores de tipo tirosin-cinasa. Ésta vía de señalización es mitogénicamente activa, y afecta a los procesos de

transcripción del ADN para aquellos genes que participan en la inflamación. Además, la transducción de la señal a través de la cinasa JAK, o también llamada Janus, muestra un comportamiento muy promisorio para su activación por el ligando, al activarse por más de 60 citocinas endógenas. Estudiando este receptor, el profesor O'Shea observó que aquellos pacientes que padecen una mutación en la cadena g común a la que se acopla intracelularmente JAK3, padecen una inmunodeficiencia grave, que se hereda de forma autosómica recesiva. Esta observación sugiere que los receptores tirosin-cinasa acoplados a JAK-STAT tienen funciones importantes en la inmunidad del individuo, participando en la maduración y especialización de las células CD4 del sistema inmune innato. Por este motivo se propuso como una diana terapéutica para la búsqueda de nuevas moléculas con un perfil inmunomodulador, con un potencial uso en enfermedades, como por ejemplo, la artritis reumatoide o el rechazo de órganos trasplantados.

En 1994, Pfizer estableció una colaboración con el NIH en un convenio público-privado para desarrollar nuevos medicamentos basados en esta hipótesis de trabajo. Sin embargo, Pfizer no empezaría esta colaboración hasta el año 1996, cuando el NIH declinó su política que dicta que el precio en el mercado de un producto que resulta de su colaboración debería de ser proporcional a la inversión pública, y además que garantice "la seguridad y la salud de los ciudadanos". El descubrimiento, desarrollo preclínico y clínico de tofacitinib se hizo en los laboratorios de Pfizer con la colaboración del NIAMS. El fruto de esta colaboración maduró en noviembre de 2012 cuando la "Food and Drug Administration" (FDA) lo aprobó para la artritis reumatoide. Una vez en el mercado americano, los reumatólogos se quejaron de que el coste de 2.055 \$ mensuales que cuesta el tratamiento es demasiado caro considerando la ayuda pública que había recibido este proyecto, aunque el precio es un 7 % menor que otros tratamientos de nueva generación. La noticia es que recientemente también ha sido aprobado el uso de tofacitinib (Xeljanz®) por vía oral en Japón con la indicación de "adultos con artritis reumatoide que no han tenido una respuesta satisfactoria a las terapias existentes". La pauta posológica son 5 mg dos veces al día. Pfizer Japón y Takeda, que son las compañías farmacéuticas que van a comercializar este medicamento, ya había sacado al mercado otros fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide como el etanercept (Enbrel®).

A pesar de su comercialización en Japón y Estados Unidos, su aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento está siendo más dificultosa debido a motivos de seguridad. Aunque los efectos adversos más importantes detectados en los ensayos clínicos para el medicamento fueron el incremento de los niveles de colesterol (LDL: 12 a 25 mg/dL y HDL

8 á 10 mg/dL a dosis medias) y neutropenia. Lo realmente importante fue que en Abril de 2011 se murieron cuatro pacientes que participaban en el ensayo clínico. Las investigaciones de Pfizer en relación a este suceso llegaron a la conclusión de que sólo una de las cuatro muertes era atribuible al uso del fármaco. Por esta razón, la FDA aprobó el medicamento con la indicación de "tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a, o a los que no toleran el, metotrexato. El medicamento muestra además una advertencia de que los pacientes que se lo administren tienen un alto riesgo de infecciones oportunistas, tuberculosis, cáncer y linfomas.

Juan Fernando Padín Nogueira
Dpto. Farmacología y Terapéutica e Instituto Teófilo
Hernando de I + D del Medicamento.
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid.

RAMUCIRUMAB MEJORA LA SUPERVIVENCIA FRENTE AL CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico es el cuarto cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. La quimioterapia estándar es la primera línea de tratamiento para el adenocarcinoma gástrico avanzado, con una media de supervivencia de 8 a 10 meses. Aún no disponemos de una segunda línea de tratamiento aprobada, por lo que nuevos fármacos son necesarios para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

El factor de crecimiento endotelial vascular y su receptor -2 (VEGF y VEGFR-2) están implicados en la angiogénesis tumoral, es decir, la formación de vasos sanguíneos nuevos clave para el crecimiento de los tumores malignos. Mayores concentraciones tumorales y circulantes de VEGF están asociadas con un peor pronóstico para los pacientes, mayor agresividad y progresión del cáncer gástrico. Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano antagonista de VEGFR-2, que previene la unión del ligando VEGF y toda cascada de activación posterior.

Con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de este fármaco, se realizó un ensayo clínico fase III (REGARD, n° NCT00917384), publicado en octubre de este año en la prestigiosa revista *The Lancet* y en el que han participado investigadores del Hospital Vall d'Hebron y del Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Se trata de un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Se realizó entre octubre del 2009 y enero del 2012, participando 119 hospitales de 29 países de América, Europa, Asia, Australia y África. Se reclutaron 355 pacientes de entre 24 y 87 años con adenocarcinoma gástrico avanzado, que continuó progresando tras la primera línea de tratamiento con qui-

mioterapia. Se dividieron en dos grupos (2:1): ramucirumab 8 mg/kg intravenoso 1 vez a la semana durante 2 semanas o placebo. El análisis se hizo por intención de tratar y el principal objetivo era estudiar la supervivencia total de los pacientes.

Los médicos observaron una mejora de la media de supervivencia (5,2 meses frente a 3,8 meses del grupo placebo), un mejor control del tumor y una reducción a la mitad del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. Los efectos secundarios fueron similares a los observados en el grupo placebo, a excepción de los niveles de hipertensión (efecto adverso frecuente de tratamientos anti-angiogénicos) que fueron mayores en el grupo con ramucirumab.

Estos resultados posicionan al ramucirumab como el primer tratamiento biológico en monoterapia capaz de aumentar la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, en segunda línea de tratamiento. Actualmente se está asociando el ramucirumab con otros quimioterápicos utilizados para el cáncer gástrico (ClinicalTrials.gov, n° NCT01170663) para ver si muestra una sinergia y los resultados son aún más positivos.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando

KCC2: UNA NUEVA DIANA PARA EL ALIVIO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático es una afección neurológica producida por una lesión en el sistema nervioso o por un mal funcionamiento de éste. Según la Sociedad Española de Neurología, en nuestro país más de 300.000 personas sufren dolor neuropático crónico. Constituye un reto terapéutico dado el escaso conocimiento que tenemos sobre su fisiopatología. Entre los fármacos disponibles para el tratamiento se encuentran pregabalina (agonista de receptores GABA), fentanilo (agonista del receptor opioide μ), capsaicina (agonista del receptor vanilloide TRPV1), ziconotida (bloqueador del canal de Ca^{2+} tipo N) y duloxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina). El problema, además de los efectos secundarios, es su limitada eficacia en clínica. Sólo son efectivos en un 30% de los pacientes y esos pacientes sólo consiguen un alivio del 30%.

El cotransportador K^+/Cl^- KCC2 es el responsable del mantenimiento de las bajas concentraciones de cloro intraneuronal, lo cual es esencial para la inhibición postsináptica a través de los receptores de GABA y glicina. KCC2 es exclusivo del sistema nervioso central y, al contrario que otros receptores KCC, no está involucrado en la regulación del volumen en riñones y vasos sanguíneos, por lo que está libre de este tipo de

efectos adversos. En el dolor neuropático, la actividad de KCC2 está comprometida, lo que lleva a una disminución de la inhibición gabaérgica y el subsiguiente dolor neuropático. También se ha observado en ratas que la microglía induce la actividad de KCC2 cuando se produce un desequilibrio en la concentración del ión cloro causado por daño a un nervio.

El grupo canadiense del Dr. De Koninck centró sus esfuerzos en identificar un compuesto capaz de estimular la actividad de KCC2. Llevaron a cabo un "high-throughput screening" de una librería de más de 92.500 compuestos, de la cual seleccionaron un cabeza de serie selectivo sobre KCC2, carente de citotoxicidad y con buen perfil farmacocinético: CL-058. A partir de éste, sintetizaron más de 300 análogos para optimizar su potencia y perfil farmacocinético. Así, el CLP290 fue el mejor de ellos. Con una vida media de 5 h, es capaz de restaurar los niveles normales de actividad de KCC2, muestra una potencia en el rango nanomolar y es selectivo sobre KCC2 y no sobre otros KCC. Además observaron un efecto analgésico equivalente al de la pregabalina, pero sin el efecto adverso de ésta de afectación de las funciones motoras. Estos resultados han sido publicados en octubre de este año en la prestigiosa revista *Nature Medicine*.

Pero estos datos son sólo una prueba de concepto para validar los agonistas de KCC2 como posibles fármacos para el dolor neuropático. Son necesarios nuevos agonistas, porque esta primera familia ha mostrado problemas de biodisponibilidad en estudios preclínicos en perros. Además es necesario validar la hipótesis en más modelos animales de dolor neuropático, estudiar si la célula puede desarrollar mecanismos compensatorios a largo plazo y ver cuánto puede durar el efecto. Sin embargo, si los agonistas de KCC2 consiguen superar todos estos obstáculos estaremos ante un nuevo grupo terapéutico con indicación no sólo para el dolor neuropático, sino también para todas aquellas alteraciones que cursan con dishomeostasia en la concentración de cloro, como la epilepsia, la migraña, la ansiedad o la espasticidad motora.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando

MST1 PROMUEVE LA INTERACCIÓN ENTRE BECLINA1 Y BCL-2, INHIBIENDO ASÍ LA AUTOFAGIA EN EL FALLO CARDÍACO

La autofagia es un proceso mediante el cual proteínas citosólicas, así como orgánulos son captados por una membrana, creando autofagosomas para posteriormente fusionarse con lisosomas y degradar así los componentes. Es necesaria, por lo tanto, una buena función de la autofagia para mantener el buen funcionamiento celular. En experimentos en los que se suprimía la ac-

tividad de Atg5, causando una inhibición de la autofagia, se observó fallo cardíaco y acúmulo de agregados proteicos, proponiendo a la autofagia como un mecanismo relacionado con el buen funcionamiento cardíaco. Además, son varios los estados patológicos en los que se ha observado un aumento de autofagia, como por ejemplo, infarto de miocardio, isquemia/reperfusión y aumento de presión. Esto se atribuye a un mecanismo compensatorio, que tiene como fin conseguir recuperar energía y eliminar mitocondrias dañadas por el estrés, así como agregados proteicos. Por otro lado, un aumento descompensado de autofagia puede tener como consecuencia una degradación masiva de proteínas y orgánulos que lleva a la muerte celular.

En el caso de la isquemia/reperfusión ocurre un aumento de Beclina-1 (un homólogo de Bcl-2, implicado en la formación de autofagosomas y en la fusión del autolisosoma) lo que estimula masivamente la autofagia en el corazón, y la supresión mediante la disminución de expresión de Beclina-1 mejora el daño en el miocardio. Por lo tanto, el proceso de autofagia tiene que estar sumamente regulado, ya que tanto el aumento de actividad, como la disminución es perjudicial. Para ello, es muy importante llegar a conocer el mecanismo implicado en esta regulación, el cual sigue siendo desconocido.

Una de las proteínas implicadas es Mst1, una serina-treonina cinasa, componente de la señalización Hippo (supresión tumoral), la cual regula tanto la apoptosis como el tamaño de órganos. Es la cinasa más activa durante la apoptosis de cardiomiocitos. Además, es conocido que la activación continuada de Mst1 en el corazón provoca cardiomiopatía, mientras que la inhibición de Mst1 endógena previene de la apoptosis y la cardiomiopatía frente a estrés. Basándose en resultados preliminares los cuales sugerían que Mst1 facilitaba la acumulación de proteínas en agregosomas y p62 en el corazón in vivo, quisieron observar si la activación de Mst1 por estrés inhibe la autofagia, afectando a los cardiomiocitos y llevando a fallo cardíaco.

En este estudio los autores mostraron que la inhibición de la autofagia durante el infarto de miocardio es perjudicial y que Mst1 parecía estar implicado, ya que el ratón knock-out para Mst1 no mostraba las mismas alteraciones. Además, demostraron tanto in vivo como en cardiomiocitos transfectados con MST1, que la activación de dicha cinasa es suficiente para estimular los agregados proteicos. Observaron también que Mst1 inhibía directamente la autofagia en cardiomiocitos y para ahondar en el mecanismo de acción, analizaron la implicación de Ulk1, Atg4B, Atg5, Beclina 1, Atg7 y LC3 (proteínas relacionadas con la autofagia). Sólo observaron que Mst1 regulaba negativamente el complejo Beclina1-Vsp34 mediante la inhibición de la asociación de ambas. De manera más específica observaron que era una fosforilación específica (Thr108) en Beclina-1 lo necesario para la interacción entre ésta, la cinasa Vsp34 y

proteínas Bcl-2. Por lo tanto demostraron que el aumento de expresión de Mst1 conducía a una inhibición de la autofagia durante el fallo cardíaco, que mediante la fosforilación de Beclina-1 inducía a una interacción con Bcl-2 que conducía a un aumento de apoptosis y daño cardíaco, proponiendo así a Mst1 como una buena diana terapéutica para el tratamiento del fallo cardíaco.

Izaskun Buendía
Instituto Teófilo Hernando

LA COMISIÓN EUROPEA APRUEBA TYBOSTTM, UN NUEVO AGENTE POTENCIADOR PARA LA TERAPIA DEL VIH

El 25 de Julio de 2013, el Comité de Medicamentos de Uso Humano recomendó la concesión de una autorización de comercialización del medicamento Tybost, el cual fue aprobado por la Comisión Europea el 25 de Septiembre del mismo año.

Tybost está indicado como un agente potenciador de los inhibidores de proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) atazanavir (300 mg) y darunavir (800 mg). Estas proteasas virales son esenciales para el ciclo vital del virus, por lo que su inhibición permite parar la replicación viral y su posterior infección de nuevas células.

El principio activo de Tybost es el cobicistat, un potente inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A). Este fármaco es así capaz de elevar los niveles en sangre de medicamentos que sean metabolizados por esta enzima (como son el atazanavir y darunavir), mejorando así su eficacia y reduciendo sus efectos adversos, debido a la posibilidad de disminuir su dosis.

Es decir, que Tybost actúa solo como un potenciador farmacocinético, careciendo de actividad antiviral por sí mismo.

La aprobación de Tybost se respalda en los resultados obtenidos en un estudio de fase III (Estudio 114), en el que se mostró que la acción de Tybost no fue inferior a la de ritonavir (fármaco antirretroviral utilizado con anterioridad), cuando se administraron junto con atazanavir. A lo largo de 48 semanas, tanto cobicistat como ritonavir obtuvieron tasas similares de supresión virológica, con un 85% para el caso de cobicistat y un 87% para el ritonavir. En relación a los efectos adversos, aproximadamente un 7,3% de los pacientes a los que se les administró cobicistat tuvieron que suspender el tratamiento a causa de reacciones adversas al medicamento, siendo un 7,2% en el caso de pacientes a los que se les administró ritonavir.

Tybost podría suponer una importante alternativa a ritonavir, ya que si bien tiene un efecto pronunciado sobre el sistema enzimático CYP3A, no afecta a otros sistemas enzimáticos, un problema común con ritonavir. Este

nuevo fármaco, tampoco afecta a las funciones de las células adiposas (como sí hacía ritonavir), lo que convierte a cobicistat en un fármaco con menos riesgo de producir acumulación de grasa y sensibilidad a la insulina como efectos adversos.

Carmen Pérez de Nanclares
Instituto Teófilo Hernando

BENZTROPINA PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

Aunque los compuestos candidatos para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva abundan, pocos llevan a la remielinización neuronal. Un nuevo estudio sugiere que un antiguo medicamento usado para la enfermedad de Parkinson, la benzotropina, podría ayudar a que se produzca la remielinización aunque se requiere una reformulación para mejorar la actividad y la especificidad del compuesto.

Hay muchas terapias inmunomoduladoras en el mercado que pueden parar o enlentecer el ataque autoinmune específicamente contra la mielina neuronal por células T en las recaídas-remisiones de la EM.

Sin embargo, cuando los pacientes llegan a la segunda fase de la EM los agentes inmunomoduladores no son capaces de prevenir la degeneración neuronal.

El único medicamento del mercado para la segunda fase de la EM es la mitoxantrona, que presenta cardiotoxicidad. Además hay otros siete compuestos en desarrollo de los cuales algunos anticuerpos como el BIIB033 (en fase II) o el HIGM22 (en fase I) pueden remielinizar axones y así revertir el curso de la enfermedad.

A día de hoy, un grupo de investigación de The Scripps Research Institute y the California Institute for Biomedical Research ha desarrollado un "screen" de pequeñas moléculas que pueden lograr la remielinización. En concreto se han identificado compuestos en rata que promueven la diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) a oligodendrocitos maduros que forman la mielina. En EM este proceso de diferenciación está dañado. Junto con todas estas moléculas, el equipo de investigación eligió la benzotropina para hacer estudios adicionales debido a su administración oral y a que cruza la barrera hematoencefálica.

En cultivo de OPCs de rata con benzotropina se induce la diferenciación de los OPC y la remielinización del axón por el aumento de oligodendrocitos mielinizantes.

La benzotropina actúa a través de varios mecanismos incluyendo la de actuar como un anticolinérgico, un antihistamínico e inhibiendo la recaptura de dopamina. El equipo bloqueó cada uno de estos mecanismos para ver cuál era el responsable de la diferenciación de los OPC.

Encontraron que un agonista del receptor colinérgico muscarínico (pero no el nicotínico), la histamina y la dopamina bloquean el efecto de diferenciación de la benzotropina. En cambio, un antagonista del receptor muscarínico, específicamente de los receptores M1 y M3, como hace la benzotropina, induce la diferenciación de OPC en cultivos.

En un modelo de ratón con encefalitis autoinmune experimental (EAE), una inyección intraperitoneal de 10mg/Kg al día de benzotropina disminuye la severidad clínica en comparación con el control y previene la fase de recaída de la enfermedad. La benzotropina también disminuye la severidad de la enfermedad en comparación con sustancias inmunosupresoras en la EM que ya están en el mercado como son el Avonex IFN-B-1a y la Gilenya.

En la médula espinal de ratones con EAE que reciben benzotropina, la infiltración de células inmunes y la demielinización fueron las mismas que en los controles, sin embargo, el número de oligodendrocitos maduros aumentaron en los ratones tratados con benzotropina. Esto sugiere que la benzotropina induce remielinización sin alterar la respuesta inmune.

Finalmente el equipo probó los efectos de la benzotropina en combinación con inmunosupresores de EM. En ratones EAE, 2,5 mg/Kg de benzotropina más 1mg/Kg de Gilenya fue mejor que la Gilenya sola. También, 2,5 mg/Kg de benzotropina más 0,1 mg/Kg de Gilenya producen una disminución de la severidad de la enfermedad que es comparable a la administración de 1 mg/Kg de Gilenya sola.

Andrea Crespo Castrillo
Instituto Teófilo Hernando

CÉLULAS MADRE DE PLURIPOTENCIA INDUCIDA (iPS) ¿UNA CURA PARA EL PÁRKINSON?

Dentro de cuatro años se conmemorará que James Parkinson describió la enfermedad neurodegenerativa a la que dio nombre y que hoy día sigue sin tener cura, afectando a diez millones de personas en todo el mundo. ¿Cuál es su causa? La muerte de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro. La dopamina es un neurotransmisor clave y, en su ausencia, aparecen los temblores y los problemas motores que caracterizan la etapa temprana del párkinson. Los fármacos empleados en la actualidad pueden eliminar esos síntomas durante un tiempo, elevando la producción de dopamina, pero no logran detener la degeneración progresiva de neuronas que acaba afectando a la memoria, al habla y a los movimientos necesarios para la deglución.

El principal objetivo de la medicina regenerativa es transformar las células madre de pluripotencia inducida (iPS) derivadas de un paciente en tejidos que se le puedan

trasplantar para tratar su enfermedad. Son unas células madre tan versátiles como las embrionarias pero que se obtienen reprogramando o retrasando el reloj de células de la piel u otro tejido del paciente. Además, son genéticamente idénticas al paciente, de modo que los trasplantes derivados de ellas no deberían, por tanto, generar rechazo inmunitario.

Sin embargo, las predicciones más razonables fallan a menudo en biología y en los dos últimos años algunos experimentos con ratones han arrojado un jarro de agua fría sobre esas expectativas. Así, varios tipos de trasplantes derivados de células iPS indujeron una fuerte respuesta inmunitaria en el ratón receptor, pese a que el trasplante procedía de un ratón genéticamente idéntico a él. Por alguna razón que sigue sin estar del todo clara, las células iPS parecen generar rechazo en este modelo murino.

Pero no todo van a ser malas noticias y recientemente un grupo de científicos del Centro para la Investigación y Aplicación de las Células iPS de Kioto coordinado por el Dr. Jun Takahashi ha publicado un estudio en Stem Cell Reports que parece acercar el día en el que esos trasplantes sean posibles. Para ello, han utilizado ocho macacos criados con este propósito, les han extraído células de la piel y de la sangre y les han retrasado el reloj para convertirlos en células iPS. El descubrimiento de las células iPS propició que el Dr. Shinya Yamanaka, partícipe de este trabajo, ganara el Nobel en 2012.

Después han usado un protocolo a base de factores de diferenciación y otras moléculas con actividad biológica que, paso a paso, van diferenciando las células iPS primero en precursores de neuronas, luego en neuronas y finalmente en neuronas dopaminérgicas.

Los científicos japoneses han trasplantado esas neuronas a los mismos ocho macacos de los que habían partido, pero en dos tipos de condiciones: trasplantes autólogos y heterólogos; el resultado es un fuerte rechazo inmunitario en los trasplantes heterólogos y uno muy débil en los trasplantes autólogos. Este trabajo fue diseñado cuidadosamente para examinar la cuestión crucial del rechazo.

El experimento no aborda si las neuronas dopaminérgicas trasplantadas a los macacos pueden o no aliviar los síntomas del párkinson, puesto que los monos no tenían la enfermedad. Lo que sí es específico del párkinson es el tipo de neuronas producidas y el lugar del cerebro en el que deberían ser trasplantadas si los pacientes fueran humanos. Los investigadores han utilizado seis inyecciones de 800000 neuronas en el cuerpo estriado izquierdo del cerebro.

“Nosotros, y también otros laboratorios en Estados Unidos y Europa, estamos proyectando un ensayo clínico con pacientes con párkinson y calculamos que empezará en dos años”, comenta el Dr. Takahashi, consideran-

do que sus resultados ofrecen “una lógica para empezar a probar los trasplantes autólogos en situaciones clínicas, al menos con células neuronales”. También piensa que “el trasplante de neuronas derivadas de células iPS puede ser posible sin necesidad de utilizar fármacos inmunosupresores puesto que la respuesta inmunitaria no es nula, pero sí lo bastante baja como para que las células trasplantadas sobrevivan a largo plazo”. Finalmente afirma que “para que el uso de las células iPS sea amplio debe haber trasplantes alogénicos, puesto que el tratamiento del enfermo con sus propias células requiere tiempo y dinero, por lo que la vía ideal sería el uso de bancos de células iPS de diferentes donantes que se harían corresponder con el perfil del paciente para evitar rechazo, igual que con los bancos de sangre”.

Los científicos esperan que las células madre sirvan también algún día para tratar la diabetes, la artritis, las dolencias cardíacas, las lesiones medulares y muchas otras enfermedades hoy incurables. El párkinson, sin embargo, por el momento parece ir en cabeza.

Juan Alberto Arranz Tagarro
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

IMBRUVICA: UNA NUEVA ESPERANZA PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM)

El linfoma de células del manto es un tipo de linfoma no de Hodgkin. Se asocia con la sobreexpresión de la proteína ciclina D1 en los linfocitos B del paciente produciéndose un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, así como del bazo. Además, puede extenderse a otros tejidos como la médula ósea o el hígado. Suele desarrollarse en adultos de mediana edad, predominantemente varones, cuya esperanza de vida tras el diagnóstico será de en torno a 5 años. Asimismo, cabe destacar su consideración como enfermedad rara ya que representa entre un 2-10 % de los linfomas, con una frecuencia de 1/25.000

El pasado día 13 de Noviembre, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó un nuevo fármaco destinado a pacientes que sufren esta dolencia. IMBRUVICA, cuyo principio activo es ibrutinib, está indicado para aquellos pacientes que hayan recibido al menos una terapia previa. Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) que juega un papel esencial en la estimulación proliferativa de las células tumorales.

IMBRUVICA es un nuevo fármaco de administración oral que posee un perfil beneficio-riesgo más que favorable. Su aprobación está basada en datos obtenidos durante la Fase II del ensayo clínico (111 pacientes) en el que se ha demostrado una disminución del tamaño del tumor

mayor al obtenido con otros tratamientos, así como un aumento en la respuesta farmacológica. Aun así, no existen aun datos establecidos acerca de mejoras en la supervivencia. Al mismo tiempo, se están desarrollando más de 35 ensayos clínicos en los que se emplea este fármaco para tratar otras patologías asociadas con fallos en la funcionalidad de los linfocitos B.

A pesar de estos buenos resultados, no suele ser habitual que un fármaco se apruebe 4 meses después de presentar las solicitudes pertinentes por parte de la compañía encargada del desarrollo del mismo, en este caso, Pharmacyclics & Janssen Biothec Inc. Esto se debió a la implantación de un nuevo programa por parte de la FDA centrado en acelerar el proceso de inclusión de fármacos en el mercado para aquellos tratamientos que puedan mejorar el curso de patologías graves en las que peligre la vida del paciente.

Al igual que prácticamente la totalidad de fármacos en comercialización, IMBRUVICA posee multitud de reacciones adversas que han sido descritas durante el ensayo clínico, siendo las más comunes trombocitopenia, diarrea, fatiga, dolor muscular y edema, entre otros. Asimismo, no debe ser administrado junto a fuertes inhibidores de la isoenzima CYP3A ya que influiría en su metabolización haciendo que la biodisponibilidad del fármaco descendiera considerablemente, del mismo modo que está contraindicada su coadministración junto a fuertes inductores de esta enzima hepática.

IMBRUVICA no es más que un nuevo ejemplo del avance farmacológico que no sólo permite el desarrollo de un principio activo eficaz, sino el hallazgo de nuevas dianas terapéuticas que nos permitirán en un futuro combatir otras patologías asociadas.

Ana Isabel Casas Guijarro
Instituto Teófilo Hernando

TODAVÍA HAY MARGEN DE MEJORA EN EL ÁREA DE LOS DESÓRDENES DEL ÁNIMO

Mónica Hoyos Flight publicó el pasado mes de julio en la revista *Nature Reviews Drug Discovery* un artículo titulado “Room for improvement” en el cual apunta hacia nuevas posibles dianas terapéuticas alternativas a las actuales para el tratamiento de la depresión. Y es que a pesar de los esfuerzos en el área de la farmacoterapia para la depresión, a día de hoy muchos de los pacientes diagnosticados no responden a las terapias existentes. Dos estudios independientes del presente año alumbran sobre el mecanismo de acción de antidepresivos clásicos, hasta la fecha desconocidos.

Por un lado, Gulvins y colaboradores publicaron en *Nature Medicine* cómo dos antidepresivos clásicos tenían acción sobre la enzima esfingomielinasa. Tanto la ami-

triptilina (antidepresivo tricíclico) como la fluoxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) reducen la actividad de la esfingomielinasa, demostrado tanto en cultivo de neuronas como en hipocampos de ratón. La esfingomielinasa es la enzima implicada en catalizar la transformación de esfingomielina produciendo la liberación de ceramida. Estos autores han observado que los ratones que presentan altos niveles de ceramida a nivel hipocámpal tienen reducida tanto la neurogénesis, como la maduración y supervivencia neuronal, y desarrollan un comportamiento de tipo depresivo aún en ausencia de estrés. Estos autores describieron cómo los antidepresivos antes mencionados revertían todos estos parámetros, incluido el comportamiento tipo depresivo, vía la inhibición de la enzima esfingomielinasa y consecuente reducción de los niveles de ceramida.

Por otro lado, y de manera independiente, la revista *Journal of Neuroscience* publicó los resultados de Horton y colaboradores, donde demostraron cómo la molécula decynium-22 (D-22) mejoraba el efecto antidepresivo producido por fluvoxamina. Fluvoxamina pertenece también al grupo de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, manteniendo elevados niveles de este neurotransmisor en la hendidura sináptica. Sin embargo, existen transportadores adicionales de serotonina de baja afinidad y alta capacidad que funcionan aún en presencia de estos antidepresivos contribuyendo al aclaramiento del neurotransmisor y pudiendo en parte explicar la limitada eficacia terapéutica de estas moléculas. D-22 es un bloqueante sintético de los transportadores de cationes orgánicos (OCTs) y su administración en ratones favorece el efecto antidepresivo de fluvoxamina.

¿Deberemos inhibir la esfingomielinasa para lograr mejores resultados? ¿O será el bloqueo de transportadores adicionales de serotonina la clave para curar la depresión? En cualquier caso, con estos resultados se abre el horizonte hacia nuevas dianas sobre las que podrían estar actuando los antidepresivos clásicos y en cuya regulación podría estar la clave de una terapia más eficaz.

Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando

NUEVAS ESPERANZAS PARA LA DEGENERACION MACULAR ASOCIADA A LA EDAD SECA

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE, AMD en inglés) es la principal causa de deterioro irreversible de la visión entre las personas mayores en los países desarrollados. La degeneración macular húmeda o exudativa, que implica una neovascularización anormal debajo de la mácula, es la forma más perjudicial. Sin embargo, la DMAE seca o atrófica, que en sus etapas avanzadas implica atrofia del epitelio pigmentario de la retina y de las células fotorreceptoras (conocida como atrofia geográfica), representa aproximadamente el 90% de todos los ca-

sos de DMAE, y no es posible encontrar medicamentos específicos para su tratamiento en el mercado. Las medidas profilácticas existentes se limitan actualmente a la implantación de lentes y a suplementos vitamínicos (sobre la base de los hallazgos del Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad (Age-Related Eye Disease Study, AREDS)), que reducen la progresión de la enfermedad en pacientes de alto riesgo en alrededor de un 25%. Sin embargo, existen varias nuevas terapias prometedoras que se encuentran actualmente en desarrollo, entre las principales:

AREDS2. Este protocolo del National Eye Institute, actualmente en ensayo clínico de fase III, se basa en los resultados del anterior Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad (AREDS), en el que encontraron que las vitaminas y los minerales antioxidantes a dosis altas reducen el riesgo de progresión de la DMAE avanzada en un 25%, además de reducir el riesgo de pérdida moderada de la visión en un 19%. AREDS2 refinará estos hallazgos mediante la adición de luteína y zeaxantina a la formulación.

OT-551. Este agente, desarrollado por Colby Pharmaceuticals, puede proteger las células del epitelio pigmentario retinal y los fotorreceptores del daño oxidativo y bloquear la angiogénesis estimulada por el factor de crecimiento vascular endotelial y otros factores de crecimiento. Colby está llevando a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, de dosis-respuesta de fase II.

Factor neurotrófico ciliar (CNTF). Neurotech ha desarrollado una tecnología de células encapsuladas mediante la cual las células están diseñadas para producir grandes cantidades de CNTF, una sustancia que se produce naturalmente en modelos animales protegidos contra la degeneración. El ensayo de fase II ya ha sido completado, y un ensayo de fase III está siendo organizando para pacientes con degeneración de la retina y atrofia geográfica.

Fenretinida. Este agente detiene la acumulación de lipofuscina y de metabolitos tóxicos de vitamina A (retinol). Actualmente, la farmacéutica Sirion Therapeutics está llevando a cabo un ensayo dosis-respuesta en fase II de dos años de duración con este fármaco.

POT-4. Este inhibidor del sistema del complemento está diseñado para inhibir el sistema de activación del complemento que podría conducir a la inflamación, daño tisular local y regulación positiva de factores angiogénicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular. Actualmente se encuentra en medio de un ensayo clínico de fase III.

MC-1101. MacuCLEAR ha iniciado un ensayo de Fase II/III de este un agente antihipertensivo sistémico que facilita el flujo sanguíneo coroideo, que está previsto que esté terminado en julio de 2014. Este fármaco se destina

a prevenir la acumulación de productos metabólicos de desecho y la consiguiente neovascularización detrás de la membrana de Bruch.

El tamaño potencial del mercado de la DMAE seca en todo el mundo se ha estimado en 30 billones de dólares. Dado que la DMAE es una enfermedad crónica ocasionada por el envejecimiento, se espera que su prevalencia aumente sustancialmente en los próximos años al ritmo que aumenta la esperanza de vida: se estima que hay 20 millones de pacientes con DMAE seca en Estados Unidos y en Europa, y este número se prevé que aumente a alrededor de 30 millones en 2020. No existen tratamientos farmacológicos que estén actualmente disponibles, por lo que cualquiera de los nuevos productos antes mencionados tendría un amplio potencial de mercado una vez fuera aprobado, siendo esta es la gran esperanza para todos los enfermos de DMAE seca.

Enrique Calvo Gallardo
ITH / UAM

AVANCES FARMACOLÓGICOS CONTRA EL CÁNCER

Los avances farmacológicos guardan relación, cada vez más, con nuevas formas de entender tanto la terapéutica, como las propias patologías. Así las cosas, las nuevas formulaciones realizadas con nanopartículas, permiten dirigir fármacos muy conocidos de una manera más fina hacia las células diana, y acumularlos a unas concentraciones más elevadas en el tejido canceroso, reduciendo la toxicidad (y por ende, los efectos adversos), y la resistencia farmacológica e incrementando su eficacia. Ello ocurre con fármacos como el Abraxane, unas nanopartículas de paclitaxel embebido en albúmina, el cual es un conocido quimioterápico estabilizador de microtúbulos, o el NK-105, una formulación en liposomas o el Opaxio paclitaxel poliglumex, una formulación de paclitaxel covalentemente unido a un polímero de poliglutamato.

Por otra parte, es preciso conocer con exactitud la biología de los cánceres para poder desarrollar nuevas terapias; así, frente a los típicos anticancerígenos dirigidos a la célula tumoral, se están desarrollando nuevos compuestos encaminados a desestabilizar el estroma tumoral, el cual es un componente de soporte no canceroso que está especialmente implicado en el crecimiento e invasión del tumor, lo que conllevaría una reducción en la formación de metástasis. Un ejemplo de este último caso sería Cellax, una formulación de nanopartículas de docetaxel y polietilén glicol (PEG) embebido covalentemente en un derivado de celulosa (carboximetilcelulosa acetilada) que es estable en sangre, biológicamente inactivo y ofrece muchos sitios de unión entre el docetaxel y el PEG. Este tipo de innovaciones se han probado en modelos murinos de cáncer de pecho, pulmón, páncreas u ovario, con resultados muy satisfactorios y están siendo llevados a la fase preclínica, con la esperanza de que se conviertan próxi-

mamente en una realidad terapéutica para el paciente.

Ana José Moreno Ortega
Instituto Teófilo Hernando

TRANSPORTADORES DE GLICINA: NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN ESQUIZOFRENIA, DEPENDENCIA AL ALCOHOL Y DOLOR

En la actualidad está siendo de creciente interés el estudio de una nueva posible diana terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades neuropsiquiátricas, como por ejemplo, la esquizofrenia. Esta nueva terapia consistiría en el bloqueo de la acción de los transportadores de glicina (GlyTs), produciendo así un aumento de los niveles extracelulares de esta molécula, y modular diversos sistemas de neurotransmisión y circuitos neurales.

La glicina es un aminoácido no esencial que ejerce su efecto a dos niveles en el sistema nervioso central: por un lado, actúa como neurotransmisor clásico inhibitorio activando los receptores ionotrópicos en las sinapsis glicinérgicas a nivel de la médula espinal, tronco encefálico y retina, y por otro lado, actúa como modulador en las sinapsis glutamatérgicas excitatorias como co-agonista de los receptores NMDA de glutamato al unirse al sitio B de glicina.

Las concentraciones de glicina en las sinapsis están controladas por los transportadores de glicina GlyT1 y GlyT2, que permiten su recaptación desde la hendidura sináptica hacia el interior celular. La manipulación farmacológica de estos dos transportadores para poder regular tanto la neurotransmisión glicinérgica como la glutamatérgica, supondría un avance en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas como son el dolor, esquizofrenia, depresión, epilepsia y la dependencia al alcohol y otras drogas.

En el caso de la esquizofrenia, los fármacos antipsicóticos que se administran actualmente para su tratamiento, suprimen los llamados síntomas positivos, como son por ejemplo las alucinaciones, pero son ineficaces contra los síntomas negativos, que incluyen alteraciones emocionales, afectivas y cognitivas. Hoy en día, se piensa que estos síntomas negativos se deben a un déficit de la señalización del glutamato vía receptores NMDA (la llamada "hipótesis glutamatérgica" de la esquizofrenia), y se ha sugerido que un aumento de su función podría resultar beneficioso en el tratamiento de esta enfermedad. El transportador de glicina GlyT1 es el principal regulador de la disponibilidad de glicina cerca de los receptores NMDA. De este modo, como consecuencia de la inhibición de este transportador, se incrementaría la probabilidad de la activación de los receptores NMDA por su co-agonista en situaciones donde existe una señalización glutamatérgica deficiente.

Por lo tanto, la búsqueda de terapias alternativas basadas en la inhibición de la recaptación de glicina, favorecería la modulación alostérica positiva de los receptores glutamatérgicos NMDA, pudiendo aliviar los síntomas negativos característicos de esta enfermedad.

Diversos estudios preclínicos realizados en modelos animales, mostraron una mejoría tanto de los síntomas positivos como negativos y cognitivos empleando distintos inhibidores del transportador GlyT1, gracias a su acción sobre distintos circuitos neurales susceptibles y sobre distintos sistemas de neurotransmisión como son el glutamatérgico, glicinérgico y dopaminérgico.

De entre todos los inhibidores del transportador GlyT1 que se han sintetizado hasta el momento, bitopertina (también conocido como RO-4917838 o RG1678) es el compuesto más avanzado en su desarrollo clínico.

Los estudios clínicos realizados con este tipo de moléculas, se basan en la administración conjunta del bloqueante de GlyT1 con otro fármaco antipsicótico de uso habitual en clínica. Pero se observó que la administración conjunta de clozapina, fármaco empleado cuando los antipsicóticos de primera generación son ineficaces, con inhibidores de GlyT1, empeoraban los síntomas positivos de la enfermedad. Es por ello, que debido a la existente interacción entre ambos fármacos, en la fase III de ensayos clínicos con bitopertina, han sido excluidos pacientes a los cuales se les prescribió clozapina como tratamiento.

Resultados obtenidos en la fase IIIb del ensayo clínico con bitopertina, indicaron que la administración de esta molécula a las dosis de 10-30 mg/kg junto con otro fármaco antipsicótico, al compararse con aquellos pacientes que recibieron el placebo, se produjo una mejoría de los síntomas negativos. Actualmente se está realizando un ensayo fase III para evaluar su efectividad y seguridad, administrando un neuroléptico convencional con 5, 10 o 20 mg diariamente, para el tratamiento de los síntomas negativos. Se trata de un estudio multicéntrico de 52 semanas seguidas de una extensión opcional de 3 años.

Si los ensayos clínicos con bitopertina u otros inhibidores del transportador GlyT1 dieran resultados positivos, podrían representar la tercera generación de fármacos neurolépticos para el tratamiento de esta enfermedad.

En el caso de la dependencia al alcohol, la inhibición de la recaptación de glicina, lo cual supone una potenciación de la neurotransmisión inhibitoria glicinérgica, podría calmar los efectos que alcohol tiene sobre los circuitos neurales de recompensa, facilitar la detoxificación de alcohol y reducir el número de recaídas. Estudios preclínicos con dos inhibidores del transportador GlyT1, Org 25935 y Org24598, han demostrado ser efectivos en la disminución del número de recaídas de consumo de alcohol. También se ha visto que la administración local en el nú-

cleo accumbens del bloqueante Org 25935, es suficiente para atenuar la liberación de dopamina inducida por el alcohol.

Además de la mejoría de los síntomas de la esquizofrenia o de la dependencia al alcohol que podría suponer la manipulación farmacológica de los transportadores de glicina, se ha visto que la inhibición de los transportadores GlyT1 y GlyT2 podría disminuir también la transmisión de la sensación dolorosa. Las neuronas de proyección del asta dorsal de la médula que transmiten el dolor hacia el tálamo, están reguladas por la inhibición producida por la glicina a través de los receptores glicinérgicos que contienen la subunidad $\alpha 3$ (GlyRa3). El bloqueo de ambos transportadores potenciaría la acción inhibitoria de la glicina sobre las neuronas de proyección, inhibiendo así la transmisión hacia el tálamo, y en definitiva, reduciendo la señal dolorosa.

Aunque los resultados que se están obteniendo con este tipo de moléculas en el tratamiento de distintos trastornos parecen esperanzadores, todavía queda un largo camino para que puedan ser empleados en clínica. Además, debido a las múltiples acciones que ejercen sobre distintos sistemas neurales, es necesario un estudio más exhaustivo para poder dirigir estos compuestos a regiones cerebrales específicas, maximizando así los potenciales beneficios clínicos de estos bloqueantes.

Laura González Lafuente
Instituto Teófilo Hernando

Prescripción de fármacos en EE.UU.

Beneficios y riesgos.

La compañía IMS Health, líder mundial en servicios e información sobre salud, ha publicado recientemente los datos de la prescripción y venta de medicamentos en EE.UU. para 2012. De ellos se desprenden una serie de valoraciones de interés para la industria farmacéutica, pero también de hábitos y epidemiología de los ciudadanos norteamericanos. Estas estadísticas son de ayuda para las compañías farmacéuticas, para conocer el potencial beneficio de sus fármacos en un futuro y valorar el riesgo de esta inversión.

Según estas estadísticas, se aprecia un ligero cambio de tendencia en las ventas de fármacos prescritos, habiendo decrecido cerca de un 2%, cuando llevaba más de un lustro creciendo a razón de un 5% anual. Este resultado se explica por la expiración de varias patentes de medicamentos de gran uso y la aparición de sus genéricos correspondientes. A modo de ejemplo, la disponibilidad del genérico de atorvastatina en todo 2012 no solo ha hecho perder a Pfizer un 30% de ventas, pasando de ser la compañía número 1 en EE.UU. a estar en la tercera posición, sino que ha provocado la reducción de las prescripciones de otros hipocolesterolémicos, como simvastatina. Así, este grupo terapéutico ha reducido sus beneficios un 27% con respecto a 2011. Pero esto solo no explica la reducción en los beneficios, si no fuera porque no ha habido un significativo incremento de nuevos medicamentos protegidos comercialmente en clínica.

En este informe, se destaca las ventas de fármacos del sistema nervioso central, siendo el antipsicótico azipiprozol y el antidepresivo duloxetine los más destacados. Sin embargo, es el inhibidor de la bomba de protones esomeprazol el primero en ventas, con 6.000 millones de dólares. Pero lo que nos parece más importante es el protagonismo que están alcanzando los medicamentos biológicos, fundamentalmente anticuerpos monoclonales, en las ventas de fármacos. Cinco de los diez primeros fármacos en beneficios son biológicos, indicados fundamentalmente para enfermedades autoinmunes como las artritis reumatoide. Subrayamos esta observación porque el desarrollo de medicamentos de origen biológico conlleva una gran inversión económica difícil de asumir en muchos casos, y el hecho de que se hayan conseguido grandes beneficios con fármacos como adalimumab, etanercept o infliximab, debería empujar a las empresas farmacéuticas, también las pequeñas, a invertir en

este tipo de fármacos, lo que haría mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por enfermedades autoinmunes en un futuro cercano, además de reducir su coste. Concretamente, los fármacos para enfermedades autoinmunes ha sido el grupo terapéutico que más ha aumentado sus beneficios desde 2011.

Concretamente por grupos terapéuticos, los medicamentos oncológicos ocupan el primer puesto, seguidos de los dedicados a tratar la salud mental del paciente, aunque estos han visto reducido su beneficio un 21% desde 2011. Las ventas de fármacos para tratar desórdenes respiratorios son el tercer grupo terapéutico a destacar, siendo la asociación entre fluticasona y salmeterol, con una formulación en disco inhalador, para el tratamiento del asma, la que más ventas ha generado. Por otra parte, si se mira el número de prescripciones, son los antihipertensivos el grupo terapéutico más recetado. Según IMS Health, esto nos habla de la baja calidad de la dieta norteamericana, que deriva en una sociedad muy dependiente del consumo no solo de antihipertensivos, sino también de hipocolesterolémicos, antidiabéticos, anti-depresivos y analgésicos, cinco grupos terapéuticos que se encuentran entre los diez más prescritos. El medicamento más prescrito en EE.UU. es la asociación entre paracetamol e hidrocodona, con 135 millones de recetas.

Finalmente, el ranking de empresas farmacéuticas en cuanto a ventas de fármacos en EE.UU. es liderado por Novartis, seguido muy de cerca por Merck y Pfizer.

Desde un punto de vista crítico, se aprecia que el beneficio de las empresas farmacéuticas está recayendo mayormente en un porcentaje de la población minoritario, aquellos que sufren cáncer, enfermedades autoinmunes, HIV o desórdenes neurológicos. En EE.UU, donde la cobertura pública es muy limitada, estos pacientes deben gastar mucho dinero para poder tener cierta calidad de vida, mientras que un alto porcentaje de la población consume antihipertensivos, analgésicos, antibióticos o hipocolesterolémicos a un precio muy económico, ayudado por la existencia de muchos genéricos en estas patologías. Si se incrementará el precio de estos últimos grupos terapéuticos para financiar parcialmente la prescripción de antitumorales, o de anticuerpos monoclonales contra TNF-alfa, ayudaríamos sensiblemente a una parte de la población muy necesitada, y a la vez, favoreceríamos la búsqueda de alternativas saludables a la administración abusiva de fármacos, mejorando así la calidad de vida. ❖

Cristobal de los Ríos



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 · 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,

Con estas líneas queremos transmitir el espíritu que se vivió durante el congreso del pasado mes de septiembre en Murcia. Pretendemos intentar acercar las experiencias que allí se presentaron, para que aquellos que no pudisteis venir podáis ahora recibir la misma información que aquellos que estuvimos presentes. No cabe duda decir que la sesión "Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor", organizada por y para los jóvenes farmacólogos, fue todo un éxito.

En esta sesión se mostró el amplio abanico de alternativas que se presentan una vez terminado el periodo de formación pre-doctoral, y que en

muchos casos no son conocidas por el recién doctor. Para ello contamos con cinco ponentes con perfiles profesionales de lo más dispares, incluyendo desde el trabajo en organismos gubernamentales, el mundo editorial, la empresa privada, como el emprendedor en el sector biotecnológico y como no, la carrera académica. Dicha sesión se organizó en cinco charlas, en las que nuestros ponentes no sólo describieron sus diferentes entornos y competencias laborales, sino que también nos hicieron llegar su entusiasmo y amor por la ciencia. Tras las cinco charlas, se abrió el turno de preguntas y discusión. Al finalizar la sesión se ofreció un vino de honor para que los ponentes y el público interaccionaran e intercambiaran experiencias en lo que se vienen conociendo, a falta de una palabra mejor, como *Networking*.



Foto 1: La ponentes, momentos antes de comenzar el primer seminario de "Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor"

A continuación os resumimos los aspectos más importantes de las diferentes ponencias de

la sesión:

Organismos gubernamentales: MI TRAYECTORIA HASTA LA AEMPS

Susy se licenció en Farmacia en la Universidad Nacional San Antonio Abad de Cusco, Perú, en el año 2000. Completando su formación académica con la realización de un Máster en Farmacoepidemiología (Universidad Autónoma de Barcelona, 2002). Tras lo cual volvió a Perú para realizar lo que en este país se denomina “Servicio Urbano Marginal” común para todos aquellos recién licenciados en Química Farmacéutica. Esto supuso para ella una toma de contacto con la realidad social que había detrás de los ensayos clínicos en su país, marcando un hito para su posterior trayectoria. Una vez finalizado el servicio social, comienza a trabajar en el Ministerio de Salud de Perú como especialista en Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología, realizando una gran labor en la puesta en marcha de diversas guías de evaluación de fármacos, en un país donde el uso de guías y protocolos se encontraba dando sus primeros pasos. Toda esta labor se vio increíblemente facilitada gracias a los contactos adquiridos durante su estancia en Barcelona.

Sin embargo, tres años después, durante unas Jornadas del Sistema Español de Salud, Susy decide comenzar el doctorado en la Universidad de Sevilla, por lo que vuelve a España. Durante esta época, su interés se dirige hacia la Oficina de Farmacia. Haciendo uso de sus conocimientos en la puesta en marcha de protocolos y guías de evaluación, se centra en la elaboración de “Cuestionarios de validación y satisfacción en la Farmacia Comunitaria”. Durante

esta etapa, a pesar de residir en Sevilla, continúa con su trabajo en Perú, participando en la validación de Ensayos Clínicos, esto hace que consiga una beca para realizar un máster de Bioética y Derecho (Universidad de Barcelona (UB) - Cátedra UNESCO de la UB, 2010) y participe en algunos comités de bioética en Madrid, abriendo un nuevo punto de contacto con la Universidad Autónoma de esta ciudad. Además a esta red se suma finalmente la Universidad Queen Mary en Oxford, Inglaterra, donde Susy realiza una estancia pre-doctoral que le permite defender su tesis, titulada “Guía de Evaluación de Ensayos Clínicos” con mención internacional en la Universidad de Sevilla en 2011, año en el cual presentó su solicitud a la AEMPS donde actualmente trabaja.

Durante su charla, Susy nos transmitió que “La colaboración de distintas instituciones puede hacer que una idea salga adelante”, animándonos a llamar a todas las puertas y a servir nosotros mismos de puentes, haciendo que instituciones de diversa naturaleza hablen el mismo idioma.

Dra. Susy Y. Olave-Quispe, Asuntos internacionales, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.

Carrera en publicación científica: “LA PERSPECTIVA DEL EDITOR”

Mónica estudió bioquímica en la Universidad de St Andrews, Escocia, y se doctoró en Neurociencia en Imperial College, Londres. Su proyecto, bajo la dirección de Patricia Salinas, examinó los efectos de la vía de señalización Wnt sobre el citoesqueleto y la formación de sinapsis en neuronas sensoriales primarias de los ganglios de la raíz dorsal espinal. Tras este periodo en investigación básica, Mónica fue consciente que lo que realmente le gustaba de su profesión era escribir y publicar sus resultados,

no “cacharrear” en el laboratorio, decidiendo así su siguiente meta, llegar a ser editora de una publicación científica. Su primera oportunidad laboral llegó en forma de beca de verano, uniéndose en 2005, al equipo de publicación online de Nature. Así, ha trabajado como editora de las páginas web: Cell Migration Gateway y Signalling Gateway, que forman parte de un proyecto colaborativo entre Nature Publishing Group y dos grandes consorcios de investigación basados en EEUU. En 2007

comenzó a trabajar en Nature Reviews Neuroscience y Nature Reviews Drug Discovery donde ahora es Senior Editor.

Mónica nos contó cómo es la estructura de un gigante editorial como Nature, y qué ocurre cuando les enviamos nuestros artículos, un mundo interesante y desconocido para nosotros. Y además nos dejó asomarnos a la vida de un editor de Nature, enseñándonos los pros y contras. Dejándonos conocer un poco más de una profesión, que con una formación continua, te permite estar al tanto de

los últimos avances en ciencia, asistir a congresos, seminarios... en un ambiente corporativo y creativo, pero que también exige un alto ritmo de trabajo y abandonar de algún modo algo que has venido realizando durante toda tu etapa pre-doctoral “crear ciencia”.

***Dra. Mónica Hoyos-Flight, Editora Senior,
Nature Reviews Neuroscience, Londres.***



Foto 2: La Dra. Mónica Hoyos-Flight (Grupo Nature – UK) durante su presentación

Investigación en el sector privado: “PROS Y CONTRAS DE LA INVESTIGACIÓN EN UNA EMPRESA PRIVADA”

Rocío realizó su tesis doctoral en la Universidad Autónoma de Madrid en Neurociencias bajo la dirección del Dr. Juan Lerma Gómez, tras la cual se desplazó a la Facultad de Medicina en la Universidad de Nueva York donde trabajó como investigadora Postdoctoral en el campo de la electrofisiología. En este momento, su carrera sufre un punto de inflexión y decide orientar sus pasos de forma decidida al mundo de la cosmética, incorporándose al Departamento de Dermatología de la Universidad de Columbia como Investigadora Asociada. Aquí toma contacto por primera vez con el mundo de la piel, poniendo en marcha

diversos proyectos en colaboración con L’Oréal y otras empresas de cosmética. Esta experiencia, junto con sus conocimientos en neurociencia y electrofisiología le abrirán las puertas, dos años más tarde, para trabajar como Investigadora experta en piel del Grupo L’Oréal, a nivel Internacional.

Rocío logró transmitirnos la importancia de ser perseverante, y de saber identificar nuestras verdaderas pasiones para poder así marcarnos una meta hacia la cual dirigimos. Nos habló de la mejor forma de recorrer el camino, creando redes profesionales sobre las que ir apoyándonos, y sobre todo dejando atrás el miedo al fracaso y ofreciendo

siempre nuestra mejor cara.

Rocío también nos contó cómo se trabaja en L'Oréal, mostrándonos una manera muy diferente de hacer ciencia, donde además de mantenerse al día en las últimas publicaciones y obtener resultados, se colabora con los Departamentos de Marketing y Relaciones Públicas, se identifican

nuevas estrategias de mercado y se contribuye a la generación de notas de prensa y anuncios.

***Dra. Rocío Rivera, Investigadora,
Grupo L'Oréal-USA, Nueva York.***



Foto 3: La Dra. Rocío Rivera (L'Oréal – USA) durante su presentación

Emprendedores Biotecnológicos: “EL RETO DE SER BIO-EMPRENDEDOR EN ESPAÑA”

Javier estudió Biología en la Universidad de Salamanca, se doctoró por la Universidad de León donde completó su formación licenciándose en Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Durante su etapa pre-doctoral colaboró con numerosas empresas, lo que le hizo entrar en contacto con el sector de la empresa biotecnológica. Siendo doctor se le presentaron varias ofertas, atraído por el sector empresarial comenzó a trabajar como Investigador Post-Doctoral en el Área de Biotecnología de Antibióticos una empresa situada en León. Tras dos años decide dar el salto a una gran empresa internacional como Investigador en la Unidad de Biotransformaciones y Productos Naturales de GlaxoSmithKline (Reino Unido). Tras esta etapa vuelve a España, al recién creado departamento de innovación de “Puleva Biotech Nutracéutica” situado en Granada, como Director del Área de Biotecnología, es aquí donde va gestando su idea de convertirse en bio-

emprendedor. En 2005, funda junto con otro socio “Neuron BIO” una empresa que asienta sus bases sobre dos planes de negocio muy diferentes, el desarrollo de fármacos neuro-protectores, una línea que genera ingresos a largo plazo y por otra parte el desarrollo de bio-plásticos y bio-diesel, ésta con una generación de ingresos más a corto plazo. Esta empresa sufre una expansión vertiginosa contando hoy en día con más de 100 investigadores en plantilla y cotizando en bolsa. Además de haberse asociado con Repsol en lo que se hoy denomina Neol BioSolutions (Joint Venture entre Repsol y Neuron BIO).

Javier nos hizo ver como se gesta la idea de un bio-emprendedor, nos hizo mirar la creación de una empresa sin sufrir un ataque de pánico. Eso sí, pudimos comprobar que el éxito no es una casualidad, sino que se asienta sobre pilares que

han ido construyéndose muy poco a poco. No basta con tener una idea, hay que saber cómo llevarla a cabo, observar como lo han hecho otros y aprender a traducir todo esto a un lenguaje desconocido para nosotros, el financiero. Javier además de toda la formación científica detallada anteriormente, tiene otro perfil, como él mismo nombró, el de “científico de corbata”, pues completó un Máster en “Organización y Gestión de la Innovación Tecnológica” y un “Executive Growth Program” por IESE y ESADE. Además ha sido miembro de la Junta Directiva de ASEBIO (Asociación Española

de Bioempresas) y de ALINNSA (Alianza por la Investigación y la Innovación en Salud). Nos quedamos con una de sus frases “Hacer negocios en I+D en España no es simple, consiste en crear un sector, captar inversores, hacer mucho con poco y aguantar...”

Dr. Javier Velasco, Director General de Neol BioSolutions, Granada.

Foto 4: El Dr. Javier Velasco (Neol Biosolutions) durante su presentación



Investigación en Organismos Públicos de Investigación: ¿ES POSIBLE LA CARRERA ACADÉMICA?

María Luisa realizó su tesis doctoral en el Departamento de Genética y Microbiología de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia. Aunque se le presentaron otras ofertas, más próximas a su ciudad de origen, ella decidió seguir con su experiencia post-doctoral en el mejor centro posible de investigación en cáncer en España, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), concretamente con el grupo de Telomeros y Telomerasas de la Dra. María Blasco. Tras este periodo, cargado de importantes resultados, consiguió un contrato en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) como Investigadora Principal gracias a un convenio de re-incorporación Miguel Servet, volviendo así a su ciudad de origen,

y “sacrificando” en cierto modo, la posibilidad de permanecer o moverse a centros de primera línea internacional. Pese a eso, María Luisa dirige hoy su propio grupo sobre Teloromesas, Envejecimiento y Cáncer. En la actualidad intenta realizar una investigación de primera línea, aplicando los conocimientos adquiridos durante su formación, pero también reinventándose para poder hacer una investigación de calidad con los escasos medios que ofrecen los tiempos de crisis.

María Luisa nos enseñó como a pesar de ser una carrera por etapas muy larga, a veces se llega al final a “la estabilización profesional”. Quizás

esta sea la salida hacia la que todos los recién doctorados lanzan su primera mirada. Pero en esta charla, una vez más, nos recordaron que lo importante es la meta hacia la que nos dirigimos y la importancia de cada una de las decisiones que tomamos en el camino, desde el grupo donde te inicias, pasando por donde eliges hacer el post-doc. En su presentación María Luisa nos enseñó la tan temida pirámide, con su base de licenciados, que se hace más pequeña en los estudiantes de doctorado, más en los post-doc y así sucesivamente. Aunque, a pesar de todo, de las veces que un investigador se tiene que sentar ante la balanza y decidir que pesa más, cuanto

es capaz de dejar atrás... nos quedamos con el optimismo, las ganas de seguir luchando por mejorar y la realización personal de aquellos están, o al menos vislumbran la cima de la pirámide. La perseverancia, la motivación y el optimismo son sin duda factores clave que deben acompañarnos en nuestro camino laboral.

***Dra. María Luisa Cayuela,
Investigadora Principal,
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia.***



Foto 5: Los ponentes y parte de los asistentes al seminario

Turno de preguntas y debate

Tras las cinco exposiciones, se pasó al turno de preguntas que dio lugar a un interesante debate, que se extendió una vez terminada la sesión. Hemos querido resaltar algunas de las preguntas que se hicieron:

¿Qué cualidades te aporta el título de doctor a la hora de desempeñar tu trabajo actual? Esta pregunta no dejó indiferente a ninguno de nuestros ponentes, quienes aportaron respuestas de lo más variadas. Destacaron en primer lugar la capacidad de adquirir nuevos conocimientos de un joven doctor, así como su capacidad de

adaptación, el rigor científico con que afrontamos cada reto, independientemente de cual fuera su naturaleza, documentándonos previamente, intentando optimizar al máximo los recursos de los que disponemos y analizando los resultados obtenidos, capacidad analítica y fechas límite. Sin olvidarse de la gran capacidad de trabajo que se adquiere durante la realización de una tesis doctoral, las cualidades organizativas o el ser capaz de plasmar y llevar a cabo nuestras ideas, así como de difundirlas con éxito.

¿Qué creéis que pesa más a la hora de conseguir el éxito profesional, *tener una meta o saber aprovechar las oportunidades que se presentan*? A esto nuestros ponentes contestaron, que ambos. No se puede alcanzar una meta si no se conoce, ni llegar a ella dejando pasar las oportunidades. Todos muy claro que hay que saber lo que realmente no queremos, porque eso seguramente nos alejará de cualquier sueño. Y aprovechar oportunidades, que aunque no nos conduzcan directamente al trabajo deseado, al menos nos pongan en el camino para conseguirlo.

¿Qué creéis qué es más importante para un recién doctorado, *un buen número de publicaciones con un factor de impacto modesto o un par de ellas*

en grandes revistas? Respecto a esta pregunta, nuestros ponentes tenían distintos puntos de vista, mientras que el Dr. Javier Velasco se decantaba por un joven investigador con numerosas publicaciones donde se demostrasen sus diferentes habilidades y capacidad para trabajar en equipo; la Dra. María Luisa Cayuela, defendía que ambos eran igualmente válidos, aunque resaltaba el factor deslumbrante que aporta una gran publicación en un *curriculum vitae*, que hace a su vez más fácil conseguir becas o proyectos. Desde el sector privado, la Dra. Rocío Rivera nos explicó como para este tipo de trabajo, lo más importante es publicar en la temática requerida por la empresa en cuestión.



Foto 6: Los ponentes y moderadores al finalizar la sesión. De izquierda a derecha: Mónica Hoyos, Rocío Rivera, Eduardo Oliver, Javier Velasco, Susy Olave, María Luisa Cayuela y Miguel Pérez-Asó.

Tras terminar la sesión oficial, los asistentes pudieron disfrutar de una sesión de *Networking* donde poder acercarse a los ponentes para exponerles personalmente sus dudas o situaciones concretas. A los miembros de la comisión nos emocionó comprobar como esta iniciativa, pionera en España, caló en los jóvenes investigadores, los cuales nos felicitaron nos dieron las "Gracias por esta sesión", preguntándose "¿cómo es posible que a nadie se le

haya ocurrido antes traer esto a España?".

Desde estas líneas somos nosotros los que queremos agradecer a todos por estar ahí. Cualquier actividad no tendría sentido sin vuestra presencia y agradecimiento. Esperamos de verdad que os haya sido de gran ayuda y os prometemos volver el año que viene en el congreso de Madrid con una nueva sesión cargada de novedades que os contaremos en los próximos números.



Foto 7: Los asistentes comentan sus dudas con los ponentes durante la sesión de networking

Aprovechamos también para comunicaros la incorporación del Dr. Javier Navarro Zaragoza a la comisión de jóvenes investigadores. Hasta ahora Javier había sido el representante de Murcia. En la actualidad se encuentra trabajando como Profesor Asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Representa a aquellos jóvenes farmacólogos que han decidido continuar en España en su etapa posdoctoral. "Si quieres continuar en España tras acabar la Tesis Doctoral y no sabes a qué becas o puestos puedes acceder, contacta conmigo" jnavarrozaragoza@um.es

Recibe un fuerte abrazo de parte de la comisión,

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

Comisión de Jóvenes Investigadores
jovenessef@gmail.com

...los Jóvenes Investigadores opinan

EL CAMINO A LA EXCELENCIA INVESTIGADORA V: Otras salidas investigadoras tras la Tesis Doctoral

En el número de septiembre de esta revista (AFT Vol.11 (No.3): 204-206, 2013), nuestra compañera Mónica Comalada, investigadora asociada del Programa I3 que ejerce en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, describió de forma muy realista la situación en el mundo laboral investigador español, cómo ha ido evolucionando en los últimos años o mejor dicho, cómo desgraciadamente para los jóvenes investigadores de este país, se ha ido estancando o empeorando, teniendo en la mayoría de las situaciones que emigrar (afortunados los que lo lograron) para poder llegar a una posición investigadora que asegure medianamente un futuro o en los peores casos, dejar esta maravillosa profesión por otros puestos laborales que permitan una mayor estabilidad.

El momento económico que vive España, y algunas decisiones no demasiado acertadas de nuestros gobernantes nos han llevado a que cada vez menos jóvenes investigadores puedan disfrutar de beca predoctoral para la realización de la Tesis Doctoral, teniendo que ir viviendo con pequeños contratos o bien, combinar esta ardua tarea con otros pequeños trabajos que permitan compatibilizar el hecho de no tener ingresos con poder terminar el Doctorado, lo que ocasiona que cada vez menos personal investigador pueda tener la experiencia de impartir docencia. Ya sabéis que una de las características de la mayoría de becas predoctorales es el hecho de que otorgan venia docendi. Y creo que este punto es importante, porque como indican las famosas siglas PDI (Personal Docente e Investigador) que muchos ansiamos llegar a ser, la docencia y la investigación en muchos casos van unidas, y más adelante entenderéis porque hago hincapié en la tarea docente.

En nuestra carrera investigadora hay un momento cumbre, un momento de inflexión que es la defensa de la Tesis Doctoral, donde

tantos esfuerzos silenciosos por fin se ven recompensados ese día en el que compañeros, amigos y familiares te acompañan para que muestres el resultado de tanto sacrificio, sudor y lágrimas. Seguro que todos sabéis de qué os hablo. Pasado este momento, si de verdad estamos convencidos de continuar esta larga carrera investigadora se abren diversos caminos para conseguirlo.

Hay una larga lista de becas postdoctorales de distinta duración, desde uno a varios años, que en la mayoría de los casos exigen salir del país para poder ser beneficiario, con lo cual se debe buscar algún laboratorio extranjero que quiera ser centro receptor, luego, las menos, te permiten seguir en España aunque en otro centro distinto al tuyo, y algunas, muy poquitas, te dejan continuar en tu centro de investigación.

Entre el mundo postdoctoral y el abandono de la carrera investigadora hay una tercera vía que es la figura del profesor asociado. Esta figura permite combinar las tareas de investigación y docencia con otro puesto de trabajo fuera del mundo universitario, existiendo distintas modalidades de profesor asociado según la dedicación de docencia asignada: 3+3, 4+4, 5+5 o 6+6. Bien es cierto que después de muchos años de potenciación de esta modalidad de PDI, actualmente se ha llevado una importante reestructuración en muchas universidades, eliminando muchos puestos, y convocando bastante menos plazas de las que se solía, pero aún es una salida sólida para aquellos que quieran continuar dentro del mundo universitario y además lo quieran complementar con otro puesto de trabajo, lo cual permite tener siempre una segunda opción por si finalmente se torciera nuestra carrera investigadora.

Nuestra área de conocimiento es la Farmacología, y como área orientada principalmente al mundo sanitario, es muy común que algunos profesores asociados que investigan en la Universidad ejerzan además como médicos, odontólogos, farmacéuticos o biólogos en hospitales, industria, oficinas de farmacia o laboratorios privados. Esto, además

de enriquecer al investigador con otros matices ampliando nuestro punto de vista, permite completar unos ingresos más ajustados con otros quizás algo mayores o iguales hasta llegar a un sueldo más clásico. No hay que olvidar la vertiente vocacional de la investigación, ya lo decía Mónica en su reflexión del número anterior, había trabajado muchas veces gratis para continuar investigando. Yo también lo he hecho, y creo que muchos de vosotros también. Aquel que esté en el mundo de la investigación para ganar dinero se ha equivocado. Seguro.

No puedo negar que es una gran exigencia la combinación de un trabajo externo con ser profesor asociado. Son muchas horas al día preparando clases, estudiando, impartiendo clases y además ejerciendo en otra empresa e investigando. Los achaques de la edad se empiezan a notar y empiezas a tener una serie de preocupaciones y necesidades en la vida que también te restan tiempo, pero si de verdad tienes vocación docente, te recompensa totalmente. Además, es bastante probable que en tu propia Universidad oferten algún puesto de profesor asociado al que puedas optar por lo que tienes la oportunidad de no tener que emigrar y continuar pasito a pasito en esa larga carrera de resistencia que es la investigación.

Lo que sí quiero dejar claro, es que si te organizas bien tienes tiempo para investigar. Dependiendo del puesto de profesor asociado tienes más o menos horas de clases al día, pero después de unos meses de transición acabas sabiendo organizarte y aprovechando incluso una hora de clase para incubar un anticuerpo y realizar un western blot. En mi caso, el trabajo externo lo tengo por las tardes con lo que puedo aprovechar las mañanas sin problema para investigar (salvo las horas de clase) aunque teniendo que preparar las clases por la noche.

Hay quién dentro de ese grupo de docentes e investigadores que las siglas PDI engloban, se siente más D o más I, es decir, más docente o más investigador, por eso creo que es importante haber tenido la oportunidad durante la etapa predoctoral de haber experimentado impartir docencia porque por ejemplo, puede ayudar en el futuro a elegir entre una beca postdoctoral en un centro de investigación extranjero u optar a una plaza de profesor asociado.

Y para aquellos que se sientan de igual manera docentes e investigadores como es mi caso, os defiendo la figura del profesor asociado, defensa de lo que llamo la DO-CIENCIA, generar e impartir

conocimiento. Os aseguro que ser profesores asociados os permitirá desarrollar ambas facetas, además de tener un puesto profesional externo, ya que con esfuerzo y tesón todo es compatible, y eso es algo amigos que la mayoría de los que estamos leyendo estas líneas tenemos.

Suerte y ánimo.

Profesor Asociado de la Universidad de Murcia.
Farmacéutico. 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
[mgguzman@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]

Salamanca:

Víctor Blanco Gozalo
[victor.blanco@bio-inren.es]

Sevilla:

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

Valencia:

Fermí Josep Montó
[fermi.monto@uv.es]

Protección antioxidante de un extracto enzimático de orujo de la uva y sus polifenoles mayoritarios sobre la activación de NADPH oxidasa y la inhibición de superóxido dismutasa

Perez-Ternero C.¹, Rodríguez-Rodríguez R.¹, Parrado J.², Herrera M.D.¹, Álvarez de Sotomayor M.¹

El orujo de la uva (grape pomace, GP) es un subproducto de la producción del vino, rico en polifenoles tales como (+)-catequina (CAT) y (-)-epicatequina (EPI) con propiedades vasodilatadoras, antioxidantes y antiagregantes ⁽¹⁾ que aportan protección frente a patologías cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer entre otras ⁽²⁾. Por ello han sido importante objeto de estudio, no sólo en la profundización de los mecanismos moleculares que están detrás de su actividad, sino en el desarrollo de nuevos métodos para su extracción de partir de subproductos de la industria vinífera ⁽³⁾.

El objetivo de este estudio fue la caracterización de la vía implicada en la actividad vasoprotectora de un extracto enzimático del orujo de la uva (GP-EE), centrándonos en los dos principales sistemas enzimáticos relacionados con la regulación vascular de O₂⁻: NADPH oxidasa (NADPHox) y superóxido dismutasa (SOD).

GP-EE se obtuvo mediante extracción enzimática con endoproteasas a temperatura (60°C) y pH (pH 8) controlados. Posteriormente, su composición se evaluó por HPLC-ESI-MS/MS ⁽⁴⁾. Se realizaron ensayos de reactividad vascular en aorta de rata, medida de la producción de O₂⁻ mediante luminiscencia con lucigenina y de expresión proteica mediante WB ⁽⁵⁾.

Dosis acumulativas de GP-EE, CAT y EPI indujeron vasodilatación en anillos de aorta intactos (E_{max}: 91.26±6.69 %, 65.45±5.94 % y 46.01±9.05 % respectivamente) . En anillos desprovistos de endotelio la

vasodilatación fue mucho menor con todos los compuestos .

ET-1 es un factor derivado de endotelio capaz de producir vasoconstricción y disfunción endotelial a causa del incremento en O₂⁻ derivado de la activación de NADPHox ⁽⁶⁾. La vasoconstricción inducida por ET-1 fue revertida por GP-EE (p<0.001) pero no por los polifenoles aislados), mientras que la disfunción endotelial fue restaurada parcialmente por GP-EE y CAT (resultados no mostrados). Tanto GP-EE como sus polifenoles aislados redujeron la producción de O₂⁻ y la expresión de la subunidad p47^{phox} (p<0.001) inducidas por ET-1, sin embargo, sólo GP-EE tuvo efectos sobre la expresión de Nox-1 (p<0.01), lo que explicaría en parte la inhibición de la vasoconstricción inducida por ET-1 observada con GP-EE.

La principal enzima antioxidante a nivel cardiovascular es SOD. Su inhibición mediante DETCA aumentó el estrés

*Perez-Ternero C.¹,
Rodríguez-Rodríguez R.¹,
Parrado J.², Herrera M.D.¹,
Álvarez de Sotomayor M.¹*

*¹ Departamento de
Farmacología, Facultad de
Farmacia, Universidad de
Sevilla, Sevilla, España.*

*² Departamento de
Bioquímica y Biología
Molecular, Facultad de
Farmacia, Universidad de
Sevilla, Sevilla, España.*

*Coordinado por
Manuela García López
Instituto Teófilo Hernando
(ITH), Universidad Autónoma
de Madrid (UAM)*

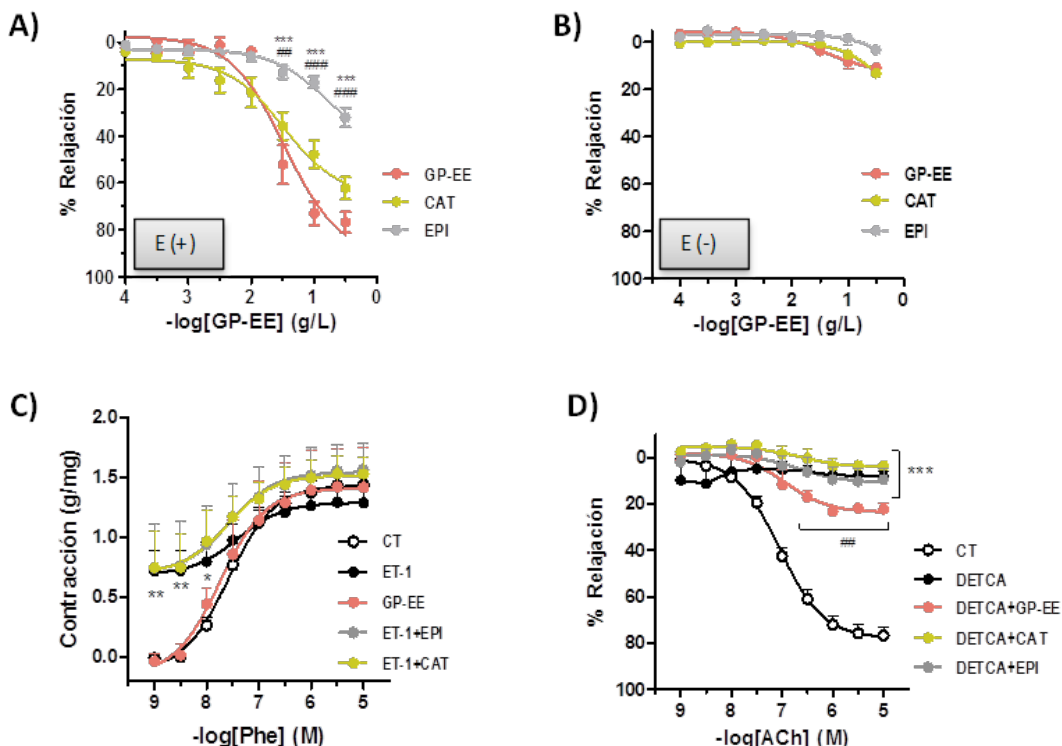


Figura 1: Curvas dosis-respuesta de GP-EE (10^{-4} - 3×10^{-1} g/L), CAT (9.01×10^{-6} - 2.70×10^{-2} g/L) y EPI (4.46×10^{-6} - 1.35×10^{-2} g/L) en anillos de aorta de rata con (A) y sin endotelio (B) contraídos con Phe 1 mM. *** $p < 0.001$ vs GP-EE, #### $p < 0.001$ vs CAT. Respuesta a Phe (1 nM - 100 μ M) (C) en presencia de ET-1 (10 nM) y GP-EE (3×10^{-2} g/L), CAT (2.7×10^{-3} g/L) o EPI (1.35×10^{-3} g/L). *** $p < 0.001$ vs CT. Respuesta a ACh (1 nM - 100 μ M) (D) en presencia de DETCA (1 mM) y GP-EE (3×10^{-2} g/L), CAT (2.7×10^{-3} g/L) o EPI (1.35×10^{-3} g/L). *** $p < 0.001$ vs CT y #### $p < 0.001$ vs CAT.

oxidativo y redujo la relajación endotelio-dependiente ($p < 0.001$). Aunque sólo GP-EE preservó parcialmente la disfunción endotelial ($p < 0.01$), tanto GP-EE como sus polifenoles aislados revertieron el

incremento en la detección de O_2^- . Sin embargo, únicamente GP-EE previno la regulación a la baja de Mn-SODy EC-SOD inducida por DETCA. GP-EE no modificó la contracción

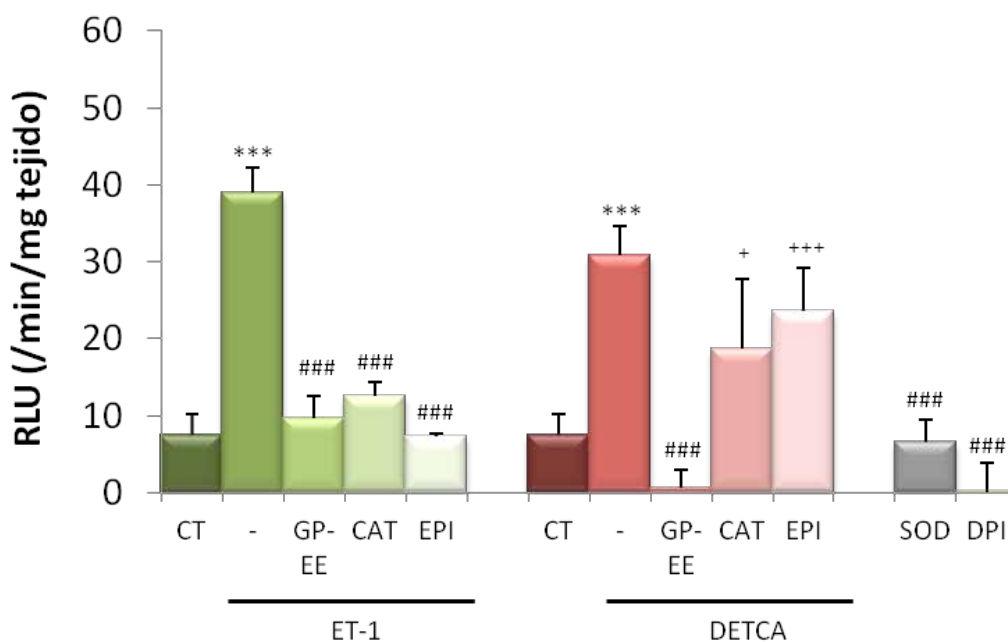


Figura 2: Efecto de GP-EE (3×10^{-2} g/L), CAT (2.70×10^{-3} g/L) y EPI (1.35×10^{-3} g/L) en presencia de DETCA (1mM) o ET-1 (10 nM) en la producción de anión superóxido determinada por luminiscencia con lucigenina en *** $p < 0.001$ vs CT, #### $p < 0.001$ vs ET-1 o DETCA y + $p < 0.05$ y *** $p < 0.001$ vs DETCA+GP-EE.

transitoria inducida por Phe en un medio libre de Ca^{2+} ni la contracción asociada al influjo a través de canales de Ca^{2+} voltaje dependiente. Sin embargo, a diferencia de CAT y EPI, GP-EE revirtió la contracción inducida por ET-1, tanto por liberación de Ca^{2+} intracelular como por el paso a través de canales de Ca^{2+}

voltaje dependiente, indicando que la contracción inducida por ET-1 no está relacionada con la señalización interna de Ca^{2+} , sino con la reducción de la expresión de p47^{phox} (7).

GP-EE muestra una vasoprotección más potente además de acciones adicionales

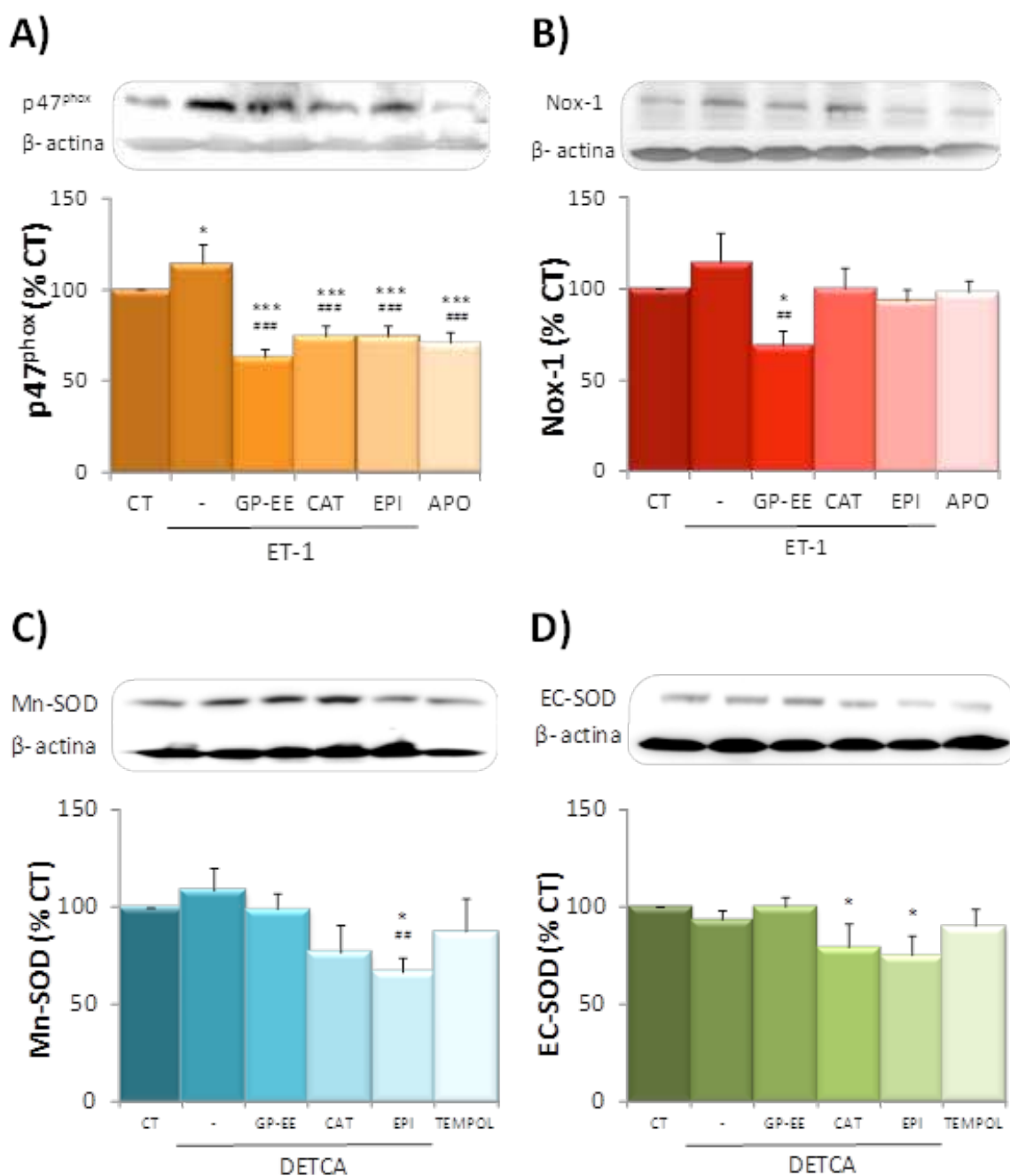
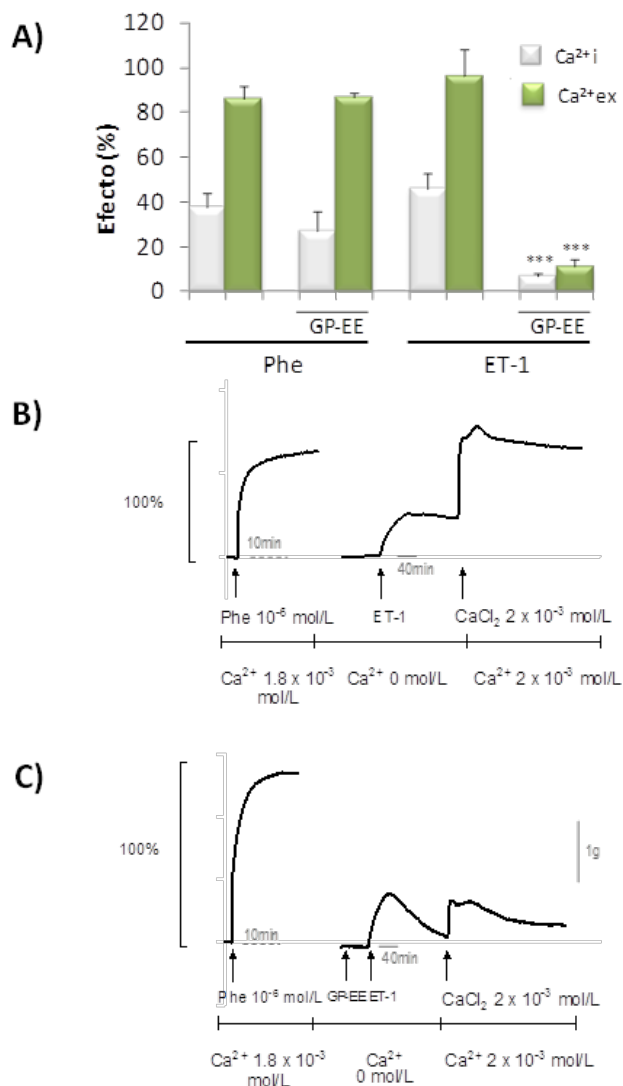


Figura 3: Expresión de las subunidades de NADPHox p47^{phox} (A), Nox-1 (B) y de las isoformas de SOD Mn-SOD (C) y EC-SOD (D) en VSMC tras 2h de incubación con ET-1 (10 nM) o 30 minutos con DETCA (1 mM) en presencia o ausencia de GP-EE (3×10^{-2} g/L), CAT (2.70×10^{-3} g/L) o EPI (1.35×10^{-3} g/L). * $p < 0.05$ y *** $p < 0.001$ vs CT, ### $p < 0.001$ vs ET-1, * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$ vs CT y ## $p < 0.01$ vs DETCA.

no observadas con los polifenoles aislados, especialmente llamativos en la vasoconstricción inducida por ET-1, que podría estar relacionada con una mayor reducción de la expresión p47^{phox} y Nox-1, y en la prevención de la disfunción endotelial inducida por DETCA así como en el bloqueo de la regulación a la baja de EC-SOD y Mn-SOD. Los resultados muestran además que CAT es el principal responsable de la actividad

de GP-EE cuando está implicado el endotelio, posiblemente debido a su mayor presencia en el extracto. Por todo esto GP-EE se muestra como un posible suplemento nutricional útil en estados de estrés oxidativo.

Figura 4: Contracción inducida por Phe o ET-1 en un medio libre de calcio o 2 mM CaCl₂ en anillos sin endotelio incubados o no con GP-EE (3x10⁻² g/L) (A). Trazados de la contracción inducida por ET-1 en un medio libre de calcio y tras adición del mismo en ausencia (B) o presencia de GP-EE (C). Respuesta contráctil expresada como porcentaje de la contracción inducida por Phe en presencia de calcio. ***p<0.001 vs CT en ausencia de GP-EE.



BIBLIOGRAFÍA

- Xia, E. Q., Deng, G. F., Guo, Y. J., & Li, H. B. (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 622–646.
- Vislocky, L.M., Fernandez, M.L. (2010). Bio-medical effects of grape products. *Nutrition reviews*, 68, 656-670
- Lorrain, B., Ky, I., Pechamat, L., & Teissedre, P. L. (2013). Evolution of analysis of polyphenols from grapes, wines, and extracts. *Molecules*, 18, 1076–1100.
- Rodríguez-Rodríguez, R., Justo, M. L., Claro, C. M., Vila, E., Parrado, J., Herrera, M. D., & de Sotomayor, M. A. (2012). Endotheliumdependent vasodilator and antioxidant properties of a novel enzymatic extract of grape pomace from wine industrial waste. *Food Chemistry*, 135, 1044–1051.
- Perez-Ternero, C., Rodríguez-Rodríguez, R., Parrado, J., Alvarez de Sotomayor, M. (2013). Grape pomace enzymatic extract restores vascular dysfunction evoked by endothelin-1 and DETCA via NADPH oxidase downregulation and SOD activation. *Journal of functional foods*, 5 (4), 1673-1683.
- Loomis, E. D., Sullivan, J. C., Osmond, D. A., Pollock, D. M., & Pollock, J. S. (2005). Endothelin mediates superoxide production and vasoconstriction through activation of NADPH oxidase and uncoupled nitric-oxide synthase in the rat aorta. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315, 1058–1064.
- Dai, D. Z., & Dai, Y. (2010). Role of endothelin receptor A and NADPH oxidase in vascular abnormalities. *Journal of Vascular Health and Risk Management*, 6, 787–794.

La fracción polifenólica del aceite de oliva virgen extra regula la respuesta inflamatoria inducida por LPS en macrófagos peritoneales de ratón mediante las vías de señalización del NFκB y MAP cinasas

Marina Aparicio-Soto, Ana Cárdeno, Marina Sánchez-Hidalgo, Susana Sánchez-Fidalgo, Catalina Alarcón-de-la-Lastra

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios epidemiológicos y preclínicos han puesto de manifiesto la existencia de un menor riesgo en la aparición de enfermedades crónicas de etiología inmunoinflamatoria en el área mediterránea, debido fundamentalmente al consumo regular de Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE) [1]. En la actualidad se conoce que muchos de los efectos beneficiosos asociados a su ingesta se deben a la presencia de una serie de constituyentes minoritarios de naturaleza polifenólica, fundamentalmente flavonoides, lignanos y secoiridoides como la Oleuropeína aglicona y ligstrosido aglicona y los productos de su hidrólisis, Hidroxitirosol y Tirosol. Estos compuestos han demostrado un amplio espectro de propiedades bioactivas incluyendo actividades antioxidante, antiinflamatoria y quimiopreventiva entre otras [1]. Sin embargo la actividad antiinflamatoria de la fracción polifenólica (FP) del AOVE y los posibles mecanismos celulares implicados no se encuentran claramente descritos. Por otra parte, los macrófagos representan una de las poblaciones más importantes del sistema inmune, actuando tanto en la inmunidad innata como adaptativa, ejerciendo un papel esencial en la aparición, progresión y desarrollo del proceso inflamatorio. Ante la presencia de la endotoxina lipopolisacárido bacteriano (LPS), los macrófagos desencadenan una reacción inflamatoria aguda a través de vías de señalización protagonizadas por las protein cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) o el factor de transcripción nuclear (NFκB), que promueven a su vez la expresión génica de diversas enzimas pro-inflamatorias: la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), generando una producción

descontrolada de mediadores inflamatorios como óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE2) así como un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) [2].

En base a estos antecedentes, el objetivo de este estudio se centró en investigar los posibles efectos y mecanismos antiinflamatorios de la FP del AOVE en macrófagos peritoneales murinos estimulados con LPS. Para ello, se determinaron la producción de ROS y la expresión proteica de diversos marcadores pro-inflamatorios (COX-2, iNOS y prostaglandina E sintasa microsomal 1 (mPGE₁)). Asimismo, se estudiaron las posibles vías de señalización celular posiblemente comprometidas, concretamente MAP cinasas (p38 y JNK) y NFκB (IκBα y p65).

METODOLOGÍA

Para la obtención de macrófagos peritoneales de ratón se utilizaron ratones macho Swiss de 12 semanas de edad, de peso comprendido entre 20-30 g, mantenidos en condiciones estándar de estabulización (24-25°C, doce horas de luz al día y alimentación controlada) y suministrados por Harlan Interfauna Ibérica® (Barcelona, España). Todos los protocolos llevados a cabo siguieron las recomendaciones de la Unión Europea relativas a la experimentación animal (Directiva del Consejo de Europa 86/609/CEE). Se inyectó tioglicolato sódico en la cavidad peritoneal de los ratones, permitiendo el libre acceso a comida y agua. Transcurridos 4 días, se sacrificaron los animales y se recolectaron los macrófagos por lavado intraperitoneal con PBS estéril. La activación de los macrófagos se llevó a cabo mediante la adición de LPS (5 µg/ml) al medio de cultivo celular.

Marina Aparicio-Soto, Ana Cárdeno, Marina Sánchez-Hidalgo, Susana Sánchez-Fidalgo, Catalina Alarcón-de-la-Lastra

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España

*Coordinado por
Manuela García López
Instituto Teófilo Hernando (ITH), Universidad Autónoma de Madrid (UAM)*

Los niveles de NO fueron evaluados por el método de Griess [3] y la producción de ROS intracelulares mediante análisis de fluorescencia [3]. Además, los posibles cambios en la expresión proteica de COX-2, iNOS, mPGES1, MAP cinasas (p38 y JNK), IκBα y p65 fueron cuantificados mediante western blotting [3].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos cómo la estimulación de macrófagos peritoneales de ratón con LPS se traducía en un incremento de los niveles intracelulares de ROS, mientras que el pre-tratamiento con la FP del AOVE disminuyó significativamente la formación de ROS, lo que implica que la FP podría prevenir la progresión del daño celular inducido por LPS al reducir los niveles de ROS restableciendo el equilibrio de óxido-reducción intracelular.

El LPS provoca la activación de los macrófagos, según la vía clásica, a través de un aumento en la producción de NO. Tras la exposición de macrófagos peritoneales de ratón a LPS se generó un incremento en los niveles de nitritos/nitrosos así como una sobreexpresión proteica de la enzima iNOS, mientras que en las células tratadas con FP se encontraron niveles similares de ambos parámetros a los observados en macrófagos no estimulados con LPS.

El acoplamiento funcional entre COX-2 y mPGES1 ha sido propuesto como responsable del aumento de PGE2 en presencia de LPS [4], siendo este prostanoide una molécula clave en el proceso inflamatorio. Nuestros resultados, de acuerdo con estudios previos [2] pusieron de manifiesto una marcada sobreexpresión de ambas enzimas pro-inflamatorias en macrófagos peritoneales de ratón estimulados con LPS. Por el contrario, el tratamiento con la FP demostró ser capaz de atenuar dicha sobreexpresión proteica de forma estadísticamente significativa.

A la luz de estos datos nos planteamos el estudio de las vías de señalización implicadas. Las MAP cinasas (JNK, p38 y ERK) son una superfamilia de serín/treonín-cinasas que pueden ser activadas por una gran variedad de estímulos, como por ejemplo el LPS [5], siendo esenciales en la inducción y propagación de la respuesta inflamatoria [6]. En nuestro trabajo la exposición de las células a LPS indujo la fosforilación de JNK y p38, mientras que el tratamiento con la FP redujo significativamente la activación de ambas MAP cinasas.

La vía de señalización de NFκB es activada por distintos estímulos extracelulares entre los que se encuentra el LPS [7]. El tratamiento con la FP en macrófagos estimulados con LPS produjo una inhibición significativa de la degradación de la proteína inhibitoria IκBα acompañada de una reducción de la expresión de la proteína nuclear p65, poniendo de manifiesto el bloqueo en la translocación de la misma al núcleo.

Estos resultados confirman que la FP del AOVE, en adición a su capacidad antioxidante, presenta una marcada actividad anti-inflamatoria en el modelo murino de inflamación inducida por LPS, caracterizada por la reducción de los niveles de NO generados y de la expresión de las proteínas pro-inflamatorias iNOS, COX-2 y mPGES1, posiblemente a través de la inactivación de las MAP cinasas JNK y p38 y de la vía del NFκB.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos de investigación AGL2011-26949 (Ministerio de Economía y Competitividad) y P10-AGR-6609 (Proyecto de Excelencia, Junta de Andalucía) y por el subprograma de Formación de profesorado universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardeno A, Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra AC. An up-date of olive oil phenols in inflammation and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Current medicinal chemistry*. 2013.
- Aparicio-Soto M, Alarcon-de-la-Lastra C, Cardeno A, Sanchez-Fidalgo S, Sanchez-Hidalgo M. Melatonin modulates microsomal prostaglandin E synthase 1 and nuclear factor-E2-related factor-2-regulated antioxidant enzyme expressions in LPS-induced murine peritoneal macrophages. *British journal of pharmacology*. 2013.
- Cardeno A, Sanchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, Alarcon-de-la-Lastra C. Unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil inhibits the inflammatory response in LPS-activated murine macrophages. *Food chemistry*. 2014;147:117-23.
- Kudo I, Murakami M. Prostaglandin E synthase, a terminal enzyme for prostaglandin E2 biosynthesis. *Journal of biochemistry and molecular biology*. 2005;38:633-8.
- Munoz L, Ammit AJ. Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2010;58:561-8.
- Chung J, Lee HS, Chung HY, Yoon TR, Kim HK. Salicylideneamino-2-thiophenol inhibits inflammatory mediator genes (RANTES, MCP-1, IL-8 and HIF-1α) expression induced by tert-butyl hydroperoxide via MAPK pathways in rat peritoneal macrophages. *Biotechnology letters*. 2008;30:1553-8.
- Tak PP, Firestein GS. NF-κB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2001;107:7-11.

Licopeno previene la hipertensión y la hipertrofia cardiovascular producida por angiotensina II

Santos P¹; Sevilla MA¹; Carrón R¹; Monroy-Ruiz J²; Montero MJ¹.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial, con una prevalencia de 30-45% en la población general es el factor de riesgo principal asociado al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, que constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo¹. La angiotensina II (Ang II) es un péptido importante del sistema renina-angiotensina-aldosterona implicado en la homeostasis cardiovascular y el balance hidroelectrolítico. Sin embargo, su acción en condiciones anormales puede dar lugar a un aumento en las resistencias vasculares, hipertensión, hipertrofia cardiovascular, producción de radicales libres y sustancias proinflamatorias, ocasionando remodelado cardiovascular².

El uso de antioxidantes, en dosis adecuadas, se ha mostrado efectivo en estados patológicos como la hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus³. El licopeno es un antioxidante natural, sintetizado exclusivamente por microorganismos y plantas, responsable de la coloración roja del tomate y de otras hortalizas y frutas. Su estructura presenta una larga cadena de dobles enlaces conjugados caracterizada por una estructura simétrica y acíclica de 40 carbonos, lo que le proporciona su color característico y sus propiedades antioxidantes⁴. El licopeno tiene interés en la prevención de enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer por su acción antioxidante, protectora del endotelio, antiagregante plaquetaria, antiaterogénica y su capacidad de

disminución de la proliferación celular⁵. Este trabajo se planteó con el objetivo de investigar el efecto del licopeno sobre la hipertensión y el remodelado cardiovascular inducido por la infusión de Ang II en ratas.

METODOLOGÍA

Se utilizaron 21 ratas Wistar machos de 7 semanas de edad que se dividieron en tres grupos. A dos se les implantó, vía subcutánea, una minibomba osmótica que libera Ang II (288 µg/kg/día) durante 14 días (ANG) y uno de ellos se trató con 10 mg/kg/día de licopeno disuelto en el agua de bebida (LYC). El tercer grupo, que no recibió ningún tratamiento, se utilizó como control (Control). Semanalmente se midió la presión arterial sistólica (PAS) mediante el método incruento de medida en la arteria caudal utilizando un equipo CODA (Kent Scientific Corporation, USA). Al final del tratamiento, los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (60 mg/kg, i.p.), se sacrificaron y se extrajo el corazón y la arteria aorta.

El corazón se limpió eliminando el tejido graso y el exceso de sangre, se retiraron las aurículas y se separaron los ventrículos dejando el septum intraventricular como parte del ventrículo izquierdo (VI). La relación entre el peso del VI y el peso corporal se utilizó para calcular el índice de hipertrofia cardiaca.

Muestras de VI y de arteria aorta se incluyeron en parafina para estudios histológicos. Imágenes de secciones

*Santos P¹; Sevilla MA¹;
Carrón R¹; Monroy-Ruiz J²;
Montero MJ¹.*

*¹Dpto de Fisiología y
Farmacología. Campus
Miguel de Unamuno.
Universidad de Salamanca.
37007 Salamanca. ²Dpto
de Salud. Universidad
Iberoamericana, Ciudad de
México. CP 01210.*

*Coordinado por
Manuela García López
Instituto Teófilo Hernando
(ITH), Universidad Autónoma
de Madrid (UAM)*

de 4 μm de arteria aorta, se captaron con una cámara de alta resolución y se analizaron con el programa ImageJ (US National Institute of Health) para determinar el grosor de la pared (W_m) y el área seccional de la capa media (CSAm).

En el corazón el área de fibrosis se calculó a partir de imágenes de cortes histológicos de VI teñidos con rojo sirio, utilizando el programa Adobe Photoshop. Para cada muestra se seleccionaron al menos 4 campos y los resultados se expresaron como la relación entre el área teñida respecto al área total. En homogeneizados de corazón se determinó la deposición de colágeno mediante un método espectrofotométrico que mide el contenido en hidroxiprolina, aminoácido específico del colágeno, expresando los resultados como $\mu\text{g OH-Prol/g}$ tejido⁶.

Análisis estadístico: Los resultados se expresan como media \pm SEM. Para comparar los valores obtenidos entre los diferentes grupos se emplea el ANOVA

de una o dos vías según corresponda, seguido del test de Bonferroni.

RESULTADOS

Los valores iniciales de PAS del grupo Control (122 ± 2 mmHg) permanecieron constantes durante las 2 semanas que duró el estudio, mientras que en el grupo ANG se observó un incremento significativo de los valores de 120 ± 2 a 208 ± 5 mmHg. El tratamiento con licopeno retrasó y atenuó de manera significativa del incremento de la PAS (117 ± 2 a 150 ± 5 mmHg).

La relación entre el peso del VI y el peso corporal aumentó un 33% tras la infusión de Ang II comparado con el grupo control (Control= $1,85\pm 0,09$ mg/g y ANG= $2,46\pm 0,05$ mg/g, $p<0,05$), lo que indica hipertrofia cardiaca. El grupo LYC mostró un índice de hipertrofia cardiaca significativamente menor al del grupo ANG y próximo al del grupo control ($2,00\pm 0,06$ mg/g) lo que demuestra que el tratamiento con licopeno fue capaz de prevenir el desarrollo de la hipertrofia

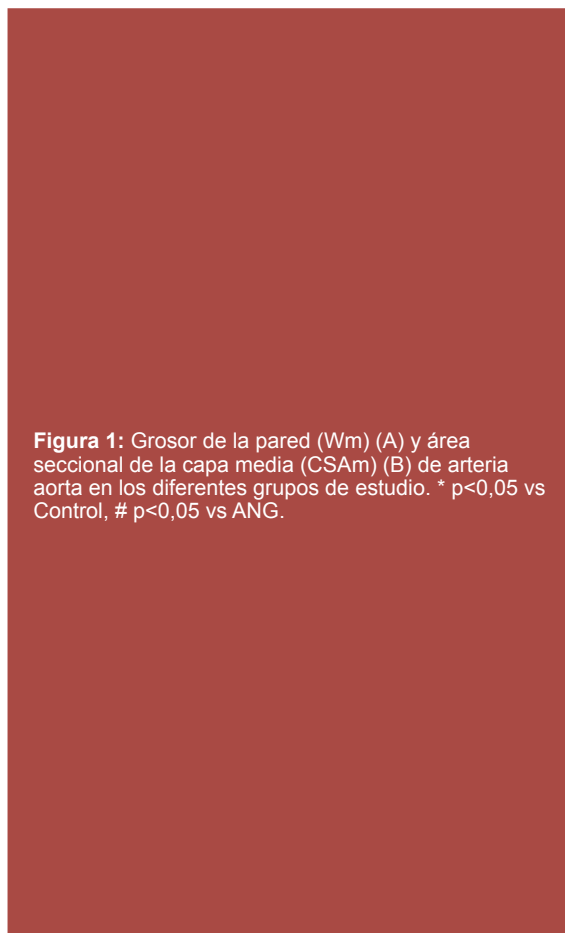
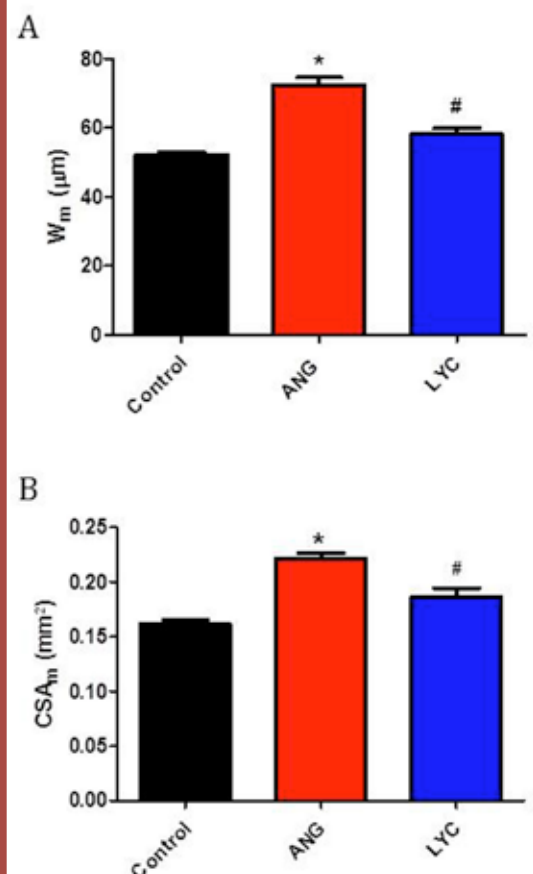


Figura 1: Grosor de la pared (W_m) (A) y área seccional de la capa media (CSAm) (B) de arteria aorta en los diferentes grupos de estudio. * $p<0,05$ vs Control, # $p<0,05$ vs ANG.



cardiaca inducido por Ang II. En la arteria aorta el análisis morfométrico mostró que la infusión crónica de Ang II produce un incremento significativo del Wm y del CSAm que evitó el tratamiento con licopeno (figura 1).

La figura 2 muestra imágenes de cortes histológicos teñidos con rojo sirio, la cuantificación de la fibrosis mostró valores significativamente mayores en el grupo ANG y un efecto preventivo con la administración de licopeno. Estos resultados se confirmaron con la determinación de hidroxiprolina ($11,76 \pm 0,75$; $15,39 \pm 0,61$ y $12,68 \pm 0,67$ μg OH-Prol/g tejido para el grupo Control,

ANG y LYC respectivamente). Un efecto cardioprotector del licopeno frente a la fibrosis también se ha descrito en un modelo de infarto agudo en ratas⁷.

CONCLUSIÓN.

Nuestros resultados indican que una dieta suplementada con licopeno resulta beneficiosa en la prevención de la hipertensión y el remodelado cardiovascular asociado a este estado patológico y apoyan el uso de derivados naturales como herramientas útiles en la cardioprotección.

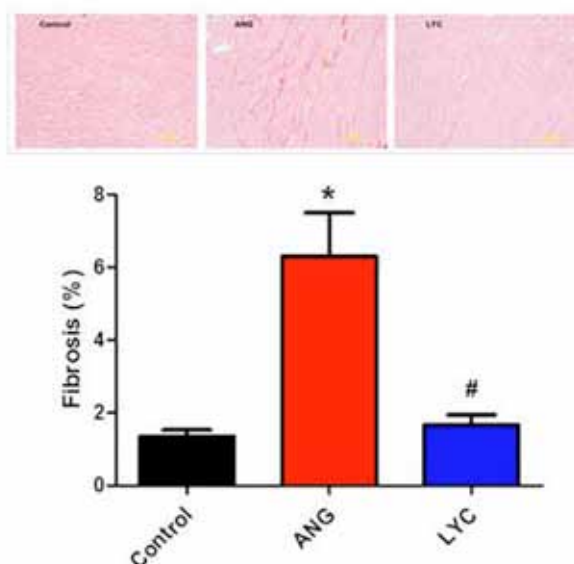


Figura 2: Imágenes de VI teñidas con rojo sirio y cuantificación de fibrosis (%) en los diferentes grupos de estudio. * $p < 0,05$ vs Control, # $p < 0,05$ vs ANG.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. World Health Statistics 2012. Geneva: WHO; 2012.
- Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol.* 2010; 160(6):1273-92.
- Cruz BRM, González GJ, Sánchez CP. Functional properties and health benefits of lycopene. *Nutr Hosp.* 2013; 28(1):6-15.
- Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Food Sci Nutr.* 2000; 40(1):1-42.
- Palomo I, Moore-Carrasco R, Carrasco G, Villalobos P, Guzmán L. El efecto de tomates previene el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cáncer: antecedentes epidemiológicos y mecanismos de acción. *Idesia.* 2010; 28(3):121-129.
- Fort J, Pilette C, Oberti F, Veal N, Gallois Y, Douay O, Calés P. Long-term administration of PGE1 increases liver fibrosis and collateral blood flow in bile-duct-ligated rats. *J Hepatol.* 1999; 30(1):70-76.
- Wang X, Lv H, Gu Y, Wang X, Cao H, Tang Y, Chen H, Huang C. Protective effect of lycopene on cardiac function and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats via the modulation of p38 and MMP-9. *J Mol Histol.* 2013. DOI 10.1007/s10735-013-9535-2.

El receptor Sigma (σ_1): Un freno biológico a la analgesia opioide periférica

C Sánchez-Fernández^(1,2), A Montilla-García^(1,2), R González-Cano^(1,2), FR Nieto^(1,2), L Romero⁽¹⁾, A Artacho-Cordón⁽¹⁾, R Montes⁽²⁾, JM Baeyens^(1,2), JM Entrena⁽³⁾, EJ Cobos^(1,2).

El bloqueo del receptor sigma-1 aumenta el efecto antinociceptivo periférico de los agonistas opioides sin incrementar la inhibición del tránsito intestinal.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos opioides del subtipo μ son muy utilizados en clínica como analgésicos (por ejemplo fentanilo), efecto que producen principalmente a nivel central. Loperamida es un agonista opioide μ de acción exclusivamente periférica (por lo tanto con escasa eficacia analgésica) usado clínicamente como antidiarréico. Este efecto es debido a la activación de receptores opioides periféricos y no es exclusivo de loperamida, ya que la inhibición del tránsito intestinal es uno de los efectos adversos principales de los opioides analgésicos (1,2).

Numerosos estudios evidencian que la inhibición del receptor σ_1 a nivel del sistema nervioso central aumenta la analgesia morfínica, aunque las acciones periféricas de este receptor están poco estudiadas. Entre sus ligandos selectivos se encuentran el antagonista BD-1063 y el agonista PRE-084, utilizados ampliamente en experimentación (3,4).

Los objetivos de este trabajo fueron: estudiar el posible efecto modulador del receptor σ_1 sobre la analgesia inducida por el opioide analgésico fentanilo y el opioide periférico loperamida, determinar si esta modulación ocurre a nivel periférico, y estudiar si se acompaña de alteraciones en la inhibición del tránsito gastrointestinal inducida por estos opioides.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron con ratones hembra CD-1 salvajes (WT) (Charles River, Barcelona, España) y knockout σ_1 (KO- σ_1) (Esteve, Barcelona, España).

El efecto analgésico de los fármacos fue evaluado mediante el test de presión de la pata (3), aplicando 450 g sobre la pata trasera del animal y registrando el tiempo de latencia hasta la respuesta de forcejeo. Los agonistas opioides fentanilo y loperamida se administraron por vía subcutánea (s.c.) 30 minutos antes de la evaluación en ratones WT y KO- σ_1 . Para bloquear farmacológicamente de manera sistémica la acción del receptor σ_1 , administramos el BD-1063 vía s.c. (32 mg/kg), 5 min antes de los agonistas μ . Para inhibir localmente al receptor σ_1 , este antagonista se administró por vía intraplantar (i.pl., 200 μ g). En este último caso, la medida se realizó 5 min después de su administración, para minimizar su absorción sistémica. Para comprobar la especificidad de los efectos del antagonista σ_1 , estudiamos la asociación de BD-1063 con PRE-084. La contribución de los receptores opioides periféricos a la analgesia se estudió administrando el antagonista opioide periférico naloxona metiodida (Nx-M). El PRE-084 (32 mg/kg) o la Nx-M (2 mg/kg) fueron administrados s.c. 5 min antes de los agonistas μ .

El efecto de los fármacos opioides en el tránsito intestinal se estimó según el procedimiento descrito previamente (3). 30 min tras la administración s.c. de fentanilo, loperamida o su solvente, se administró vía oral 0.3 ml de carbón activado (0.5 g/ml) y 30 min después se midió la distancia recorrida por el bolo de carbón activado en el intestino delgado.

La comparación de las medias en los estudios *in vivo*, se realizó mediante ANOVAs de una o dos vías, seguidas del test de Bonferroni.

C Sánchez-Fernández^(1,2), A Montilla-García^(1,2), R González-Cano^(1,2), FR Nieto^(1,2), L Romero⁽¹⁾, A Artacho-Cordón⁽¹⁾, R Montes⁽²⁾, JM Baeyens^(1,2), JM Entrena⁽³⁾, EJ Cobos^(1,2).

⁽¹⁾ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Granada. ⁽²⁾ Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada. ⁽³⁾ Centro de investigación Biomédica, Universidad de Granada.

Correspondencia

Dr. Enrique J. Cobos

Departamento de Farmacología Facultad de Medicina e Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada. Avenida de Madrid 11, E-18012 Granada, España. Tel. +34-958-243538. Fax: +34-958-243537.

E-mail: ejcobos@ugr.es.

Coordinado por Manuela García López Instituto Teófilo Hernando (ITH), Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como era esperable, el fentanilo indujo un efecto antinociceptivo (aumento del tiempo de latencia) en ratones WT, a diferencia del opioide periférico loperamida (Fig. 1A). En ratones KO- σ_1 no sólo se apreció un marcado incremento en el efecto antinociceptivo de fentanilo, sino que incluso la loperamida indujo un efecto antinociceptivo prominente (Fig. 1A). Además, encontramos que la asociación de dosis bajas (que no producen antinocicepción de manera normal) de cualquiera de estos dos opioides con el tratamiento tanto sistémico como local del antagonista σ_1 BD-1063 resultó en un marcado efecto antinociceptivo (Fig. 1B y C, respectivamente). Este aumento del efecto antinociceptivo inducido por la administración de BD-1063 (sistémico o local), fue completamente revertido por el agonista selectivo PRE-084, indicando la participación del receptor σ_1 en los efectos observados (Fig. 1 B y C), así como por el antagonista opioide periférico Nx-M, demostrando la implicación de

los receptores opioides periféricos en la antinocicepción opioide incrementada por el antagonismo σ_1 . De manera similar, el efecto antinociceptivo observado en ratones KO- σ_1 fue completamente revertido por Nx-M (datos no mostrados). Este estudio se completó con otros fármacos de uso clínico (oxicodona, morfina, buprenorfina y tramadol) obteniéndose datos muy similares en cuanto a la potenciación del efecto analgésico por la inhibición del receptor σ_1 (datos no mostrados). Los resultados aquí presentados, junto con los recientemente publicados (3) revelan la gran implicación del receptor σ_1 en la modulación de la analgesia opioide a nivel periférico. A diferencia de esta marcada potenciación en la antinocicepción opioide por la inhibición del receptor σ_1 , los ratones σ_1 -KO o los WT tratados con BD-1063 mostraron la misma inhibición del tránsito intestinal inducida por fentanilo o loperamida que ratones WT control (Fig. 2A y B, respectivamente).

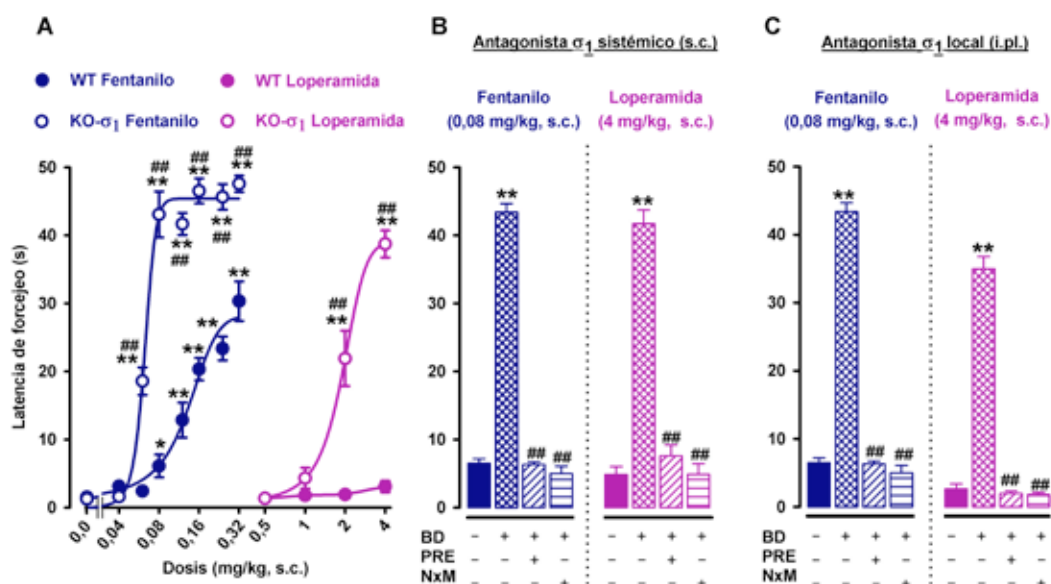


Figura 1: La inhibición del receptor sigma-1 (σ_1) potencia la analgesia opioide periférica inducida por la administración sistémica (subcutánea, s.c.) de fentanilo y loperamida. (A) Dosis-respuesta del efecto antinociceptivo de fentanilo y loperamida en ratones salvajes (WT) y knockout σ_1 (KO- σ_1). (B y C) Incremento del efecto antinociceptivo de fentanilo y loperamida por la administración del antagonista σ_1 BD-1063 (BD) a nivel sistémico (32 mg/kg, s.c.) (B) o local (intraplantar, i.pl. 200 μ g) (C). Diferencias estadísticamente significativas: (A) solvente vs. fentanilo o loperamida en ratones del mismo genotipo * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; WT vs. KO- σ_1 tratados con la misma dosis de cada uno de los opioides ### $P < 0.01$ (ANOVA de doble vía seguida del test de Bonferroni); (B y C) ratones tratados con fentanilo o loperamida vs. aquellos tratados con el opioide asociado a BD: ** $P < 0.01$; ratones tratados con el opioide asociado a BD asociado a PRE-084 (PRE, 32 mg/kg, s.c.) o naloxona metiodida (Nx-m, 2 mg/kg, s.c.) ### $P < 0.01$. (ANOVA de una vía seguida del test de Bonferroni).

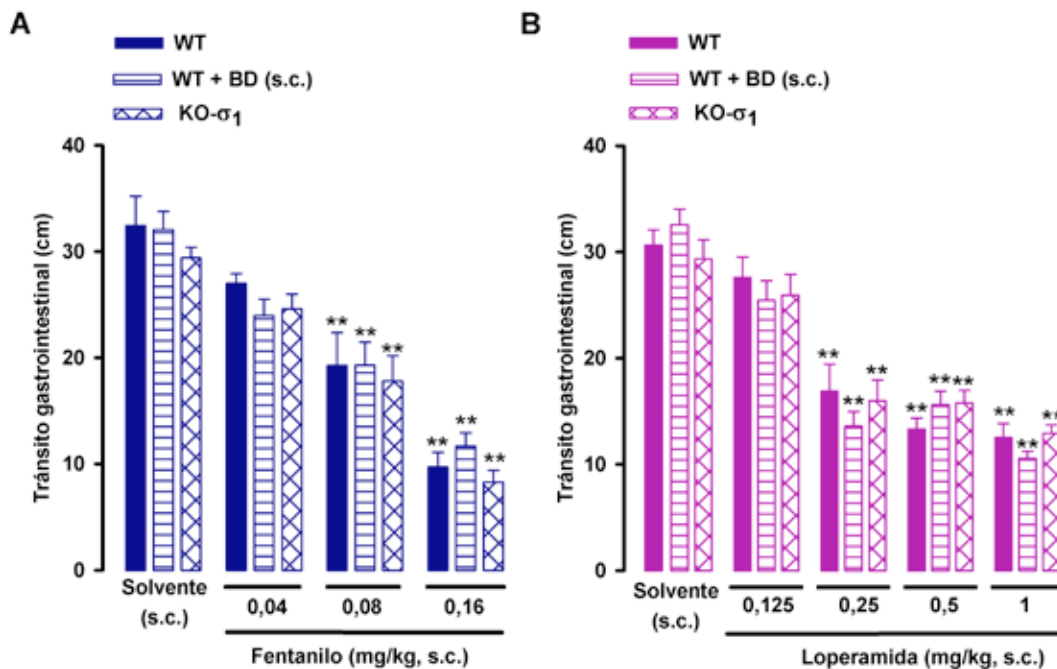


Figura 2: La inhibición del tránsito intestinal inducida por la administración subcutánea (s.c.) de (A) fentanilo y (B) loperamida no es alterada en ratones knockout sigma-1 (KO- σ_1), o en ratones salvajes (WT) tratados sistémicamente (s.c.) con el antagonista σ_1 , BD-1063 (BD, 32 mg/kg). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en ratones tratados con solvente y tratados con opioides $**P < 0.01$. No se encontraron diferencias estadísticas entre los animales WT y KO- σ_1 con igual tratamiento, o entre animales WT tratados o no con BD (ANOVA de doble vía seguido del test de Bonferroni).

CONCLUSIÓN

La inhibición del receptor σ_1 potencia la analgesia opioide periférica sin incrementar el estreñimiento inducido por los opioides, por lo que podría tener interés terapéutico.

Financiado por el Plan de Reincorporación de Doctores de la UGR (EJC), Junta de Andalucía (CTS-109) y Laboratorios Esteve.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011; 115(6):1363-81.
2. Greenwood-Van MB, Gardner CJ, Little PJ, Hicks GA, Dehaven-Hudkins DL. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2004; 16:46-53.
3. Sánchez-Fernández C, Nieto FR, González-Cano R, Artacho-Cordón A, Romero L, Montilla-García A, Zamanillo D, Baeyens JM, Entrena JM, and Cobos EJ. Potentiation of morphine-induced mechanical antinociception by σ_1 receptor inhibition: Role of peripheral σ_1 receptors. *Neuropharmacology*. 2013; 70: 348-58.
4. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma₁ receptor ligands. *Curr Neuropharmacol*. 2008; 6(4):344-66.

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



35^o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología

24 - 26 de Septiembre de 2014

Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

