

*Actualidad en*  
**Farmacología**  
**y Terapéutica**

AFT VOL.12 Nº1

MARZO 2014

REVISTA  
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

*Editorial invitado*

*Farmacoterapia*

*Farmacovigilancia*

*Casos farmacoterápicos*

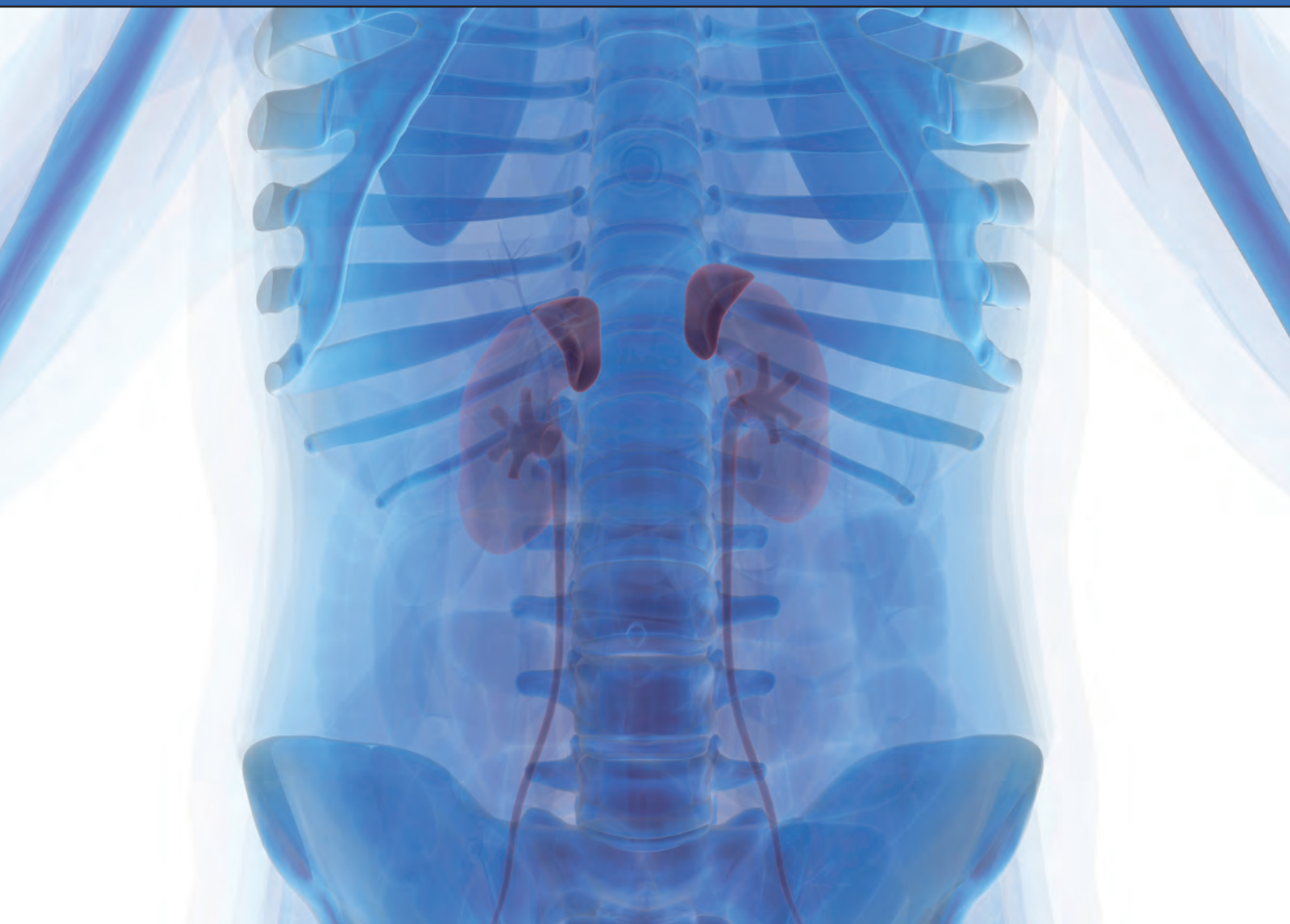
*Ensayos clínicos*

*Historia de la Farmacología*

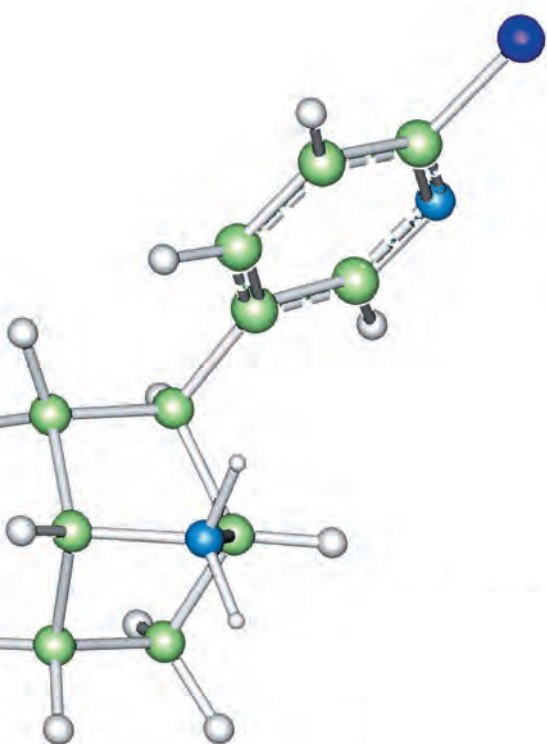
*Fronteras en terapéutica*

*La SEF informa*

## *Tolvaptán: uso racional*



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



## Trabajamos para mejorar la **calidad de vida**

Durante el 2013, hemos realizado 25 estudios de Fase I con 750 voluntarios sanos y cuatro estudios multicéntricos en fase III, con cerca de 2.000 pacientes reclutados.

[www.ifth.es](http://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](mailto:ith@uam.es)

**I F** TEÓFILO HERNANDO



## 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](http://www.socesfar.com)  
[www.iqb.es/farmacologia/revista/](http://www.iqb.es/farmacologia/revista/)  
[www.ifth.es](http://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 de Honor:

Pedro Sánchez García

#### Presidente:

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 Balsaera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Arecos (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

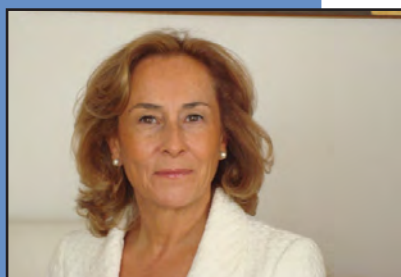
### COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

**Anestesiología y reanimación:** Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid); José Mª Pajares García (Madrid). **Endocrinología y Metabolismo:** Rafael Carmena Rodríguez (Valencia); Rafaele Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz Torres (Madrid). **Hematología:** José María Fernández (Madrid), Manuel Fernández (Madrid). **Hepatología:** Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). **Medicina Interna:** José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona), José María Segovia de Arana (Madrid). **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibioterapia:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid). **Psiquiatría:** Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).



# VOL 12 N°1

## ÍNDICE



6

6

**Editorial de la Presidenta**  
*Productos Homeopáticos*

8

**Editorial del Director**  
*La tiranía del factor de impacto*

14

**Farmacoterapia**  
*Manejo del tratamiento de la Hepatitis C  
Crónica Genotipo 1*



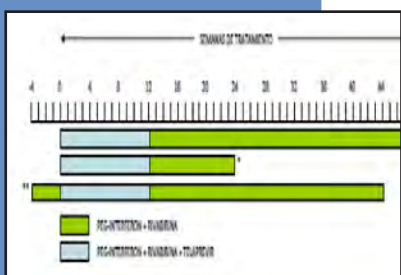
8

19

**Actualidad en torno al medicamento**  
*Tolvaptán: uso racional*

26

**Farmacovigilancia**  
*Notas de la AEMPS*



14

32

**Casos farmacoterápicos**  
*Anemia hemolítica autoinmune por  
antibióticos*

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio por intención de tratar.

	PLACEDO (n= 889)	SERELAXINA (n= 881)
EDAD (años)	72.8	71.8
HOMBRES	557 (62%)	389 (44%)
REGIÓN:		
Europa Este	202 (49%)	286 (49%)
Europa Oeste	101 (17%)	103 (16%)
RUSIA	58 (9%)	50 (10%)
Argentina	37 (8%)	34 (7%)
Brasil	106 (18%)	105 (18%)
PAS (mmHg)	142.1	142.2
PAO (mmHg)	81.7	82.2
FC (lpm)	80.4	79.8
FR (rpm)	22	21.8
FEV1 <80%	295 (55%)	303 (55%)
HA MÉDICA:		
HTA	510 (58%)	496 (57%)
AcV	84 (14%)	73 (13%)
Diabetes	81 (14%)	77 (13%)

35

35

## Ensayos clínicos comentados

Uso de serelaxina en la insuficiencia cardiaca aguda

39

## Historia de la Farmacología

Talidomida

47

## Fronteras en terapéutica

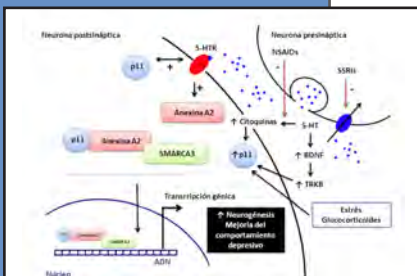
55

## La SEF informa

56 La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

59 Diferentes propiedades farmacológicas de ketanserina y altanserina sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en cerebro humano postmortem: Interés en estudio de esquizofrenia

64 Efectos antiinflamatorios del medio acondicionado de células madre de tejido adiposo en condrocitos humanos osteoarthríticos



39



55

68

## Normas para los autores

Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



# Revista

# Actualidad en

# Farmacología

# y Terapéutica

Dease de alta en las direcciones web [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com) y [www.ifth.es](http://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](mailto: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.

## Productos Homeopáticos

*Ya que la normativa europea nos obliga a regular y vender en las farmacias los productos homeopáticos, y para no crear confusión a los pacientes, en el envase de los productos homeopáticos debe de quedar claro que son productos sin indicación terapéutica y sin eficacia probada.*

Hemos conocido el borrador de la Orden Ministerial que regulará la comercialización de los productos homeopáticos en España, después de leer este borrador con detenimiento creo que hay que hacer las siguientes reflexiones.

Desde la AEMPS se afirma que hay regular los productos homeopáticos porque existe una directiva de medicamentos homeopáticos europea que nos obliga hacerlo ya que, en este momento, estos medicamentos están en el mercado en base a una disposición transitoria. Es necesario que se legisle la autorización, distribución y venta de estos productos, pero dejando claro que no tienen la categoría de medicamentos. Una ley no puede dar categoría de medicamento a productos que no cumplen los exigencias que se le exigen a un medicamento (eficacia, seguridad, etc....)

“La homeopatía afirma que cuanto **más diluido en agua esté un ingrediente activo más potente se hace**; proceso al que llaman «dinamización». Los remedios homeopáticos se preparan diluyendo progresivamente una sustancia y sacudiendo repetidas veces la disolución. Tras las sucesivas diluciones solo quedan presentes cantidades extremadamente bajas de principio activo, e incluso el número de diluciones puede

alcanzar tal grado que no quede ni una molécula de la sustancia original” (1) **Reivindicar los posibles efectos terapéuticos del agua, resultante de dicha dilución, sin ninguna base experimental ni científica, resulta totalmente contrario a los principios científicos del tratamiento con un medicamento y, además, no se puede atribuir efectos terapéuticos a estos productos.**

Ninguna ley puede otorgar, por “decreto” la consideración de algo que la evidencia científica no admite. Por lo tanto, se hace indispensable que en los envases de productos homeopáticos se advierta de la “**No utilidad terapéutica**”. Ya que su venta en las Oficinas de Farmacia tendrán un efecto de confusión sobre su verdadera utilidad o no. Del borrador de Ley se desprende que los productos homeopáticos se vendan en las oficinas de farmacia, lo que bien podría dar lugar a confusiones con los medicamentos que se dispensan sin receta médica. La ley tampoco parece que prevea algún tipo de advertencia en el envase de los productos homeopáticos respecto a la de estos productos.

Según la ley la Agencia Española de Medicamentos revisara su composición y las garantías de calidad en su fabricación para descartar posibles efectos nocivos

del producto, pero en absoluto avalará su eficacia terapéutica.

Ya que la normativa europea nos obliga a regular y vender en las farmacias los productos homeopáticos, y para no crear

confusión a los pacientes, en el envase de los productos homeopáticos debe de quedar claro que son productos sin indicación terapéutica y sin eficacia probada.

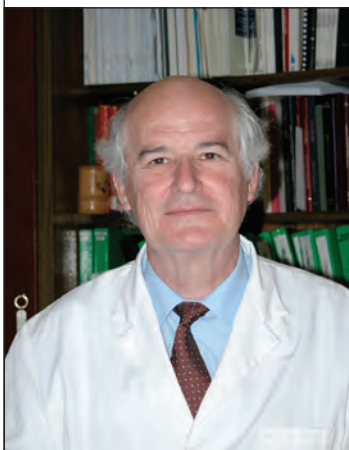
#### BIBLIOGRAFÍA

1. Walach, Harald (1993). «Does a highly diluted homeopathic drug act as a placebo in healthy volunteers? Experimental study of belladonna 30c in double-blind crossover design—A pilot study Journal of Psychosomatic Research 37 (8): pp. 851–60. doi 10.1016/0022-3999(93)90174-E. Consultado el 26 de mayo de 2008.
2. Armentia, Javier (2002). «El timo de la homeopatía». Sociedad para el Avance del Pensamiento Crítico.



*“La ley no puede dar categoría de medicamento a productos que no cumplen los exigencias que se le exigen a un medicamento (eficacia, seguridad, etc....) y que por tanto no son medicamentos.”*





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

# La tiranía del factor de impacto

Hace 23 años publiqué un comentario sobre el factor de impacto de las revistas científicas (Noticias Médicas, 1-V-1991). Hacía entonces una encendida defensa de este índice, que clasifica las revistas por el número de citas que los científicos hacemos de las mismas a lo largo de un año. Por ejemplo, el factor de impacto de la revista Nature fue 38.6 en 2012 y el del "British Journal of Pharmacology" fue 5.1. Para saber quién es quién, hoy las comisiones evaluadoras de un proyecto de investigación miran el factor de impacto acumulado y su media, en el último quinquenio, del investigador principal; con ello ya se hacen una idea preconcebida de la calidad y originalidad de sus planteamientos e hipótesis. El proyecto en sí importa poco: este investigador publica en el primer cuartil del listado de revistas de una determinada especialidad y debe recibir apoyo financiero; este otro publica en el segundo cuartil y no se le debe apoyar. Y a estas conclusiones se llega sea cual sea el contenido y calidad del proyecto de cada cual.

La ciencia mundial vive hoy bajo la tiranía del factor de impacto, que se utiliza por las grandes editoriales (McMillan, Elsevier) y los cerrados círculos de presión para autoperpetuarse en el negocio (los primeros) y en el poder político y pseudocientífico (los segundos). Un amigo estadounidense que ha publicado una veintena de trabajos en la revista "Science" me contaba que antes de enviar un manuscrito a esa prestigiosa revista llamaba por teléfono a su amigo editor; imagino que lo haría para ganarse su complicidad en el posterior proceso evaluador. Otra curiosa anécdota, en relación con estas corruptelas, es que el gobierno de China incentiva económicamente a los científicos que envíen sus artículos a las mejores revistas, aunque no logren su aceptación: la cuestión es presionar.

En la última década he intentado, sin éxito, coordinar una red de investigadores en el marco del denominado programa COST de la Unión Europea. En un primer intento, la comisión evaluadora me llamó a Bruselas para exponer el

proyecto y responder a las preguntas pertinentes. Pretendía crear una red de investigadores europeos en torno al tema de la neuroprotección farmacológica en las enfermedades neurodegenerativas y el ictus. En el proyecto incluí a investigadores destacados del Reino Unido, Alemania, Francia, Italia, Finlandia y España. Sin embargo, mi propuesta de red COST, aunque bien evaluada, no fue financiada. Como fracasé en dos intentos sucesivos, opté por abandonar este proyecto. También acudí a otros programas europeos como el IMI, el Programa Marco VII o el programa NEURON, conjuntamente con excelentes científicos europeos, canadienses, israelitas, brasileños, chilenos y españoles. La historia se repitió una y otra vez: "proyecto aprobado pero sin financiación". En otra ocasión, Emilio Carbone, un sólido electrofisiólogo que trabaja en la Universidad de Turín, me invitó a participar en un proyecto de investigación sobre canales iónicos y liberación de neurotransmisores, con otros grupos de distintos países. Esta vez, Emilio era el impulsor y coordinador del proyecto pero el

*El factor de impacto de las revistas es el parámetro fundamentalmente utilizado para evaluar las contribuciones científicas de individuos e instituciones.*

resultado fue el mismo: aprobado pero no financiado. Tras conocer las reiteradas negativas de Bruselas para apoyar nuestros proyectos de investigación, mis compañeros de proyecto y yo concluimos que nos faltaba algo esencial: teníamos que pertenecer a uno de los grupos de presión que pululan en Bruselas luchando con fiereza para llevarse la mayor tajada posible de los fondos europeos para financiar la ciencia.

Todos los actores implicados en la gestión, financiación y ejecución de las actividades científicas, así como los centros que contratan a los investigadores, necesitamos y queremos que la calidad y el impacto de las contribuciones científicas de cada cual se evalúen de manera objetiva y acertada. Sin embargo, el factor de impacto de las revistas continúa siendo el parámetro principalmente utilizado para comparar las contribuciones científicas de individuos e instituciones. Originalmente, este fatídico índice no se creó para evaluar la calidad de la ciencia sino las revistas; se pretendía con ello orientar a los bibliotecarios para que seleccionaran las revistas a las que querían suscribirse. Por ello, en los últimos años, la aplicación casi exclusiva de este índice para evaluar la calidad de los trabajos científicos, ha distorsionado dicho proceso evaluador.

Por ejemplo, un artículo publicado en el "New England Journal of Medicine", la revista clínica de mayor factor de impacto, comunica los resultados de un ensayo clínico y lo firman una veintena de autores. Algunos de estos autores podrían haber colaborado en el estudio simplemente aportando 10 ó 20 pacientes, sin que haya habido una contribución intelectual al mismo. Parece claro pues que la asociación del factor de impacto de la revista nada tiene que ver con la contribución científica de esos autores. Otro ejemplo con claro sesgo en la aplicación del factor de impacto para evaluar a los

investigadores es el hecho de comparar los índices de revistas en distintas áreas como farmacología, bioquímica, clínica o fisiología. Por otra parte, el factor de impacto de una revista incluye la valoración de artículos que tienen enfoques muy diversos por ejemplo, revisiones, artículos originales, cartas, comentarios. Este factor es, pues, manipulable. Además, las revistas usan su factor de impacto como reclamo publicitario para solicitar a los científicos que envíen a ellas sus manuscritos. Hace unos años el editor de la revista de fisiología Pflüger's Archives, el profesor Ole Petersen, me envió una carta en la que me comunicaba que rechazaba la publicación de mi manuscrito debido a que esa revista se había convertido en la revista puntera de fisiología por su elevado factor de impacto, y que recibía muchos más manuscritos de los que podía publicar. Es un ejemplo más del "escaparate" de la ciencia: las revistas buenas son las que tienen mayor factor de impacto

Les cuento otro ejemplo personal para ilustrar la arbitrariedad de estos factores. He publicado en "Nature" 3 artículos. De ellos, uno incluía trabajo original y los otros dos fueron comentarios breves sobre datos de mi laboratorio o una respuesta a una crítica de mi trabajo. ¿Valen por igual los dos comentarios breves que el artículo original? Parece claro que no. Sin embargo, a nadie extrañaría que pusiera en mi curriculum vitae que he publicado tres artículos en Nature; muchos autores lo hacen. Otro ejemplo es el de una extensa revisión sobre señales de calcio y neurosecreción que publiqué en 2006 en la revista "Physiological Reviews" que tiene un factor de impacto de 30,17. ¿Qué tiene más valor, esta revisión o un trabajo original que he publicado en 2013 en el "American Journal of Physiology-Cell Physiology", que posee un factor de impacto de 3.71? Cualquiera persona juiciosa concluiría que este último trabajo original tiene más valor que la revisión. Sin embargo, para el cálculo

*¿Para qué sirve acumular puntos de factor de impacto si nuestros trabajos no se citan?*

del factor de impacto acumulado o medio, la revisión pesaría 8 veces más que el trabajo original. Un disparate.

En los últimos años han ido apareciendo varios editoriales y artículos resaltando los errores de bulto que ocasiona la utilización del factor de impacto para evaluar la calidad y originalidad de la producción científica. En estos editoriales se aboga por el uso de otros parámetros para evaluar la calidad de los artículos individuales, teniendo en cuenta las aportaciones de cada coautor, recomendando que se citen los trabajos originales para dar crédito a sus autores, y no solo las revisiones más recientes. Por cuestiones de espacio, muchas revistas limitan el número de citas de un artículo pero, recientemente, esta restricción se está flexibilizando; ello favorecerá la citación de los trabajos originales, más que las revisiones.

A la hora de elegir una determinada revista para enviar un manuscrito, mis colaboradores más jóvenes, y también los veteranos, tienen una enfermiza obsesión por el factor de impacto. Que si el "Pflüger's Archives European Journal of Physiology" ha bajado a 4, el Clinical Pharmacology and Therapeutics ha subido a 6 o el "Journal of Physiology" está en 5 en el último año. Precisamente en esta última revista, muchos Premios Nobel publicaron su trabajo por ejemplo, Otto Loewi, Henry Dale, Bernard Katz o Erwin Neher, les comento. ¿No es este un buen criterio para elegir esa revista, más que su factor de impacto?

No es fácil luchar contra la tiranía y la obsesión del factor de impacto. Algunos de mis colaboradores que poseen un contrato "Miguel Servet" del Instituto de Salud Carlos III, me cuentan las recomendaciones de los miembros de la comisión de evaluación sobre sus actividades científicas: hay que aumentar el factor de impacto y el tamaño del grupo de investigación, les

dicen. Es decir, valoran la cantidad y no la trayectoria o la consistencia de la línea de investigación y la originalidad de las ideas. ¿Para qué sirve acumular puntos de factor de impacto si nuestros trabajos no se citan? ¿Han ojeado siquiera, esos evaluadores del Carlos III, los datos, experimentos y aportaciones del joven investigador examinado, o sólo se han preocupado de ver el apartado que analiza el endemoniado factor de impacto?

Para intentar poner coto a tanto desmán, varios editores y empresas editoras de revistas científicas académicas se dieron cita en San Francisco en diciembre de 2012, coincidiendo con la reunión anual de la Sociedad Americana de Biología Celular. Allí acordaron hacer una declaración conjunta que se ha dado en llamar el espíritu DORA (del inglés, "Declaration on Research Assessment"). La declaración incluye recomendaciones para los financiadores, empresas editoras, investigadores e instituciones, con el fin de mitigar la influencia del factor de impacto de las revistas en el proceso evaluador de la calidad científica. Estas recomendaciones podrían resumirse en los tres objetivos siguientes: 1) eliminar el factor de impacto de las revistas en los procesos de contratación y promoción del personal investigador, y en la financiación de la ciencia; 2) evaluar la investigación por su mérito intrínseco y no en función de la revista en que se publica; y 3) capitalizar las oportunidades de la publicación en abierto vía internet, con menos limitaciones en el número de palabras, citas y figuras, buscando nuevos indicadores del significado e impacto de los trabajos, como el índice h de Hirsch.

A propósito del índice h escribí un comentario en esta columna cuando comenzó a extenderse su uso (Noticias Médicas, N° 3.921, mayo de 2008). Este índice lo propuso el profesor Jorge E. Hirsch en un artículo que publicó

*Los artículos científicos se han convertido en simples instrumentos para la evaluación de los currícula en el proceso de la promoción profesional de investigadores.*

en 2005 en la revista "Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA", el órgano portavoz de la Sociedad Americana para el avance de la Ciencia. Hirsch, que trabaja en física del estado sólido, superconductividad y ferromagnetismo, elaboró su índice h para evaluar el impacto de las aportaciones científicas de un determinado investigador, grupo e incluso instituciones. El índice h se relaciona con el número de citas que recibe un determinado artículo desde la fecha de su publicación y con el número de artículos que se han citado al menos en el número que refleja el citado índice. Por ejemplo, de mis 350 artículos publicados en revistas internacionales unos 50 han recibido 50 citas o más; mi índice h es, pues, 50.

Mirando hacia atrás, me pregunto si ha valido la pena gastar recursos, energía y tiempo en los otros 300 manuscritos que han sido citados menos de 50 veces y, muchos de ellos, apenas si han recibido una docena de citas. Pienso que si hubiera concentrado mis esfuerzos en esas 50 historias fisio-farmacológicas que conforman mi índice de Hirsch, habría dedicado más tiempo a pensar mis hipótesis y a contrastarlas con diseños experimentales más atrevidos y novedosos. Habría publicado solo un centenar de artículos pero mi índice h, a día de hoy, quizá estaría en 70, el impacto de mis contribuciones científicas sería mayor y su repercusión biomédica y sanitaria tendría más valor en el campo de la neuropsicofarmacología, la neurotransmisión y la neuroprotección. Sin embargo hay un pero a esa posibilidad; al publicar menos artículos, con los parámetros de evaluación al uso mediante el factor de impacto, habría tenido serias dificultades para obtener recursos para financiar mis proyectos y no habría podido contribuir a la formación de un buen número de colaboradores que a día de hoy, se afanan por publicar, rápido y cuanto más mejor, desde sus laboratorios de distintas universidades españolas

y extranjeras. "Publish or perish"; o publicas o el sistema te excluye; ahora, con la crisis, más que nunca. Nos obligan a trabajar bajo presión y, en ciencia, ese camino es un antídoto contra la creatividad.

En 1991, Erwin Neher recibió la noticia de que había sido galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina cuando se encontraba en su laboratorio del Instituto Max Planck de Biofísica de Membranas, en Gotinga. Por entonces, Erwin había publicado menos de un centenar de artículos. El que describiera la optimización de sus técnicas de patch-clamp apareció en 1981 en el Pflüger's, la revista alemana de fisiología que he mencionado antes. En pocos años el artículo en cuestión recibió más de 15.000 citas, a pesar de que el Pflüger's tuviera entonces un factor de impacto en torno a 3-4.

¿Pretendo con este ejemplo minusvalorar el natural deseo que tenemos los científicos por publicar nuestro trabajo en las revistas con mayores factores de impacto? De ninguna manera. Pero lo que sí parece claro es que todas las buenas historias científicas que se producen en cientos de laboratorios de todo el mundo no caben en las revistas "Nature", "Science" o "Cell" y que un trabajo publicado en revistas de menor calado, si está bien hecho y tiene un aceptable grado de originalidad, puede tener más impacto y ser más citado que muchos otros publicados en esas afamadas revistas. Desgraciadamente, esta impresión mía no la comparten, probablemente, las agencias evaluadoras de proyectos o las comisiones de contratación y promoción de personal investigador de instituciones públicas y privadas.

Mi visión actual de la evaluación de la calidad e impacto del trabajo científico ha cambiado sustancialmente desde que en 1991, concluyera mi artículo de Noticias Médicas arriba citado, con la siguiente frase: <<No nos engañemos

**Con las lógicas excepciones, en la universidad española campan a sus anchas la mediocridad y el conformismo.**

*con falsos argumentos. Hoy, en España, vivimos un momento bueno para desterrar de nuestras universidades la mediocridad, la incompetencia y el conformismo. El arma que tenemos, que ya se utiliza en oposiciones, concursos y adjudicación de ayudas de investigación, se llama factor de impacto>>. Visto lo visto a día de hoy, esta ingenua propuesta no ha servido para nada; en 2014 estamos como en 1991, y en la universidad española, con las lógicas excepciones, campan a sus anchas la mediocridad y el conformismo: esa idea universal de que en la Universidad se crean y transmiten conocimientos no va con la mayoría de la universidades españolas. En otro artículo posterior de Noticias Médicas de 2008 sobre el índice h concluía lo siguiente: <<Parece claro que el índice de Hirsch no va a resolver todos los problemas relacionados con la cuantificación de la productividad y calidad científica de un determinado investigador o grupo de investigación. Pero el número de artículos o el factor de impacto de las revistas en que aparecen, tampoco basta. El índice h puede orientar mucho mejor sobre el impacto internacional del trabajo de un determinado científico o grupo de científicos e, incluso, de las instituciones en las que se practica la ciencia>>.*

Tras la Declaración DORA de San Francisco, la polémica sobre la evaluación de la ciencia se ha avivado. El doctor Randy Schekman, que recibió el Premio Nobel de Medicina 2013 por su trabajo sobre tráfico intracelular, publicó un artículo asegurando que las revistas científicas de élite (Nature, Science, Cell...) ejercen una tiranía sobre el progreso del conocimiento que desfigura la imagen pública de la ciencia, sus prioridades y su actividad; asegura que no publicará más en esas revistas. El galardonado denuncia que la aceptación de un manuscrito en esas influyentes revistas, en las que él mismo ha publicado algunos de sus trabajos de antaño, puede estar sujeta a consideraciones de política científica, presiones o incluso contactos personales. En este contexto cabe recordar el ejemplo que comenté

antes de mi amigo que llamaba al editor de Science para decirle que iba a enviarle un manuscrito. Otro científico destacado, el biólogo Peter Lawrence de la Universidad de Cambridge, apoya las ideas de Schekman y asegura que los artículos científicos se han vuelto simples instrumentos para la evaluación de los currícula para la promoción profesional de investigadores; con ello están desapareciendo los verdaderos propósitos de comunicación y registro de los avances científicos.

En los últimos años están apareciendo nuevas revistas en abierto con el soporte de Internet que pretenden abrir una nueva era en la evaluación, presentación y divulgación de los avances científicos. La adelantada en esta iniciativa es PLoS (Public Library of Science), que engloba una colección de revistas científicas de las distintas especialidades médicas, que se publican en abierto. Con una voluntad de transparencia, PLoS es una de las pocas revistas que hace pública la identidad de los dos o tres científicos que hacen de evaluadores en un determinado manuscrito. Uno de los fundadores de PLoS, Michael Eisen, de la Universidad de California en Berkeley, apoya las ideas de Schekman quien ha creado su propia revista electrónica en abierto, eLife. Mis colaboradores y yo acabamos de publicar un artículo en una revista electrónica de reciente creación, "Physiological Reports". Está avalada por las Sociedades de Fisiología del Reino Unido y de los EEUU. No sé si en el fondo de esta creación hay intereses crematísticos pero para poner en abierto nuestro artículo hemos tenido que pagar la friolera de 1.200 euros. ¿La ciencia como negocio?

Muchos investigadores somos plenamente conscientes de un hecho: la evaluación del trabajo científico y su tasación por los burócratas está desvirtuando y, probablemente también está matando la idea de una ciencia honesta, solvente y evaluada

con rigurosidad y transparencia. Ejemplo de esa distorsión es el hecho de que los jóvenes investigadores de mi Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, en la Universidad Autónoma de Madrid, tengan como objetivo prioritario publicar un número lo más grande posible de artículos en revistas del más alto factor de impacto. No me hablan de sus objetivos científicos a corto, medio y largo plazo, o de una hipótesis que quieren someter a escrutinio con tales o cuales abordajes experimentales; me dicen que en 2014 piensan publicar 6 ó 10 artículos, 3 más que en 2013. Así, los burócratas que manejan los presupuestos para financiar la ciencia han convertido a estos jóvenes científicos en pequeños empresarios que quieren duplicar sus "beneficios", en términos de factor de impacto, de un año para otro.

He aludido a los jóvenes investigadores y a los burócratas. Y nosotros, veteranos de la ciencia, ¿no estamos contribuyendo a esta distorsión cuando evaluamos los

proyectos y manuscritos de nuestros colegas? El colmo de la distorsión es el de llamar "Factor de Impacto" a un boletín informativo interno de un conocido centro de investigación. El que esté libre de pecado que tire la primera piedra, dijo un galileo hace 2.000 y pico de años. Este proceso distorsionador del significado de la ciencia, y de la medida de su impacto, parece difícil de corregir. Pero si, conscientes del mal que estamos haciendo, los científicos recurriéramos a otros criterios que no sean meramente las publicaciones, cuando contratemos a científicos para nuestro laboratorio, o cuando revisemos las solicitudes de financiación de proyectos o la trayectoria de los candidatos a una plaza, podríamos restablecer, poco a poco, los clásicos valores que han movido la actividad científica es decir, la curiosidad, la inquietud intelectual, el afán por ensanchar la frontera del saber y el deseo de desarrollar una línea de investigación sin prisas ni agobios, sin pausa y con honestidad y transparencia.



*“En los últimos años ha crecido la obsesión de los investigadores por publicar sus trabajos científicos en revistas del más alto factor de impacto posible. Esta actitud se debe a que los burócratas que financian la ciencia o tienen en sus manos la contratación y promoción del personal investigador, con la connivencia de los científicos, ponen en el centro de sus evaluaciones el obsesivo y tiránico número factor de impacto.”*

## Manejo del tratamiento de la Hepatitis C Crónica Genotipo 1

María Pérez Abánades<sup>1</sup> y Concepción Martínez Nieto<sup>1</sup>

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que la prevalencia global de infección por el VHC es 2-3 %, que corresponde aproximadamente a 130-170 millones de portadores de VHC (1-5). La hepatitis C crónica (HCC) es una enfermedad progresiva que puede evolucionar a diferentes grados de fibrosis, hasta alcanzar la cirrosis. De los pacientes crónicos, el 20 % desarrollan cirrosis hepática, de éstos, el 6 % se descompensará, entre un 1-7 % desarrollan hepatocarcinoma (CHC) y entre un 3-6 % fallecerá (6, 7). Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones de la HCC, ya que se ha demostrado que aquellos pacientes que alcanzan una respuesta viral sostenida (RVS) tienen un mejor pronóstico que los pacientes no tratados o los tratados sin éxito, disminuyendo la progresión a cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma (8-10).

A finales del año 2011, se comercializaron 2 fármacos antivirales directos, boceprevir (BCP) y telaprevir (TVR), para el tratamiento de la HCC genotipo 1 que, en combinación con peginterferon (PEG-INF) y ribavirina (RBV), permiten alcanzar tasas de RVS de hasta un 70-80%. Por ello las

pautas de tratamiento para este genotipo han cambiado en los últimos 2 años. La introducción de la triple terapia ha supuesto un cambio esperanzador en el tratamiento de la HCC; sin embargo se asocia a un aumento de los efectos secundarios (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos adversos más frecuentes con telaprevir y boceprevir.

Efectos Secundarios	Telaprevir	Boceprevir
Anemia	32%	49%
Neutropenia	5 % grado 3-4	29 % grado 3-4
Molestias anorrectales	27 %	-
Rash	55 %	15-18 %
Disgeusia	-	37 %

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPs), ha establecido una serie de criterios y recomendaciones para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la HCC en pacientes mono infectados (11) (Figura 1), teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

1. Determinación del genotipo del virus y de la carga viral para poder establecer la estrategia terapéutica más adecuada.

2. Estimación del grado de fibrosis hepática del paciente a través de biopsia hepática o Fibroscan.
3. Determinación del polimorfismo de la IL28B.
4. Clasificar a los pacientes en alguna de las siguientes categorías en función de si habían recibido tratamiento previo con interferón y

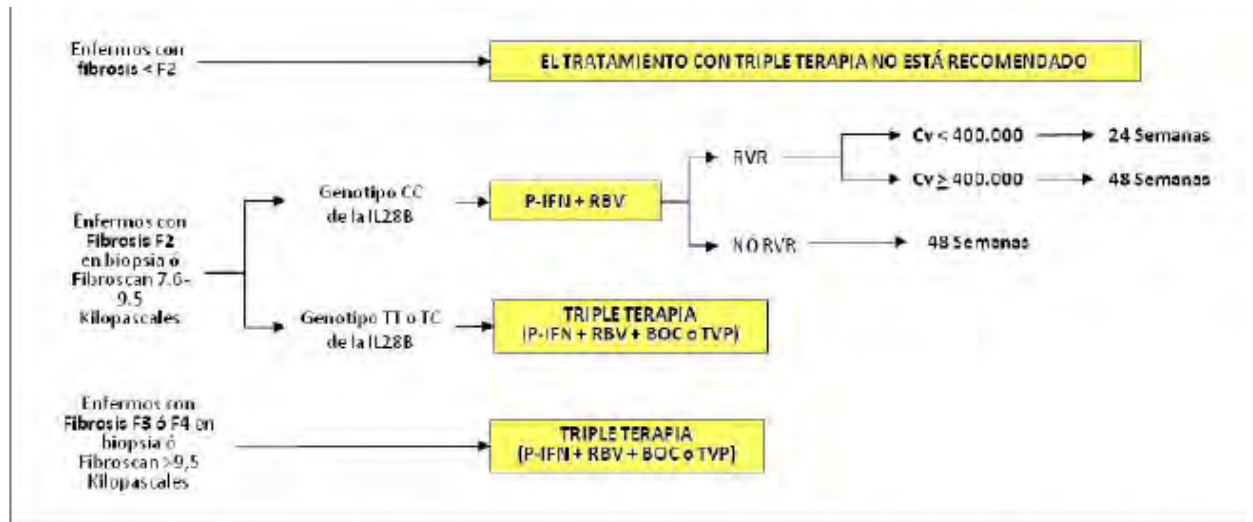
<sup>1</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa

**Autores para la correspondencia:**

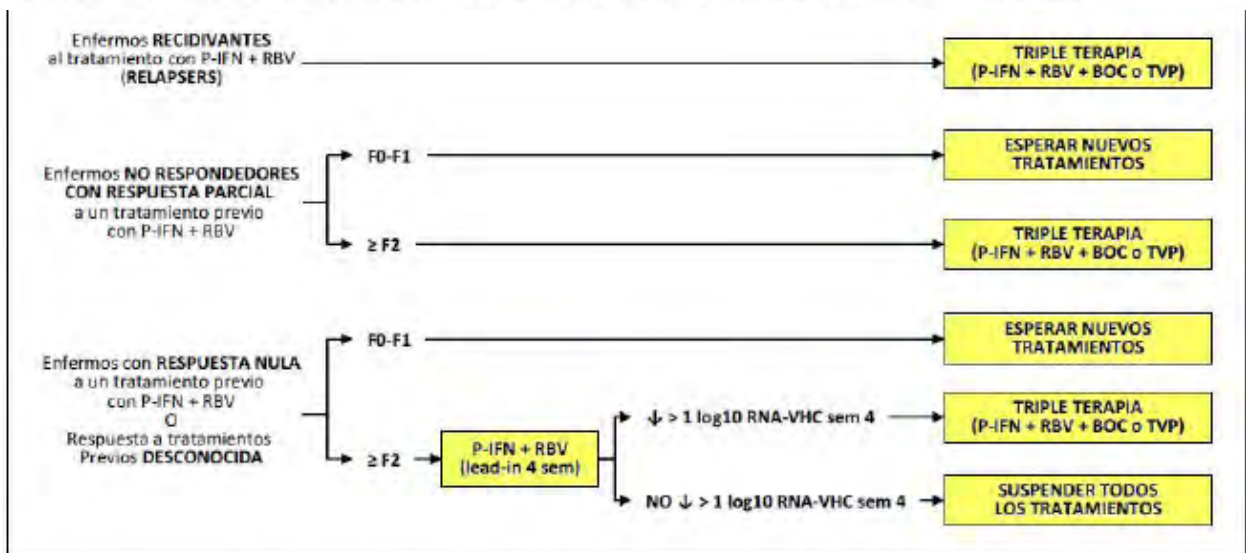
D<sup>o</sup>. María Pérez Abánades.F.I.R. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León 62, 28006 Madrid, España. Tel & Fax: +34 915202311. E-mail: mpereza@salud.madrid.org.

ribavirina y, en caso afirmativo, la respuesta al mismo:

- Pacientes naive.
  - Pacientes recidivantes.
  - Pacientes respondedores parciales.
- Pacientes respondedores nulos.
  - Pacientes con respuesta desconocida.



ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NAÍVE. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral. En pacientes F2 en biterapia deben considerarse las reglas de suspensión para ribavirina e interferon pegilado habituales en práctica clínica.



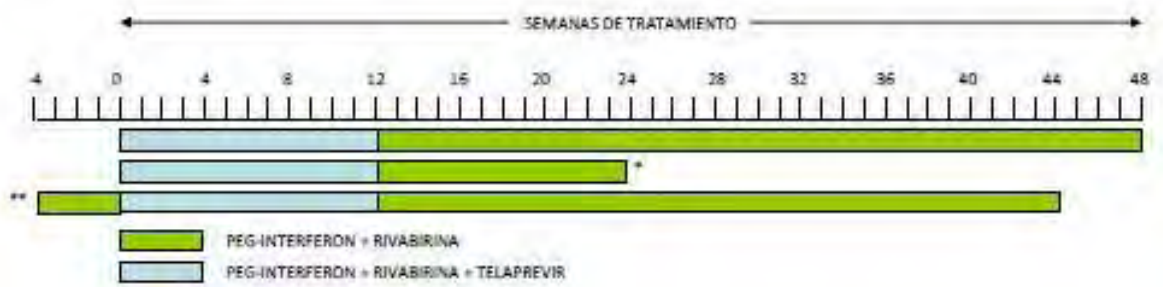
ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral.

Figura 1: Recomendaciones en pacientes naive y pacientes previamente tratados.

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas o 1125 mg (3 comprimidos) cada 12 horas, con comida. La dosis de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas)

cada 12 horas, también con comidas. La duración del tratamiento viene determinada por el tipo de paciente y la respuesta viral en las primeras semanas de tratamiento (Figura 2).





A) PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR.

\* Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de triple terapia, la duración total del tratamiento puede ser de 24 semanas. \*\* En el subgrupo de pacientes con fibrosis ≥ F2 con respuesta nula o en aquellos en los

que se desconoce la respuesta al tratamiento previo se recomienda previo al inicio del tratamiento triple con telaprevir la valoración de la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar.



B) PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR.

\* Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN VHC indetectable en las semanas 8 y 24 de triple

terapia (semana 12 y 28 incluyendo la fase de «lead in», la duración de la triple terapia puede ser de 28 semanas

Figura 2: Pautas de tratamiento con telaprevir (A) y boceprevir (B)

Los criterios de suspensión del tratamiento (reglas de parada) teniendo en cuenta la eficacia son:

a) Para boceprevir:

- Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia), y si es superior a 100 UI/ml todos los tratamientos (boceprevir, PEG-IFN y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia), y si el RNA-VHC es detectable todos los tratamientos (boceprevir, PEG-IFN y RBV) deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el P-IFN y la RBV, también se tiene que suspender el boceprevir.

b) Para telaprevir:

- Determinar RNA-VHC en la semana 4 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, PEG-IFN y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar RNA-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (PEG-IFN y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento, y si el RNA-VHC es detectable todos los tratamientos (PEG-IFN y RBV) deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el PEG-IFN y la RBV, también se tiene que suspender el telaprevir.

La Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con fecha 28 de febrero de 2012, acordó establecer una estrategia terapéutica recomendada, considerando que es necesario priorizar el tratamiento a aquellos enfermos con una enfermedad más avanzada o a aquellos otros en los que el fármaco se ha mostrado con una mejor relación beneficio/riesgo. Por lo tanto, a fin de alcanzar la máxima eficiencia y seguridad en el uso de los mismos, se propone que el orden de prioridad se establezca en función del grado de fibrosis, considerándose como tal los pacientes:

- Pacientes con grado de fibrosis F3 o F4 diagnosticada mediante biopsia hepática o fibroscan (naive y pretratados)
- Pueden considerarse excepciones:
  - Pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación social / profesional.
  - Pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.
  - Mujeres jóvenes con deseos de procrear.

Fecha	Nº protocolo		
<b>Datos del paciente</b>			
Nombre:	DIPICIPA:		
Fecha nacimiento:	Sexo: <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer	Peso:	kg
<b>Datos del médico solicitante</b>			
Nombre:	Firma:		
Servicio Clínico:			
Hospital:			
Email:			
<b>Datos Clínicos</b>			
Serología VHC	Fecha:	RNA VHC (U/ml)	Genotipo:
Tipo respuesta previa	<input type="checkbox"/> Naive <input type="checkbox"/> Recidiva <input type="checkbox"/> Respuesta Parcial <input type="checkbox"/> Respuesta nula <input type="checkbox"/> Sin datos respuesta previa		
Manifestaciones extrahepáticas:			
Grado de Fibrosis	Fecha:		
<input type="checkbox"/> Biopsia hepática (Metavir) Fibrosis score: kilopascals	<input type="checkbox"/> Fibroscan:		
Enfermedad hepática compensada (Child-Pugh A):	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No		

Figura 3: Solicitud de tratamiento con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C en pacientes coinfectados VIH/VHC

La Dirección General de Gestión Económica y Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos, crea los Comités de Utilización de Inhibidores de la Proteasa del Virus de la Hepatitis C en Indicaciones Autorizadas y en Situaciones Especiales en la Comunidad de Madrid. Dichos comités determinan que se deberá llevar un registro de pacientes que inicien tratamiento con inhibidores de la proteasa del VHC con la finalidad de realizar el seguimiento epidemiológico del impacto de uso de estos medicamentos, la revisión periódica de los tratamientos y de los criterios de utilización. Se encuentra disponible el acceso registro web de pacientes tratados con triple terapia en el paciente mono infectado. En el caso de los pacientes coinfectados se debe solicitar la aprobación de su uso a dicho comité mediante un formulario de solicitud y un formulario de seguimiento cada 4 meses (Figura 3 y 4).

<b>DATOS DE SEGUIMIENTO</b>			
<b>1. Visitas de seguimiento</b>			
<b>Visita basal</b>		Fecha: ___/___/___	
HCV-RNA		ALT	
Hemoglobina		Bilirrubina	
Neutrófilos		linfocitos CD4+	
Plaquetas		Carga viral de VIH	
AST		% linfocitos CD4	
<b>Visita semana 4</b>		Fecha: ___/___/___	
HCV-RNA		ALT	
Hemoglobina		Bilirrubina	
Neutrófilos		linfocitos CD4+	
Plaquetas		Carga viral de VIH	
AST		% linfocitos CD4	
Eventos relacionados con infección VIH			
Descompensación de hepatopatía		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Acontecimientos adversos		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI (especificar en pág. 8)
Modificación dosis de tratamiento		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI (especificar en pág. 8)
Medicación concomitante		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI (especificar en pág. 7)
Grado de cumplimiento de dosis >= 80%		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

Figura 4: Seguimiento del tratamiento con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C en pacientes coinfectados VIH/VHC

Actualmente el Servicio de Farmacia del Hospital de La Princesa coordina el estudio MOR-TEL-2012-01, observacional entre varios hospitales de la Comunidad de Madrid, cuyo objetivo principal es estudiar la influencia de la reducción de dosis de RBV, PEG-IFN o suspensión prematura del tratamiento con inhibidores de la proteasa en la eficacia y coste de pacientes en tratamiento de hepatitis C crónica en la práctica clínica habitual. Hasta la fecha se han incluido 140 pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores de la proteasa entre diciembre 2011 y septiembre 2012, con una media de edad de 51,21±9,21 años y un 72,86 % de varones. La mayoría de los pacientes tiene un grado de fibrosis hepática avanzada, un 20,71 % F3 y un 61,43 % F4. En cuanto a la respuesta a tratamientos previos, un 30,71 % son recidivantes, un 25,71 % respondedores nulos, un 21,43 % naive, un 18,57 % respondedores parciales y un 3,57 % se desconoce la respuesta previa. El 60,31 % fueron tratados con telaprevir y un 39,69 % con boceprevir. Datos preliminares de eficacia con 54 pacientes analizados hasta ahora muestran que un 68,26 % de los pacientes consiguen RVS a las 12 semanas de la finalización del tratamiento.

En la actualidad, existen numerosos ensayos clínicos con nuevos fármacos para el

tratamiento de la HCC, con el fin de aumentar las tasas de RVS y disminuir los efectos adversos. Algunos de estos fármacos, como el sofosbuvir y el daclatasvir, ya tienen el informe positivo del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Hasta su comercialización en España se puede acceder a ellos a través de un programa de acceso expandido a través de la AEMPs restringiendo su uso en los pacientes:

- En lista de espera para trasplante hepático (documentada) y requieren tratamiento para prevenir la reinfección del injerto con el VHC.
- Trasplantados y que presentan una recurrencia agresiva de la infección que resulta en empeoramiento progresivo de la enfermedad hepática y presentan alto riesgo de descompensación o muerte dentro de los 12 meses siguientes si no reciben tratamiento.
- Cirróticos (incluidos también aquellos trasplantados hepáticos) con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:74–81.
2. Friedrich MJ. Third millennium challenge: hepatitis C. *JAMA.* 1999;282(3):221–2.
3. Group Global Burden Of Hepatitis C Working. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(1):20–9.
4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):558–67.
5. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107–15.
6. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2005 Aug [cited 2013 Feb 10];9(3):383–98, vi.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127:35–50.
8. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology.* 2004;39(2):333–42.
9. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvenuto L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology.* 2007;45(3):579–87.
10. Carrión J a, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1746–56.
11. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012. AEMPs (28 de febrero de 2012).

## Tolvaptán: uso racional

**Basada en la definición de uso racional de la OMS, se presenta el antagonista de los receptores V2 de la vasopresina, tolvaptán, un fármaco para la hiponatremia secundaria al SIADH. Se hace una revisión de su mecanismo de acción, su importancia en la clínica, al ser el primero de una clase terapéutica, la dosis y manejo adecuados según el último consenso de tratamiento y se incluyen datos farmacoeconómicos de su utilización. Además de revisar experiencia clínica a nivel nacional, se comentan las nuevas Guías Europeas para el tratamiento de la hiponatremia publicadas recientemente y se revisa la actualidad en materia de Prestación Farmacéutica.**

*Dra. Mónica Parramón Ponz<sup>1</sup>, Dra. María Teresa Tejerina<sup>2</sup>.*

### Uso racional de medicamentos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el uso racional de los medicamentos como la utilización de los mismos de manera correcta y apropiada. Para que haya un uso racional, el paciente tiene que recibir el medicamento adecuado y la dosis adecuada durante un periodo de tiempo suficiente, al menor coste para él y para la comunidad. Esta definición fue establecida por la OMS en su Conferencia de Nairobi en 1985 [1]. Por el contrario, el uso incorrecto de los medicamentos es nocivo para los pacientes y constituye un desperdicio de recursos, además de poder ser causa potencial de reacciones adversas a los medicamentos, errores de medicación, malos resultados sanitarios, y por ende, la pérdida de confianza del paciente. La OMS sugiere una serie de medidas para mejorar el uso racional de medicamentos, entre las que se encuentran formulación de directrices clínicas, formación médica continua, oferta de información no sesgada sobre los medicamentos, y garantizar un acceso equitativo a los medicamentos y al personal de atención sanitaria [2]

El medicamento es una de las estrategias en el arsenal médico para proporcionar salud al paciente. Su acceso debe estar regido por los principios universales de la ética médica, la equidad y basado en los avances y conocimientos científicos, para garantizar el máximo beneficio con el mínimo de efectos colaterales. Un medicamento es el resultado de una larga

cadena de investigaciones que, dentro de los parámetros establecidos, garantizan su calidad, seguridad y eficacia. Es muy importante que cada prescripción cuente con el respaldo suficiente de estudios que garanticen una indicación segura y eficaz [3].

### Uso de tolvaptán

Tolvaptán es un antagonista selectivo no peptídico de los receptores V2 de la vasopresina, que actúa sobre la causa de la hiponatremia [4]. Su mecanismo de acción consiste en impedir la unión de la vasopresina a estos receptores, que se encuentran principalmente en la membrana basolateral de las células del túbulo colector renal. Con ello impiden la movilización de la aquaporina 2 (AQP2) y la entrada de agua al interior de la célula, con el consiguiente resultado de incrementar la excreción de agua (acuarexis) sin incrementar la de electrolitos [5].

Los pacientes con hiponatremia secundaria al SIADH (secreción inadecuada de la hormona antidiurética), presentan una hiponatremia hipotónica y normovolémica (tabla 1). En esta situación, tolvaptán produce un incremento de la osmolalidad sanguínea y una normalización de la concentración sérica de sodio. El efecto acuareético comienza apenas dos horas después de la administración oral de tolvaptán [5].

**Dra. Mónica Parramón Ponz<sup>1</sup>, Dra. María Teresa Tejerina<sup>2</sup>.** <sup>1</sup>Departamento de Market Access de Otsuka Pharmaceutical S.A.; <sup>2</sup>Catedrática de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

**Correspondencia:**  
Mónica Parramón Ponz, Departamento de Market Access de Otsuka Pharmaceutical S.A. Avda. Diagonal 615, 08028 Barcelona, mparramon@otsuka.es.

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

*Se entiende por uso racional del medicamento que el paciente reciba la medicación adecuada y la dosis adecuada durante un periodo de tiempo suficiente y al menor coste para él y para la comunidad.*

**Tabla 1:** El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Definición [6].

Hiponatremia con euvolemia clínica
Descartado volumen circulante eficaz bajo (TO normal, PV normal, no ortostatismo, no ascitis ni edemas)
No toma de diuréticos
No insuficiencia suprarrenal, no hipotiroidismo, no insuficiencia renal
No situaciones de estímulo fisiológico de la vasopresina (postoperatorio, dolor, etc.)
con
Na <sub>s</sub> < 135 mmol/l
Osm <sub>p</sub> < 275 mOsm/kg
Osm <sub>u</sub> > 100 mOsm/kg
Na <sub>u</sub> > 40 mmol/l en condiciones de aporte suficiente de sodio

Na<sub>s</sub>: concentración sérica de sodio; Na<sub>u</sub>: concentración urinaria de sodio; Osm<sub>p</sub>: osmolalidad plasmática; Osm<sub>u</sub>: osmolalidad urinaria; PV: presión venosa central; TO: tensión ocular.

La investigación clínica de tolvaptán a través de los estudios SALT-1 y SALT-2 [7] aglutinó 3 etiologías cuya consecuencia clínica era la hiponatremia. A la vista de los datos clínicos, la EMA decidió aprobar el uso de tolvaptán para pacientes con hiponatremia secundaria al SIADH. Los resultados de este subgrupo se pueden encontrar en el análisis post-hoc de los estudios SALT [8]. En esta publicación

se ponía de manifiesto la eficacia del tratamiento de la hiponatremia secundaria al SIADH con tolvaptán en un periodo de seguimiento de 30 días, así como los datos de seguridad y calidad de vida, con la valoración de la situación de salud de los pacientes en relación tanto al estado físico como al mental, a través de la escala modificada SF-12 (tabla 2).

**Tabla 2:** De datos de eficacia, seguridad y calidad de vida. Adaptada de [5,8]

**Tabla 2a:** Eficacia. Cambios en los niveles de sodio (mEq/l)

	Tolvaptán, n=85 (media+ds)	Placebo, n=88 (media+ds)	Efecto estimado del tratamiento	p
Hasta día 4	4.76±2.81	0.19±2.62	4.70 IC <sub>95%</sub> =[3.93-5.47]	<0.0001
Hasta día 30	7.42±3.75	1.53±3.55	6.15 IC95%=[5.19-7.11]	<0.0001

*Las Guías Europeas proponen las siguientes opciones de tratamiento de la hiponatremia secundaria al SIADH: restricción hídrica como primera opción y con urea como segunda, con una solidez de la recomendación débil (2) y una calidad de la evidencia muy baja (D).*

**Tabla 2b:** Perfil de acontecimientos adversos (AE) potencialmente relacionados con el tratamiento, a juicio del investigador

	Tolvaptán	Placebo
Sujetos tratados, n	51	58
Exposición al fármaco, pacientes-días	1396	1425
Acontecimientos adversos más comunes potencialmente relacionados con el fármaco, n (%) <sup>a</sup>		
Sed	9 (17.6)	5 (8.6)
Sequedad de boca	8 (15.7)	6 (10.3)
Cefalea	7 (13.7)	5 (8.6)
Edema periférico	6 (11.8)	7 (12.1)
Poliuria	5 (9.8)	4 (6.9)
Debilidad	5 (9.8)	3 (5.2)
Fatiga	5 (9.8)	2 (3.4)
Nausea	4 (7.8)	3 (5.2)
Estreñimiento	4 (7.8)	2 (3.4)
Mareo	3 (5.9)	7 (12.1)
Diarrea	3 (5.9)	4 (6.9)
Hipocalemia	3 (5.9)	3 (5.2)
Dolor torácico	3 (5.9)	1 (1.7)
Insomnio	2 (3.9)	3 (5.2)
Vómitos	1 (2.0)	5 (8.6)
Hipotensión	1 (2.0)	4 (6.9)
Nasofaringitis	1 (2.0)	4 (6.9)

<sup>a</sup>. En >5% de los pacientes en cualquiera de las ramas del estudio

**Tabla 2. Tabla 2c:** Calidad de vida. Situación de salud de los pacientes (General Health Survey) con la escala modificada SF-12. Cambios positivos desde el momento basal indican mejoría.

	Tolvaptan media+ds (n)	Placebo media+ds (n)	p
Puntuación del componente físico			
Basal	34.82±10.76 (49)	34.82±10.76 (49)	-
Día 30	39.91±10.68 (40)	34.54±9.67 (41)	-
Variación desde momento basal	3.64±9.55 (39)	-0.16±8.85 (41)	0.019
Puntuación del componente mental			
Basal	44.90±11.56 (49)	47.12±10.91 (54)	-
Día 30	51.02±11.81 (40)	48.47±11.86 (41)	-
Variación desde momento basal	5.47±12.01 (39)	-0.45±9.66 (41)	0.051

A partir de la introducción en España en 2010, y dado que tolvaptán cubre una laguna terapéutica [9], se ha ido ganando experiencia clínica en nuestro país y se han publicado comunicaciones de series de casos [10-12], artículos de revisión [13] y un documento de consenso de manejo de la hiponatremia secundaria al SIADH avalado por tres Sociedades médicas, la Sociedad de Nefrología (SEN), la Sociedad de Endocrinología (SEEN), y la Sociedad de Medicina Interna (SEMI) [6], además de otro algoritmo específico para el paciente oncológico [14]

Existe investigación clínica de otros vaptanes [15], ninguno de los cuales está comercializado en nuestro país, ni tampoco en Europa.

**En contraste con el consenso español, las Guías Europeas no han contemplado aquellos casos en los que la restricción hídrica no es posible, ya sea a través de la Fórmula de Furst<sup>16</sup> o en otras situaciones clínicas, como pacientes en tratamiento con quimioterapia que precisa hidratación pre- o con hidroterapia. En estas situaciones, la estrategia terapéutica más adecuada o incluso la única es tolvaptán.**

#### Uso racional de tolvaptán

Si un paciente presenta criterios diagnósticos del SIADH [6], es decir:  $[Na^+]_s < 135$  mmol/L,  $Osm_o < 275$  mOsm/kg,  $Osm_u > 100$  mOsm/kg, y  $[Na^+]_u > 40$  mmol/L en condiciones de aporte suficiente de sodio (tabla 1), se debe valorar la gravedad de la hiponatremia. En el caso de ser aguda o grave, el criterio del consenso español de manejo de la hiponatremia establece unas medidas detalladas a través de un algoritmo específico. Si la hiponatremia secundaria a SIADH es leve o moderada, nos encontraríamos un estado en el que el paciente es susceptible de recibir restricción hídrica, cuando su balance sodio + potasio urinario es menor que el sodio sérico. Dicho cociente es conocido como fórmula de Furst [16]. Si la suma de sodio y potasio en orina es superior a la concentración de sodio sérico, entonces la única estrategia terapéutica posible es tolvaptán, ya que en esta situación el paciente no va a responder ya a medidas de restricción hídrica, puesto que su nefrona no está eliminando agua libre de electrolitos [6].

Además del uso de tolvaptán y la restricción hídrica, otro producto no registrado como medicamento, la urea, un diurético osmótico no específico, es comúnmente usado para resolver algunas hiponatremias, incluidas las secundarias al SIADH. Las Guías Europeas para

el tratamiento de la hiponatremia recientemente publicadas [17] recomiendan la urea como segunda opción de tratamiento para la hiponatremia secundaria al SIADH (y restricción hídrica como primera). En estas Guías se sugiere una cierta pauta posológica para la urea, sin referenciada bibliográfica asociada. Las publicaciones sobre las que se basan las recomendaciones consisten en series cortas de casos publicados hace más de 25 años y 2 series de casos, de 24 y 85 pacientes, de publicación más reciente. No se citan estudios clínicos aleatorizados, ciegos o enmascarados, ni datos clínicos de seguridad, mortalidad, o calidad de vida, que sí se ha plasmado o requerido en otras opciones terapéuticas estudiadas. En el caso de la restricción hídrica sí aparecen descritos dos informes de acontecimientos adversos, el primero procede de un estudio en el que se observó una mayor frecuencia de infarto cerebral en los pacientes con restricción hídrica (con una relación causal difícil de establecer, debido a las características del estudio). El segundo informe refiere dos casos de desmielinización osmótica procedentes de otro estudio, con relación causal también difícil de establecer. En resumen, las Guías Europeas proponen las siguientes opciones de tratamiento de la hiponatremia secundaria al SIADH: restricción hídrica como primera opción y como segunda, bien urea o bien la combinación de bajas dosis de diuréticos del asa y cloruro sódico vía oral. Eligen como opciones terapéuticas varios tratamientos no farmacológicos, con una solidez de la recomendación débil (2) y una calidad de la evidencia muy baja (D), según la metodología de clasificación de la evidencia utilizada en ellas (GRADE). Esta clasificación 2D, quizás, aporta poca seguridad en las recomendaciones de tratamiento para una condición crítica como es la hiponatremia.

En general, en las Guías Europeas no se recomienda el uso de vaptanes, aunque aparecen descritos los resultados de sus estudios en cuanto a incrementos del sodio sérico y la ausencia de diferencias con relación a los respectivos comparadores, en los acontecimientos adversos graves y no graves, o en los acontecimientos adversos que causaron abandono del tratamiento. El único vaptán comercializado en Europa es tolvaptán. No está disponible en todos

*En relación al coste per se del tratamiento con tolvaptán de la hiponatremia secundaria al SIADH, la situación podría ser desfavorable al ser comparados frente a restricción hídrica o frente a un producto no registrado como medicamento, la urea. Sin embargo, no lo es, al tener en cuenta el dato de reducción de días de estancia hospitalaria puesto de manifiesto en los estudios.*

los países europeos, a pesar de haber sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). En las Guías Europeas han participado revisores de países en los que no hay ninguna experiencia de uso de este fármaco en la población general. En estas Guías no se han analizado por separado los resultados de los ensayos clínicos con tolvaptán, en las Guías no se han analizado por separado, lo que hubiera sido altamente deseable, particularmente aquellos estudios que sustentan la indicación aprobada por la EMA. La única referencia aislada a sus efectos es la ausencia de notificaciones de desmielinización osmótica desde su comercialización, el efecto adverso grave potencial más preocupante, consecuencia de una sobrecorrección rápida del sodio, y por tanto de un posible manejo deficiente del fármaco.

En contraste con el consenso español, las Guías Europeas no han contemplado aquellos casos en los que la restricción hídrica no es posible, sea a través de la Fórmula de Furst [16] o en ciertas situaciones clínicas, como el caso de pacientes con quimioterapia (algunos precisan hidratación previa) o hidroterapia, en cuyo caso, la estrategia terapéutica más adecuada o incluso la única es tolvaptán. Conviene señalar que la restricción hídrica reduce la palatabilidad de la comida y puede empeorar el estado nutricional del paciente, en caso de prolongarse varios días [6]. Es importante tenerlo presente en paciente con riesgo elevado de desnutrición, como son los pacientes oncológicos o los ancianos. En la tabla 3 aparece resumida la aportación de las Guías Europeas.

Según la definición de uso racional de los

**Tabla 3:** Aportación de las Guías Europeas para el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia.

	En las Guías Europeas
Criterios diagnósticos para el SIADH	Se especifican
Elección de tratamiento	Restricción hídrica como primera elección y urea como segunda (2D) <sup>a</sup>
Tratamiento con fármacos específicos	No recomendados
Datos de seguridad y mortalidad de primera y segunda elección de tratamiento	No especificados, excepto datos de seguridad en RH
Determinaciones [Na <sup>+</sup> ]	Se especifican: cada 6 horas hasta normalización
Duración total del tratamiento	No especificado

[a] 2D: solidez de la recomendación débil (2), calidad de la evidencia muy baja (D). RH: restricción hídrica.

medicamentos enunciada anteriormente, un paciente no sólo debe recibir la medicación correcta, sino también a las dosis y por el tiempo adecuados. En el algoritmo del consenso español, en aquellos pacientes con hiponatremia secundaria al SIADH candidatos a tratamiento farmacológico (en función de la fórmula de Furst), cuando la hiponatremia es leve o moderada, se establecieron las pautas posológicas en función de las determinaciones de sodio sérico, para asegurar un ritmo de corrección apropiado de la hiponatremia. En efecto, una sobrecorrección de los niveles de sodio es potencialmente peligrosa al incrementar el riesgo de

desmielinización osmótica. Se considera adecuado un límite de la corrección de sodio de menos de 10 mmol/l durante las primeras 24 horas y no más de 8 mmol/l en las siguientes 24 h [17]. Para el caso específico de los pacientes en tratamiento con quimioterapia, dado que precisan un manejo específico, la Sociedad Española de Oncología Médica ha publicado recientemente una variación del algoritmo de tratamiento en su página web [14].

El tratamiento se inicia con una dosis de 15 mg de tolvaptán una vez al día. Se debe valorar la natremia en las primeras 6 horas para posibles ajustes de dosis.



**Un compromiso que ha de ser común: asegurar una farmacoterapia efectiva y segura para todos los pacientes y conseguir ayudar a los pacientes a obtener el máximo beneficio de sus medicamentos.**

Tanto los ajustes como la propia duración del tratamiento van a venir definidos por el ritmo en el que se va alcanzando la normonatremia. Es posible que si no se alcanza un ritmo de corrección óptimo se necesite un ajuste de dosis, incrementando la dosis de tolvaptán a 30 mg/1 vez al día o incluso progresivamente hasta un máximo de 60 mg/1 vez al día. En estudios farmacocinéticos en los que se emplearon dosis muy superiores a 60 mg, tolvaptán produjo una magnitud de respuesta mantenida, pero no incrementada, es decir, se mantuvieron concentraciones activas de tolvaptán durante un mayor periodo de tiempo [5].

Según los resultados de los estudios SALT, el grupo de tratamiento con tolvaptán alcanzó unos niveles de sodio sérico  $>135$  mml/l a los 3-4 días de tratamiento, que permanecieron estables a lo largo del estudio [8]. Similares resultados han sido observados otros estudios nacionales, con una normalización de la natremia al cabo de 4 días de tratamiento [10, 12].

En relación al coste per se del tratamiento con tolvaptán de la hiponatremia secundaria al SIADH, la situación podría ser desfavorable al ser comparados frente a restricción hídrica o frente a un producto no registrado como medicamento, como es la urea. Sin embargo, el análisis de costes ha de tener en cuenta que el tratamiento adecuado de la hiponatremia puede potencialmente disminuir los reingresos hospitalarios [18] y, además el uso de tolvaptán ha demostrado reducir la duración de la estancia hospitalaria [8], con las consiguientes implicaciones económicas. En efecto, en los estudios SALT-1 y SALT-2, el uso del tolvaptán estuvo asociado a una disminución de la estancia hospitalaria de los pacientes con SIADH tratados con tolvaptán frente a placebo ( $4.98 \pm 6.61$  días frente a  $6.19 \pm 7.89$  días, respectivamente,  $p=0.326$ ) [8]. Basado en estos datos, un estudio americano estimó, teniendo en cuenta el coste del fármaco durante 4 días (250 dólares/día), una reducción del coste hospitalario de 694 dólares por ingreso en los pacientes tratados con tolvaptán [19].

La disminución de los días de hospitalización con respecto al tratamiento convencional ha sido también descrita en estudios locales [11], cuantificada en 9.5

$\pm 8.3$  días de ingreso hospitalario desde el inicio del tratamiento con tolvaptán frente a  $18.1 \pm 12.4$  días con tratamiento convencional [10].

Tanto la reducción en el tiempo de hospitalización, como las ventajas que aporta el adecuado tratamiento de la hiponatremia, que reduce el riesgo de reingresos [18], contribuyen de una manera positiva a reducir el coste total del manejo de la hiponatremia secundaria al SIADH y, por tanto, garantes de ese compromiso que ha de ser común y compartido, que es el de contribuir a la sostenibilidad. En los últimos años se ha experimentado un cambio importante desde el Sistema Nacional de Salud en materia de Prestación Farmacéutica, a través de la deducción de precios de facturación [20] y otras medidas excepcionales como el Real Decreto-ley 16/2012 [21] o la reciente Resolución para la modificación de las condiciones de financiación de algunos medicamentos [22], en cuyo Anexo 1 se encuentra el tolvaptán. Es una buena noticia el acuerdo firmado entre Farmaindustria y el Ministerio de Sanidad el 4 de marzo, a través de un protocolo por el que se comprometen a establecer y articular un espacio de colaboración, con cuatro objetivos primordiales: desarrollar un marco regulatorio estable y predecible, apostar por la innovación, incorporar nuevos fármacos de forma compatible con la sostenibilidad del SNS y permitir su acceso en igualdad y equidad en todas las regiones. Se rubrica, con ello, el compromiso de todos los profesionales para aunar esfuerzos y asegurar una farmacoterapia efectiva y segura para todos los pacientes y así conseguir ayudar a los pacientes a obtener el máximo beneficio de sus medicamentos. Retomando las reflexiones de la OMS, son necesarias directrices clínicas, formación médica continua y garantizar un acceso equitativo a los medicamentos. En relación al uso de tolvaptán para la indicación aprobada por la EMA, pacientes con hiponatremia secundaria al SIADH, se ha ganado experiencia clínica desde su comercialización y se ha establecido un consenso de tratamiento avalado por las sociedades de Endocrinología, Nefrología y Medicina Interna, y un algoritmo específico para pacientes oncológicos, para una mayor seguridad en la utilización de este fármaco en aquellas situaciones en

las que constituye la única alternativa terapéutica o la más adecuada. Con esta garantía y el mayor conocimiento en los criterios diagnósticos [17], podremos estar más seguros de que se realizará un uso racional de tolvaptán.

## RESUMEN

Tolvaptán es un antagonista selectivo no peptídico de los receptores V2 de la vasopresina. Su mecanismo de acción consiste en impedir la unión de la vasopresina a estos receptores, que se encuentran principalmente en las células del túbulo

colector renal, incrementando la excreción de agua (acuaresis) sin incrementar la de electrolitos. Es el primero en una clase terapéutica y cubre una laguna terapéutica. Basada en la definición de uso racional de la OMS, al paciente se le estaría suministrando el medicamento adecuado y la dosis debida durante un periodo de tiempo suficiente. Los datos farmacoeconómicos resultan favorables para tolvaptan, dado que se reduce el tiempo de estancia hospitalaria, habiéndose cuantificado una reducción del coste hospitalario de 694 dólares por ingreso. Con todo lo expuesto, podemos estar seguros de que se puede realizar un uso racional de tolvaptán.

## BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Progresos realizados en el uso racional de los medicamentos, Informe de la Secretaría 60ª Asamblea Mundial de la Salud A60/24. Punto 12.17 del orden del día provisional 22 de marzo de 2007
- Medicamentos: uso racional de los medicamentos, Nota descriptiva N.º 338, Mayo de 2010, Disponible en: [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/>]. Acceso 28/02/2014.
- Navas Blanco T. Uso racional del medicamento. *Med Interna (Caracas)* 2008; 25(1): 3 – 14
- Patteson JH. Clinical management of hiponatremia. *Introduction. Pharmacotherapy* 2011; 31(5 Suppl ):4S
- Agencia Europea de Medicamentos. CHMP Assesment Report for Samsca. Doc.Ref.: EMEA/502935/2009.
- Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E. El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:507.e1-e10.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, et al. for the SALT Investigators Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099–2112.
- Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS; SALT Investigators. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):725-32.
- Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 34 (2)2010: 61.
- López Vázquez Y, Trigo Barros C, Seoane Cruz I, Barragáns Pérez M, Palmeiro Carballeira R, Álvarez Penín M y Páramo Fernández C. Impacto de los vaptanes en la normalización de la natremia y la estancia hospitalaria. *Endocrinología y Nutrición* (2013), 60:6.
- Gómez Hoyos E, Cuesta Hernández M, T. Ruiz Gracia T, de Miguel Novoa MP, Montañez Zorrilla MC, Molino González A, Díaz Pérez JA, Matía Martín P. Calle Pascual AL y Runkle de la Vega I. Manejo diagnóstico y terapéutico de la hiponatremia por el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos. *Endocrinología y Nutrición* (2013), 60: 32.
- Mijares M, Sanchez-Pacheco T, Negueruela G, Cerezo R, Serrano J, Moreno O y Picó A. Experiencia en el uso de tolvaptán en pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). XXIII Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología y Nutrición (2011), poster
- Villabona C. Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. *Endocrinología y Nutrición* (2010); 57 (supl 2): 41-52
- Escobar Álvarez Y., Henao Carrasco F, de las Peñas Bataller R, Rodríguez Sánchez, CA Algoritmo de tratamiento de la Hiponatremia Asociada al SIADH en el Paciente oncológico. Disponible en: [<http://www.seom.org/es/publicaciones/publicaciones-seom/104548-algoritmo-seom-del-manejo-de-la-hiponatremia-en-el-paciente-oncologico>]. Acceso 28/02/2014.
- de Sequera Ortiz P, Albalade Ramón M y Alcázar Arroyo R. ¿Son los vaptanes fármacos eficaces y seguros en el tratamiento de la hiponatremia? *Nefrología* 2009;29(Supl. Ext. 6):21-23.
- Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: A predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci*. 2000;319:240-4.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D3, Ball S, Bichet D et al on behalf of the Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* (2014) 170 G1-G47.
- Dietzelberg S, Amin A, Lyn J et al, Impact of Hyponatremia on Patient Outcomes and Healthcare Resource Utilization in Hospitalized Patients ISPOR, Baltimore 2011, poster PSY26.
- Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Lin J. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated hospital length of stay reduction among US patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, based on SALT-1 and SALT-2 trials. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2012; 40:7-14
- Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público.
- Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones
- Resolución de 10 de septiembre de 2013, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a modificar las condiciones de financiación de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud mediante la asignación de aportación del usuario.

## Restricciones de uso de ranelato de estroncio (Osseor® y Protelos®)

Notas informativas de la AEMPS publicadas con fecha 10 de enero y 21 de febrero de 2014 Ref: MUH (FV), 1/2014 y 2/2014

**El incremento del riesgo cardiovascular asociado a ranelato de estroncio se puede controlar restringiendo su uso a pacientes con alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular y que además no puedan utilizar otra alternativa terapéutica.**

El ranelato de estroncio es un medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis grave en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

Tras finalizar la revisión del balance beneficio-riesgo del ranelato de estroncio, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), ha recomendado suspender su autorización de comercialización, basándose en los datos referentes a su riesgo cardiovascular en el contexto de su limitada eficacia en la prevención de fracturas graves.

En abril de 2013, la evaluación periódica de los datos de seguridad constató un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes tratados con ranelato de estroncio en ensayos clínicos en comparación con los tratados con placebo. Como consecuencia, se restringieron las condiciones de uso con objeto de minimizar el riesgo cardiovascular y se inició una revisión detallada del balance beneficio-riesgo, que es la que el PRAC acaba de finalizar.

Además, la seguridad de este medicamento ya había sido previamente evaluada en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves

Se han analizado los datos de acontecimientos tromboembólicos y cardíacos procedentes de los ensayos clínicos (3.803 pacientes tratados con ranelato de estroncio y 3.769 con placebo, correspondientes a 11.270 y 11.250 pacientes-año respectivamente).

Estos datos muestran, en comparación con placebo, un incremento de 4 casos de acontecimientos cardíacos graves por cada 1000 pacientes tratados durante un año (1.000 pacientes-año), de estos casos adicionales, 2 serían de infarto de miocardio. Se encontró un incremento similar para el tromboembolismo, con 4 casos adicionales por cada 1.000 pacientes-año en pacientes tratados con ranelato de estroncio en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Además el PRAC ha considerado muy cuestionable el impacto de las restricciones de uso introducidas en abril de 2013 sobre la reducción del riesgo cardiovascular en la población que utiliza ranelato de estroncio. Esto es debido a que se trata de un uso prolongado y en pacientes de edad avanzada, cuyo riesgo cardiovascular puede aumentar a lo largo del tiempo, lo que dificulta el cumplimiento de las restricciones en el contexto clínico y asistencial.

El beneficio modesto del ranelato de estroncio en la prevención de fracturas, particularmente sobre las fracturas consideradas más graves. La reducción de fracturas observada por 1.000 pacientes-año es de 0,4 fracturas de cadera, 5,1 fracturas no vertebrales (fundamentalmente de costillas/esternón, pelvis/sacro y húmero) y de 15,4 en nuevas fracturas vertebrales.

Los datos de eficacia una vez excluidos los pacientes con mayor riesgo cardiovascular no son concluyentes.

Otros riesgos importantes que se pueden asociar al uso de ranelato de estroncio son reacciones adversas cutáneas graves, alteraciones de la conciencia, convulsiones, hepatitis y citopenias, por lo que el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio sería desfavorable.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), una vez revisadas las recomendaciones PRAC, ha considerado que el incremento del riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio) asociado a ranelato de estroncio se puede controlar adecuadamente restringiendo su uso a pacientes con alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular y que además no puedan utilizar otra alternativa terapéutica.

Teniendo en cuenta estas conclusiones, la AEMPS recomienda la restricción de uso de este fármaco:

- **Ranelato de estroncio solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis grave y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna**

otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.

- Ranelato de estroncio no debe utilizarse en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebro-vascular, o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.

- Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.

Con objeto de garantizar que ranelato de estroncio se utiliza exclusivamente en la población de pacientes en la que actualmente se considera que el balance beneficio/riesgo es favorable, la AEMPS iniciará los trámites para calificar Osseor y Protelos como medicamentos de **diagnóstico hospitalario**.

*Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente*

*Prasugrel (Efient®): riesgo de hemorragia grave en pacientes con angina inestable (AI)/infarto de miocardio sin elevación del ST (IMSEST) cuando se administra antes de la angiografía coronaria diagnóstica*

Nuevas recomendaciones de uso de Efient® (prasugrel).

- **En pacientes con AI/IMSEST a los que se realiza angiografía coronaria en las 48 horas siguientes al ingreso, la dosis de carga de Efient solo debe administrarse en el momento de la intervención coronaria percutánea (ICP) para minimizar el riesgo de hemorragia.**

Esta información está basada en los resultados del ensayo clínico ACCOAST en pacientes con IMSEST, que tenían programada una angiografía coronaria en el plazo de 2 a 48 horas tras la aleatorización.

Este estudio comparó los efectos de administrar una dosis de carga inicial de 30 mg de prasugrel antes de la angiografía coronaria (una media de 4 horas antes), seguida de una dosis adicional de 30 mg en el momento de la ICP, con los efectos de administrar una dosis de carga completa de 60 mg en el momento de la ICP.

Los resultados mostraron un aumento del riesgo de hemorragia con el uso de una dosis de carga inicial antes de la angiografía coronaria, seguida de una dosis adicional en el momento de la ICP, comparado con una dosis de carga única de prasugrel en el momento de la ICP. No se observaron diferencias en la eficacia entre los dos regímenes posológicos.

## *Rituximab (MabThera®): detección del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento*

**Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con rituximab.**

Se informa acerca de la asociación de rituximab con la **reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)** en la práctica clínica:

- Antes de iniciar el tratamiento con rituximab se debe llevar a cabo la detección del VHB en todos los pacientes.
- Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con rituximab.
- Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (pero no enfermedad activa) deben ser remitidos a un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento con rituximab. Estos pacientes deben ser monitorizados y manejados siguien-

do los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de VHB.

Los casos de reactivación del VHB se dieron tanto en las indicaciones oncológicas como en artritis reumatoide e incluyeron hepatitis fulminantes, algunas con resultado mortal. Esta reactivación se dio en personas con antígeno de superficie HB positivo (HBsAg+ve), y también en personas con antígeno de superficie HB negativo y anticuerpo core anti-HB positivo (HBsAg-ve/HBcAc+ve), especialmente cuando se administra en combinación con esteroides o quimioterapia.

## *Tiopental sódico: riesgo de hipopotasemia durante la infusión y posterior hiperpotasemia de rebote*

Tras identificarse varios casos de hipo e hiperpotasemia asociados al uso de tiopental en pacientes neurológicos con aumento de la presión intracraneal, recibidos por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en Europa, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado esta señal de farmacovigilancia.

La información analizada ha sido la procedente de notificación espontánea y la de casos y algunas series de casos publicados en la bibliografía. La información disponible indica que durante la administración de tiopental en pacientes neurológicos con aumento de la presión intracraneal, se puede presentar hipopotasemia severa, que puede ser refractaria a los suplementos de potasio, seguida de hiperpotasemia de rebote posterior a la infusión de tiopental.

## *Capecitabina (Xeloda®): riesgo de reacciones cutáneas graves*

***Xeloda se debe interrumpir permanentemente, en pacientes que experimenten una reacción cutánea grave, durante el tratamiento.***

Durante el tratamiento con Xeloda, se han notificado, casos de reacciones cutáneas graves como Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y Necrosis Epidérmica Tóxica (NET), en algunos casos con desenlace mortal. La frecuencia de estas reacciones adversas se ha estimado como muy rara (menos de 1 de cada 10.000 pacientes).

Los profesionales sanitarios deben permanecer alerta respecto a estas reacciones y deberán interrumpir el tratamiento con Xeloda inmediatamente en el caso de que ocurriesen.

Xeloda se debe interrumpir permanentemente, en pacientes que experimenten una reacción cutánea grave, durante el tratamiento.

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de esas reacciones adversas y advertirles que acudan urgentemente al médico cuando les aparezca cualquier síntoma de reacción cutánea grave.

Las reacciones cutáneas graves, especialmente el SSJ y NET están asociadas a una importante morbilidad y mortalidad. Esta morbi-mortalidad puede reducirse en pacientes en los que se suspende la medicación sospechosa en fase temprana, comparado con los pacientes que continúan con la medicación sospechosa tras la aparición de las ampollas.

## *Ofatumumab (Arzerra®): detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento*

***Antes de iniciar el tratamiento con ofatumumab todos los pacientes deben ser evaluados para descartar una infección por el VHB.***

Una revisión reciente llevada a cabo por la Food and Drug Administration (FDA) en colaboración con algunas compañías farmacéuticas ha mostrado que en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20, entre los que se incluye ofatumumab, puede aparecer infección y reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos ha dado lugar a hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte.

Estos casos se han notificado en pacientes con resultados positivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), en pacientes con resultados positivos del anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) así como en pacientes con resultados negativos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

Por este motivo, se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ofatumumab todos los

pacientes deben ser evaluados para descartar una infección por el VHB.

Los pacientes con infección activa por el VHB no deben ser tratados con ofatumumab.

Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (pero enfermedad no activa) deben consultar a profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B en relación a la monitorización e inicio de la terapia antiviral para el VHB.

Los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con ofatumumab deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con ofatumumab y cualquier quimioterapia concomitante y comenzar otro tratamiento adecuado para el VHB.

## *Ponatinib (Iclusig® ▼): nuevas recomendaciones sobre el riesgo de acontecimientos vasculares oclusivos*

*Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se deberá evaluar el estado cardiovascular del paciente y se tratarán los factores de riesgo cardiovascular. Durante el tratamiento se deberá seguir controlando y optimizando el estado cardiovascular.*

Se ha observado un incremento en el número de episodios trombóticos arteriales y venosos en los pacientes tratados con ponatinib durante el seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos fase 1 y fase 2 que se están realizando. Se trata de acontecimientos adversos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos, así como de episodios trombóticos venosos.

Estos episodios se produjeron en pacientes de hasta 50 años de edad, con o sin factores de riesgo cardiovascular. Los acontecimientos adversos de oclusión vascular fueron más frecuentes con el aumento de la edad y en pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

Ponatinib no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o ictus, excepto que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se deberá evaluar el estado cardiovascular del paciente y se tratarán los factores de riesgo cardiovascular. Durante el tratamiento se deberá seguir controlando y optimizando el estado cardiovascular.

Se deberá controlar la hipertensión durante el tratamiento con ponatinib y se valorará la interrupción del mismo si esta no se controla.

Se vigilará a los pacientes para detectar signos de tromboembolismo o de oclusión vascular y, si se detectan, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento.

## *Temozolomida: riesgo de toxicidad hepática grave*

Se ha realizado recientemente una revisión de los casos de hepatotoxicidad graves en pacientes en tratamiento con temozolomida, incluyendo los mortales, notificados en todo el mundo. En total, se han identificado 44 casos de lesiones hepáticas, incluyendo casos de insuficiencia hepática mortal. Los casos de insuficiencia hepática mortal se notificaron entre los 42 y los 77 días tras el inicio del tratamiento. También se notificaron casos de toxicidad hepática no mortal con inicio en periodos de tiempo variables, de hasta 112 días.

La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después de iniciar el tratamiento con temozolomida o después de la interrupción del mismo.

Deben llevarse a cabo pruebas de función hepática:

- antes de iniciar el tratamiento; en caso de resultados anómalos, se debe evaluar detenidamente la decisión de iniciar el tratamiento con temozolomida, valorando los beneficios y riesgos para cada paciente;
- después de cada ciclo de tratamiento.

En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo.

En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, se deben evaluar detenidamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.

## *Cetuximab (Erbitux®): importancia de comprobar que el gen RAS (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) es de tipo nativo antes del inicio del tratamiento*

**Para que Erbitux® sea activo, el gen RAS debe ser de tipo nativo.**

La indicación terapéutica autorizada de Erbitux® es el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo:

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
- En primera línea en combinación con FOLFOX.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento es necesario determinar el estado mutacional de RAS (KRAS y NRAS exones 2, 3 y 4)

en un laboratorio con experiencia utilizando un método validado para comprobar que es de tipo nativo.

Para que Erbitux® sea activo, el gen RAS debe ser de tipo nativo. De hecho, se ha constatado una supervivencia global, supervivencia libre de progresión e índices de respuesta objetivos inferiores en los pacientes con mutaciones de RAS (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) que recibieron tratamiento combinado de Erbitux® y FOLFOX4 frente a FOLFOX4 en monoterapia.

El tratamiento combinado de Erbitux® y quimioterapia con oxaliplatino (p. ej., FOLFOX4) está contraindicado en pacientes con CCRm y RAS mutado (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) o con estado de RAS desconocido.



## *Anemia hemolítica autoinmune por antibióticos*

*Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, Francisca Padín López<sup>1</sup>, José J. Reyes de la Vega<sup>2</sup>, José P. De la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José A. González Correa<sup>2</sup>.*

### CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años que acude a consulta de su médico de familia por presentar fiebre de 39° desde hace tres días junto a dolor e inflamación en cavidad oral. A la exploración se aprecia zona flemonosa alrededor de la raíz del segundo molar de la arcada inferior derecha, con salida de exudado purulento a la presión. Se establece diagnóstico de quiste periapical y se decide iniciar tratamiento antibiótico previamente a la valoración por odontología.

#### Antecedentes personales

No hábitos tóxicos. HTA en tratamiento. Dislipemia en tratamiento. Enfermedad diverticular crónica con varios episodios de diverticulitis aguda. Hernia de hiato.

#### Tratamiento habitual

Hidroclorotiazida 25 mg 1cp / día

Ranitidina 150 mg 1 cp / 12 horas

Simvastatina 20mg 1 cp / 12h

En el apartado de alergias/contraindicaciones consta el antecedente de crisis hemolítica por metronidazol y ciprofloxacino. Preguntado por esta circunstancia, el paciente nos indica que fue estudiado en Hematología y nos aporta el informe (ver a continuación descripción del episodio).

En 2010 presentó cuadro de fiebre, dolor abdominal y diarrea, diagnosticándosele de

diverticulitis aguda e iniciándose tratamiento con Ciprofloxacino 500 mg 1 comp/12h y Metronidazol 500mg 1comp/8h durante 10 días. A los dos días el paciente acude a urgencias por continuar con los mismos síntomas junto a ictericia cutáneo-mucosa. En la exploración física destaca además de la ictericia ya comentada, dolor a nivel fosa iliaca izquierda. No hepatoesplenomegalia. En la analítica de urgencias destaca bilirrubina total de 4 mg/dL a expensas de bilirrubina indirecta y LDH de 531 U/L compatible con hemólisis (a pesar de Coombs directo negativo).

Se retiró medicación y al mes se reevaluó al paciente. En la exploración había desaparecido la ictericia y se habían normalizado LDH (135 U/L) y la bilirrubina total (0.57 mg/dL). El estudio hematológico resultó negativo: Reticulocitos 2.89% (0.5-2). Resistencia globular osmótica incubada y sin incubar: normal. Glucosa- 6 fosfato deshidrogenasa: normal.

Fue dado de alta de Hematología tras descartar hemopatía primaria, con el diagnóstico de Crisis hemolíticas secundarias a ciprofloxacino y metronidazol y con la recomendación de no tomar en los sucesivos estos fármacos.

El tratamiento de elección para la infección que presenta en la actualidad el paciente según las guías que manejamos sería amoxicilina/clavulánico 875/125 mg 1cp/8horas.

Nos planteamos si la elección de este fármaco sería la más adecuada.

*Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, Francisca Padín López<sup>1</sup>, José J. Reyes de la Vega<sup>2</sup>, José P. De la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José A. González Correa<sup>2</sup>.*

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

## Discusión

La anemia hemolítica inducida por fármacos es infrecuente pero de consecuencias graves, presentando una incidencia de 1 caso por millón de habitantes al año.

La fagocitosis mediada por anticuerpos produce una destrucción progresiva de hematíes. Se relaciona con hemólisis extravascular y suele presentar una menor gravedad que la intravascular. La producción de anticuerpos mediada por la activación del complemento (hemólisis intravascular) presenta una destrucción brusca y se asocia a un cuadro clínico agudo y grave.

La hemólisis extravascular suele estar causada por la activación de anticuerpos por el fármaco no mediada por la activación del complemento (el fármaco actúa como hapteno) e inducción de autoanticuerpos por el fármaco. El prototipo de la primera causa es la administración continua de altas dosis de penicilina. Se desarrolla anemia hemolítica moderada con test de Coombs positivo e IgG positiva con negatividad para el complemento. Mientras que el ejemplo de anemia hemolítica autoinmune causada por fármacos lo representa la metildopa (también se conoce como anemia hemolítica inmune). Mediante este mecanismo puede

desencadenar la hemólisis bastantes semanas después de empezado el tratamiento. Los anticuerpos producidos pueden reaccionar incluso contra el complejo Rh en ausencia del fármaco desencadenante. Este tipo de anemia es indistinguible, clínica y serológicamente, de la denominada anemia hemolítica idiopática.

La hemólisis relacionada con la formación de inmunocomplejos (activación del complemento en relación con la producción de anticuerpos mediada por fármacos), suele ser intravascular, apreciándose una caída brusca de la cifra de hemoglobina, presentando el paciente una clínica de angor, descompensación cardiopulmonar, fallo renal o shock. El test de antiglobulina directa suele ser positivo en todos los pacientes, salvo en aquellos con una baja densidad de anticuerpos.

En la tabla 1 se recogen algunas características de la hemólisis autoinmune causada por medicamentos.

La lista de fármacos que inducen anemia hemolítica inmune es amplia, incluyendo más de 130. En un reciente estudio, se afirma que los fármacos antiinfecciosos representan el 30% de las anemias hemolíticas inmunes causadas por medicamentos. Entre ellos, penicilinas, cefalosporinas y quinolonas suponen el 50%. Garbe et al., encuentra un

**Tabla 1:** Aspectos clínicos e inmunológicos relacionados con la hemólisis autoinmune causada por medicamentos

	Inducción inmune	Haptenos	Inmunocomplejos
Mecanismo	Inducción de Auto-Ac (generalmente IgG)	El Ac reacciona con el medicamento sobre el hematíe	Medicamento y Ac forman inmunocomplejos que se depositan sobre el hematíe
Clínica	Indistinguible de la hemólisis idiopática	Hemólisis extravascular	Hemólisis intravascular Inicio agudo Suelen ser graves
Inmuno-hematología	PAD IgG: + PAD C3: -/+ Auto-Ac IgG	PAD IgG: + PAD C3: -/+ Eluido: -	PAD IgG: - PAD C3: +
Medicamentos (más frecuentes)	Metildopa Fludarabina Procainamida	Penicilina Amoxicilina Piperacilina Cefotetán Ceftriaxona Cefotaxima Ciprofloxacino Levofloxacino Nitrofurantoína	Rifampicina Carboplatino Cimetidina Sulfametoxazol Trimetoprim Quinina Quinidina

riesgo (Odds ratio) de 8.8 (IC95% 3,2-25,2) relacionado con el uso de betalactámicos y de 6,9 (IC95% 1,3-38,5) para quinolonas. Sin embargo, no hemos encontrado literatura que relacione el uso de metronidazol con hemólisis autoinmune.

Es importante realizar un adecuado análisis de imputabilidad antes de atribuir una reacción adversa de este tipo a un medicamento, ya que puede condicionar el uso del mismo en situaciones en las que sea necesario.

Evidentemente, con el antecedente del paciente, decidimos tratamiento con Amoxicilina y ácido clavulánico. Si bien, empleamos una dosis inferior (500/125 mg/8 h) a la usada habitualmente en pacientes con infecciones odontológicas (875/125 mg/8 h) e intensificamos la vigilancia sobre su evolución clínica. Afortunadamente, el paciente no presentó ningún cuadro hematológico y se resolvió satisfactoriamente su proceso odontológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *BJH* 2011; 154, 644-653
- Garratty, G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology* 2009; 317: 73-79
- Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with druginduced immune hemolytic anemia-a new paradigm. *Transfusion* 2007;47:697
- Salama, A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opinion on Drug Safety* 2009; 8: 73-7

## *Uso de serelaxina en la insuficiencia cardiaca aguda*

**Teerling J.R, Cotter G, Davison B.A. et al**

***Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial Lancet 2013; 381: 29-39***

La insuficiencia cardíaca (IC) es, actualmente, la causa más frecuente de ingreso hospitalario en mayores de 65 años a nivel mundial. Pese a que el tratamiento crónico supone una mejora substancial de los síntomas, la mayoría de los pacientes con enfermedad aguda (ICA) que ingresan en el hospital permanecen sintomáticos a las 24 horas y hasta el 25% desarrollan un empeoramiento sintomático durante la estancia. La tasa de mortalidad a los 6 meses tras el alta por un episodio de fallo agudo se eleva hasta el 10-20% debido a la activación neuro-hormonal e inflamatoria, el compromiso hemodinámico y el daño orgánico producido por las intervenciones que tienen lugar durante el ingreso. Los pacientes hospitalizados por IC son un grupo de pacientes heterogéneo, desde pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo severa con bajo gasto hasta pacientes con disfunción diastólica y síntomas predominantemente congestivos. El RELAX-HF fue uno de los primeros ensayos en tener en cuenta esas diferencias y realizar este estudio por subgrupos.

Para ponernos en antecedentes, debemos recordar que la serelaxina es una forma recombinante de la relaxina-2 humana, una hormona natural que media en las adaptaciones renales y cardiovasculares fisiológicas durante el embarazo. Tiene muchos efectos potencialmente relevantes en el tratamiento de la ICA, tales como aumentar la elasticidad arterial, el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal. Estos efectos explicarían un mayor alivio de la

disnea en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que toman el fármaco en estudio.

El estudio RELAX-AHF es un ensayo clínico en fase III cuyo objetivo es comparar la serelaxina frente a placebo en pacientes ingresados por fallo cardíaco agudo a través de la perfusión iv de 30 microgr/kg/día de serelaxina o placebo durante 48 horas dentro de las primeras 16 horas del ingreso. Se trata de un diseño prospectivo, aleatorizado, doble ciego e internacional en el que participaron 1161 pacientes procedentes de once países. Una de las limitaciones de este estudio es que los criterios de inclusión difieren de los de los ensayos previos realizados en pacientes con IC, ya que se requería una presión sistólica (PAS) > 125 mmHg sin requerir FEVI deprimida. Estos criterios probablemente aumentaban la probabilidad de eficacia y reducían los efectos adversos de un fármaco vasodilatador como la serelaxina. Sin embargo, limitan su aplicabilidad a otras poblaciones que no cumplen estos criterios.

Los dos grupos fueron similares en características: 580 personas fueron distribuidas en el grupo control y 581 en el grupo tratamiento (tabla 1). La media de edad fue de unos 72 años, con un 62% de hombres. Casi la mitad de los pacientes de cada grupo procedían de Europa del Este y la media de PAS al ingreso así como otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hábito tabáquico, hiperlipidemia) fueron similares en ambos grupos.

**Tabla 1:** Características de los pacientes del estudio por intención de tratar.

	PLACEBO (N= 580)	SERELAXIN (N=581)
EDAD (años)	72,5	71,6
HOMBRES	357 (62%)	368 (63%)
REGIÓN:		
Europa Este	282 (49%)	280 (48%)
Europa Oeste	101 (17%)	103 (18%)
EEUU	55 (9%)	59 (10%)
Argentina	37 (6%)	34 (6%)
Israel	105 (18%)	105 (18%)
PAS (mmHg)	142,1	142,2
PAD (mmHg)	81,7	82,2
FC (lpm)	80,4	78,9
FR (rpm)	22	21,8
FEVI <40%	295 (55%)	303 (55%)
Hª MÉDICA:		
HTA	510 (88%)	496 (85%)
ACV	84 (14%)	73 (13%)
Tabaco	81 (14%)	72 (12%)
Enf. Isquémica	307 (53%)	296 (51%)
Marcapasos	58 (10%)	63 (11%)
FA o flutter	305 (53%)	297 (51%)
Enf. Pulmonar	88 (15%)	96 (16%)
DM	272 (47%)	279 (48%)
TTO PREVIO IC:		
IECA	320 (55%)	313 (54%)
Antagonistas de la Angiotensina	97 (17%)	88 (15%)
β Bloqueante	407 (70%)	387 (67%)
Antag. Aldost.	173 (30%)	193 (33%)
Digoxina	108 (19%)	120 (21%)
Diurético de asa	580 (100%)	578 (99%)

Los dos principales objetivos evaluados fueron: 1) Cambios en la disnea referidos por el paciente entre el momento basal y el día 5 cuantificados mediante el área bajo la curva de una escala visual analógica entre 0 y 100; y 2) La proporción de pacientes con mejoría moderada o marcada de la disnea, según una

escala de Likert durante las primeras 24 horas (ambas analizadas por intención de tratar). La escala analógica visual mostró un beneficio significativo hasta el día 5 ( $p = 0,0075$ ), mientras que la escala de Likert no demostró diferencia significativa ( $p = 0,702$ ) (tabla 2).

<b>Tabla 2: Resultados de las variables estudiadas</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Serelaxin</b>	<b>Valor p</b>
<b>Cambios en la disnea mediante la escala visual analógica (VAS) (mm)</b>			
Hora 6	8.9	10.2	0.173
Hora 12	13.2	15.2	0.089
Día 1	17.1	20.3	0.021
Día 2	20.5	24.2	0.016
Día 5	23.6	28.2	0.011
Día 14	21	24.4	0.093
<b>Dísnea VAS AUC (mm x h)</b>			
Momento basal a día 14	7131	8442	0.017
Día 1 a día 5	2033	2436	0.007
Día 1 a día 14	6855	8122	0.017
<b>Pacientes con mejoría de la disnea medida por la Escala Likert</b>			
Hora 6	180	205	0.113
Hora 12	256	288	0.051
Día 1	362	389	0.086
Día 2	412	438	0.064
Día 5	446	469	0.064
Día 14	424	433	0.479
<b>Cambio en el bienestar desde el estado basal con la puntuación VAS (mm)</b>			
Hora 6	8.5	9.8	0.187
Hora 12	12.6	14.6	0.063
Día 1	16.0	20.3	0.001
Día 2	18.8	23.6	0.001
Día 5	22.1	27.5	0.003
Día 14	19.3	23.4	0.042
<b>Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca antes de los 14 días</b>			
Uso de diuréticos del asa antes del día 5 (mg)	213	161	0.006
<b>Cambio en el peso corporal desde el momento basal (kg)</b>			
Día 1	-1.4	-1.5	0.540
Día 2	-2.1	-2.0	0.567
Día 5	-3.0	-2.7	0.167
Día 14	-3.6	-3.0	0.023
<b>Causa de mortalidad global o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca o renal antes del día 60</b>			
Días de vida fuera del hospital antes del día 30	20.4	20.9	0.293
<b>Muerte cardiovascular antes del día 180</b>			
Días en la UCI o unidad cardíaca	3.9	3.5	0.029
<b>Muerte o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca antes del día 30</b>			
Muerte cardiovascular o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca o renal antes del día 30	40	43	0.726
<b>Muerte cardiovascular o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca o renal después del día 30 tras el alta</b>			
	42	50	0.360

La serelaxina es bien tolerada (sin diferencia significativa en el evento adverso global) y con una menor tasa de efectos adversos renales comparados con el placebo. En resumen, el tratamiento con serelaxina en pacientes con ICA se asoció con un mayor alivio de la disnea y mejoría en otros resultados clínicos, si bien no tuvo efecto sobre las rehospitalizaciones. Este beneficio clínico en aliviar la congestión es muy prometedor y podría cambiar los esquemas actuales de tratamiento dado el descenso de mortalidad que acompaña, pero todavía es necesario especificar la relevancia clínica según la magnitud de la mejoría. Además supone un grupo farmacológico nuevo con un mecanismo de acción diferente a los tratamientos actuales.

Entre las principales limitaciones del estudio destaca la inclusión de pacientes con ICA con condiciones concretas (sólo se incluyeron pacientes con radiografía con signos de congestión, BNP y NT-proBNT por encima de determinados umbrales, así como una PAS >125 mmHg; esta PA se cree que es la causa de los mayores beneficios de serelaxina), por lo cual, los resultados tienen aplicación en una población diana restringida. Sin embargo, esto resulta muy interesante ya que, a pesar de la limitación de no generalizar a la población, nos orienta hacia un grupo de pacientes que podrían obtener un mayor beneficio. Además se excluyeron pacientes con otra enfermedad aguda que pudiera afectar al resultado del ensayo.

Estos aspectos son comentados en el editorial acompañante, junto con la recomendación de que sería útil identificar subgrupos de mayor o menor beneficio. Los beneficios en la mortalidad a 180 días son muy interesantes, si bien los números son pequeños y, por tanto, es conveniente considerar este hallazgo como generador de hipótesis que ha de ser confirmada. La observada reducción de la mortalidad con serelaxina vs placebo es acorde con el concepto emergente de que la ICA se asocia con daño a múltiples sistemas de órganos, y que la protección de los efectos nocivos de estos episodios puede tener efectos favorables sobre la supervivencia.

Por lo tanto, los resultados de la RELAX-AHF proporcionan evidencia de apoyo de un efecto beneficioso de serelaxina para mejorar los síntomas y otros resultados clínicos en pacientes seleccionados con ICA, pero se necesitan realizar más estudios con mayores grupos de pacientes, analizando los subgrupos para ver en cuales hay un mayor beneficio y confirmando la mejoría en la congestión, así como la reducción de la mortalidad (analizándola como variable principal).

Iciar EZQUIAGA BRAVO  
Elena GARCÍA ZAMORA  
Juan LY LIU

Manuel ROBUSTILLO REGO  
Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, UAM

## Talidomida

Dr. José Nicolás Boada Juárez

La década de los 60 se inició con una noticia escalofriante: en Centroeuropa centenares de niños estaban naciendo sin extremidades. Poco a poco se fue sabiendo que no eran centenares sino miles los recién nacidos afectados, y no sólo en Europa, sino en los cinco continentes. Afortunadamente, una investigación epidemiológica sistematizada llevada a cabo por un pediatra hamburgués, Widekund Lenz, dio, a finales de 1961, con la causa del mal. Se trataba de la ingesta, durante el primer trimestre del embarazo, de un medicamento hipnótico-sedante, comercializado hacía sólo un par de años. Los fabricantes se habían mostrado sorprendidos, ya que el producto, conocido como *Contergan*, había resultado de extraordinaria inocuidad en las pruebas experimentales, lo que incluso había permitido su dispensación sin receta. El principio activo, la talidomida, se utilizaba, entre otras cosas, para los vómitos y las náuseas de la gestación. Su retirada del mercado hizo declinar la incidencia de nuevos casos por lo que la fatal epidemia acabó desapareciendo.

El análisis de lo ocurrido y sus consecuencias científicas, jurídicas, éticas, sociales y económicas ha venido ocupando miles de páginas en los medios de comunicación escritos, tanto generales como científicos, radiofónicos o televisivos, y ha hecho consumir una notable cantidad de tiempo a científicos y abogados: aquéllos para esclarecer las circunstancias del mal y éstos para depurar posibles responsabilidades. De hecho, hace sólo un par de meses, un Juzgado de Madrid ha dictado sentencia contra la Chemie Grünenthal, empresa alemana fabricante del medicamento, tras la reclamación presentada por la asociación española de víctimas, asunto del que trataré más adelante.

Por consiguiente, puede considerarse que en este tema ya está todo dicho y, por ello, los lectores no deben esperar que este artículo les aporte novedades sustanciales. No obstante, opino que en las páginas de AFT no puede faltar una rememoración de lo acontecido, precisamente cuando acaban de cumplirse 50 años de la retirada del producto del mercado español. Debe añadirse que, en realidad, la

talidomida no fue radicalmente eliminada del mercado sino sólo parcialmente, pues siguió utilizándose para el tratamiento de algunas enfermedades serias, asunto que merecerá algunos comentarios.

Para la confección de este artículo he revisado con detenimiento las publicaciones farmacológicas experimentales y clínicas que se produjeron con ocasión de la llegada del producto al mercado. En tal sentido quiero mostrar mi agradecimiento al Servicio de Préstamo Interbibliotecario de la Universidad de La Laguna, gracias a cuya eficiencia he podido completar esta tarea.

### Origen y desarrollo de la talidomida

#### *Síntesis química*

¿Qué es la talidomida? ¿De dónde y cómo surgió este compuesto?

La talidomida es la alfa-ftalimido-glutarimida, un compuesto sintético de estructura cercana a dos hipnóticos bien conocidos, ya en desuso, la bemegrída y la glutetimida. Cabe suponer que, para su obtención, los otros dos hipnóticos de amplio consumo por aquellos años, los barbitúricos y los carbamatos, no resultaban buenos puntos de partida, debido a su elevado potencial adictógeno. Pero, todo esto es una pura suposición, pues los orígenes de la talidomida no están claros.

Conforme a la literatura oficial de la Chemie Grünenthal - radicada en Stolberg (Renania-Westfalia) -, los autores de la síntesis fueron Kunz, Keller y Mückter, técnicos de la compañía. A esa misma autoría apunta una reciente revisión sobre el tema (1), en la que se señala que la talidomida fue descrita por primera vez el 27 de mayo de 1954, indicando que su obtención fue producto de una reacción del ácido glutámico con anhídrido ftálico. El ácido ftaloil-glutámico resultante fue tratado entonces mediante reflujo de piridina para dar el anhídrido de tal especie, el cual fue calentado

---

**Dr. José Nicolás Boada Juárez.**

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



con urea a 170°C para producir finalmente talidomida. Insisto, esta es la versión oficial.

Sin embargo, otras fuentes, aunque de calado más periodístico que científico, apuntan a la suiza CIBA como autora de la patente, en 1953, y a su posterior venta a la Grünenthal en 1954. También hay otros datos, tal vez más novelescos, que señalan a Otto Ambros, un químico nazi, director de la Farbenindustrie durante el III Reich, como autor de su síntesis, en 1943, para paliar los efectos del gas "sarin" que se utilizaba en el frente; y aún hay otros datos que sitúan su síntesis en el año 1949 y nada menos que en la Universidad de Nottingham. De todo ello puede hallarse amplia información en las hemerotecas así como en tres excelentes obras (2, 3, 4) de autores prestigiosos. Dejaré, pues, tan controvertido tema a los investigadores historiográficos y me limitaré solamente a resaltar este baile de fechas y lugares, pues es bien sabido que todos los productos de síntesis nacen de un proceso racional perfectamente explicitado y datado, cosa que no parece estar clara en este caso.

La talidomida posee un carbono asimétrico que determina la existencia de enantiómeros quirales S y R. Se ha propuesto que el S es el tóxico y, por lo tanto, sería sensato utilizar el R, pero a pH fisiológico ambos enantiómeros intercambian sus estructuras de manera espontánea y, de momento, esto no es viable.

#### *Desarrollo farmacológico*

Resumo a continuación los datos aportados por los trabajos experimentales y clínicos publicados en los años de su introducción en el mercado.

Entre 1957 y 1961 se publicaron cinco trabajos en animales de laboratorio, dos de ellos llevados a cabo en la empresa matriz (5, 6), otros dos en los laboratorios de sus licenciatarias (7, 8) y el quinto en la Universidad de Milán (9).

En tales estudios se utilizaron numerosos y variados ensayos farmacológicos, tanto "in vitro" como "in vivo", así como diferentes especies animales, incluso en monos. Es más, en algunos casos, los experimentos y los aparatos empleados fueron exclusivamente diseñados para el estudio de este fármaco. He de destacar que, excepto los ensayos de toxicidad, la mayoría de pruebas fueron dirigidas a evaluar el efecto hipnótico o sedante del producto. En ningún caso se previeron experimentos destinados a determinar su eventual acción antiemética o antinauseosa.

En cuanto a los ensayos de toxicidad, se dirigieron esencialmente al cálculo de la DL50 aguda, por distintas vías, en roedores. No hay publicaciones que refieran datos de embriotoxicidad, aunque hay que reconocer que éstos no eran habituales en la literatura de la época.

En general, el análisis estadístico de los resultados presentados en estos trabajos fue notoriamente deficitario, lo que no impidió que los autores concluyeran que la talidomida era prácticamente atóxica, con una DL50 inalcanzable por vía oral; además, concluían que el producto poseía una acción hipnótica y sedante suave, sin efectos excitatorios iniciales (como ocurría con los barbitúricos) y de comienzo rápido, y, además, que estaba desprovista de efectos colaterales; ello, junto a toda una serie de propiedades favorables, la hacían de posible utilidad en las "disonías vegetativas", entidad patológica de dificultosa definición. Tras estos alentadores resultados, el fármaco fue pasado a estudio clínico, de cuyos resultados doy cuenta a continuación.

Los ensayos clínicos fueron promovidos en su totalidad por el fabricante (10-18) y en ellos, con ojos de hoy, se detectan notables deficiencias de diseño y ejecución, los cuales eran, por otro lado, característicos de la época. Destaco el estudio llevado a cabo por el grupo de Lasagna (13), único que satisfacía requisitos mínimos de calidad, en el que se evidenció que una dosis baja poseía efectos similares a los del placebo mientras que otra de mayor cuantía originaba el esperado efecto sedante, aunque acompañado de reacciones adversas.

Junto a estos estudios, hubo otros recogidos también en la literatura, y no promovidos por la empresa, en los que se avisaba del posible desarrollo de neuropatía periférica en pacientes tratados a largo con plazo con talidomida (19), problema que a la postre tendría un especial peso en la historia del fármaco.

En conjunto, todos los trabajos promovidos por la compañía confirmaban los beneficiosos efectos sugeridos por los ensayos preclínicos, lo que dio argumentos al fabricante para promocionar el producto en la manera que a continuación muestro en el prospecto del *Softenon*, nombre con el que se comercializó la talidomida en Bélgica (2):

"Tolerancia: El *Softenon* es extraordinariamente bien tolerado. Incluso las dosis extremas no entrañan riesgo tóxico. Ocasionalmente se puede producir estreñimiento ligero cuando se usa a dosis altas de manera prolongada: en estos casos basta con administrar un laxante ligero.

Sedante e hipnótico, Softenon es considerablemente conveniente para calmar a los lactantes y niños ansiosos, nerviosos y agitados. En el tratamiento de pacientes de edad avanzada, agitados e inestables, así como en los enfermos encamados, Softenon se muestra particularmente eficaz.

Indicaciones: Distonías vegetativas, irritabilidad, agitación, nerviosismo, sensibilidad al mal tiempo, hipertireosis ligera, problemas climatéricos y premenstruales, problemas agudos y crónicos del sueño y del adormecimiento."

Como puede verse, en esta información no se promueve su uso como antiemético ni tampoco se incluyó el riesgo de neuropatía periférica, que con el tiempo hizo que el medicamento tuviese que dispensarse bajo prescripción médica.

En cualquier caso, la talidomida fue oficialmente introducida en el mercado alemán el uno de octubre de 1958. Hay indicios de que el producto estaba ya siendo utilizado antes de su autorización formando parte de combinaciones a dosis fijas, pero no voy a detenerme en elucubraciones insuficientemente documentadas. Lo que sí tiene interés, por la extensión que alcanzó posteriormente el problema teratogénico, y por la dificultad que entrañó identificar su causa, es que el medicamento se comercializó de manera simultánea nada menos que en 46 países, entre ellos España, con unas 80 marcas diferentes

De todo lo dicho creo conveniente enfatizar los siguientes hechos: a) el fármaco no se comercializó para su uso en los vómitos del embarazo, como tantas veces se señala, y, b) su inocuidad para el feto no fue un hecho constatado en la literatura científica habitual. A este respecto, en la obra de Paulus y Rozet (2), se indica que entre los documentos presentados a las autoridades sanitarias para conseguir la aprobación del producto, había estudios realizados en ratas y ratones gestantes cuya descendencia había sido normal. Es más, se presenta una viva discusión entre histólogos sobre la dependencia de especie del efecto dismorfogénico.

### Surge el problema

De acuerdo con los mencionados Paulus y Rozet (2), mientras que en la década 1949-1959 no había nacido ningún niño focomélico

en Hamburgo, Münster y Bonn, en el trienio 1959-1961 se registraron, sólo en Hamburgo, nada menos que 259 recién nacidos afectados de tal malformación, 126 en Münster y 71 en Bonn. Tomando como base la cifra media de la región de Bonn se calculó que sólo en Alemania Federal podrían haber nacido entre 6500 y 7000 niños focomélicos durante dicho período, de los cuales una tercera parte fallecieron al nacer o poco después, lo que significaba que hacia mayo de 1962 podía haber en Alemania unos 4000 niños focomélicos supervivientes. Además de la elevada incidencia de la enfermedad, su gravedad y heterogeneidad eran motivo de preocupación, pues en muchos casos se acompañaba de ausencia de pabellón auricular, atresia esofágica o del intestino delgado, malformaciones cardíacas, imperforación del ano, malformaciones renales, microoftalmía, angiomas planos de la cara y malformaciones oculares.

En aquellos momentos, la carencia de registros sanitarios y la inexistencia de redes de información entre médicos, suponían una enorme dificultad para evaluar lo que estaba ocurriendo. No obstante, a lo largo del año 1961, dos pediatras alemanes, Weicker y Hungerland (21), sin sospechar aún la causa yatrogénica de la epidemia, remitieron cuestionarios a cincuenta clínicas pediátricas y obstétricas de Austria, Berlín Este, Suiza, Francia, Holanda, Polonia, Hungría, Italia, España, Portugal, Inglaterra, Estados Unidos, Canadá y Filipinas. Los primeras respuestas llegaron de Liverpool, donde habían registrado 26 casos de focomelia en dos años; a partir de estos y otros datos se calculó que en el Reino Unido podrían haber nacido aproximadamente 1400 niños afectados de focomelia.

En tales circunstancias aparece en escena Widukind Lenz, un joven pediatra y genetista, Jefe de Servicio en una clínica de niños de Hamburgo-Eppendorf. Este colega se interesó de manera decidida por lo que estaba ocurriendo, en buena parte por su amistad con un abogado, padre de una niña focomélica. Lenz inició prontamente una investigación epidemiológica sistematizada, y tras descartar las hipótesis hereditaria y vírica, e intuyendo que la causa era probablemente de origen químico, envió, en junio de 1961, un cuestionario a todas las madres de niños nacidos con focomelia, en el que de manera específica se preguntaba por todos los tratamientos que habían utilizado durante el embarazo, además de las exploraciones radiológicas sufridas, así como por los tests diagnósticos que les habían practicado, los trastornos alimentarios padecidos, los tipos

de prácticas anticonceptivas realizadas, etc. e incluso la marca de los lápices labiales que habían usado!. A la postre, entre julio y noviembre de 1961 había recopilado suficiente información para caer en la cuenta de que un buen número de las encuestadas mencionaban el nombre de "Contergan" en sus respuestas. De acuerdo con sus registros llegó a la conclusión de que 41 madres habían tomado con toda seguridad tal medicamento en la misma etapa del embarazo, es decir, entre la sexta y octava semana. Esta cifra era un 20% de la muestra, pero no podía excluir un número elevado de falsos negativos.

Por la misma época, en Escocia, Speirs (22), estaba llegando a la misma conclusión (aunque el nombre comercial era otro), y coincidiendo en el tiempo, el ginecólogo australiano McBride, publicaba en *The Lancet* una breve carta (23) en la que informaba de la posibilidad de que la talidomida produjera focomelia, ya que varias madres (a algunas de las cuales él mismo había prescrito talidomida), habían dado a luz niños afectados de esta malformación. Volveré a tratar de este personaje con ocasión de la explicación al uso de la talidomida como antiemético.

Por lo tanto, a finales de 1961, Lenz, apoyándose no sólo en sus fundadas sospechas sino también en las aportaciones de sus otros colegas, decidió, con su amigo abogado, comunicar el problema a la Chemie Grünenthal. Conseguir que ésta asumiese su responsabilidad y retirara el producto del mercado de manera urgente no fue precisamente un camino de rosas, asunto que describen detalladamente los autores de las arriba mencionadas obras (2, 3, 4). Finalmente, su insistente presión, acompañada por sendos y alarmantes artículos aparecidos en *Der Spiegel* y *Der Welt am Sonntag*, alertando sobre las nefastas consecuencias de utilizar talidomida, decidieron a la empresa retirar el "Contergan" de manera cautelada el 25 de noviembre de 1961. Por su lado, el 2 de diciembre del mismo año, el gobierno inglés prohibió la venta del producto, lo que fue secundado poco a poco por los países donde se hallaba comercializada; España lo hizo en 1963. Se calcula que en nuestro país, según la Asociación de Víctimas, pudieron resultar afectadas unas 3000 personas, y unas 50000 en todo el mundo.

*¿Por qué lo tomaron las embarazadas?*

Si, tal como hemos dicho más arriba, la talidomida no fue ni diseñada ni promovida

para su empleo en los vómitos del embarazo, ¿a qué se debió tal uso?

No hay una explicación objetiva y concreta para ello, así que las líneas que vienen a continuación corresponden a una interpretación personal de lo ocurrido.

En primer lugar, es preciso ser conscientes de la laxitud administrativa existente en aquellos años en relación con los medicamentos, de modo que era una práctica habitual entregar a los médicos muestras gratuitas de los nuevos productos, incluso antes de su autorización, para que los fueran conociendo mejor (!). En segundo lugar, debemos resaltar la discrecionalidad con que los médicos utilizaban tales muestras, incurriendo con total y aceptada impunidad en aplicaciones no aprobadas oficialmente, eso sí, de acuerdo con su sana sabiduría. Si a ello añadimos el ambigüo - me atrevería a decir superfluo - perfil terapéutico del producto (¿puede alguien decir cómo se diagnostica una "disonía vegetativa"?), no puede extrañarnos que las naturales molestias de las embarazadas fueran tratadas con un medicamento aparentemente inocuo, y casi panacea, como la talidomida.

Abundando en esta interpretación, existe, un dato bien documentado. Nos lo aportan Brynner y Stephens en su libro *Dark remedy* (3). Según estos autores, los agentes comerciales de Distillers - licenciataria de Grünenthal en Australia - visitaron a William McBride, ginecólogo de gran prestigio del Crown Street Hospital, de Sidney, para entregarle muestras de talidomida. Pocos días después, le llegó una gestante, en su segundo mes de embarazo, afecta de un síndrome emético de tal intensidad que le hacía presagiar un aborto. Como quiera que no respondía a ningún tratamiento, McBride le administró talidomida. La mujer mejoró de manera espectacular, lo que le indujo a prescribirla a otras mujeres afectas de problemas similares, lo que, a su vez, dado su prestigio, generó el correspondiente efecto eco entre sus colegas. Afortunadamente, aquella primera paciente dio a luz un niño normal, pero no ocurrió lo mismo en los casos siguientes y este hecho le llevó a comunicar por primera vez, en la breve carta a *The Lancet* que antes mencioné, la sospecha de que la talidomida había sido la responsable de algunos casos de focomelia vistos en su clínica. La razón por la que McBride usó la talidomida no la conocemos; es probable que le hubiese llegado alguna noticia allende los mares.

En cualquier caso, entiendo que los expuestos son argumentos suficientes para

explicar cómo llegó la talidomida a las embarazadas.

Con respecto a McBride, por su contribución al conocimiento del problema se le concedieron toda clase de honores: fue nombrado Hombre del Año 1962 por la prensa australiana y, en 1969, la Reina Isabel le nombró Comendador del Imperio Británico, e incluso fue propuesto para recibir el Nobel, todo lo cual fue evidentemente exagerado, y hasta paradójico, porque si bien detectó y publicó los primeros casos de focomelia talidomídica, no puede olvidarse que algunos habían sido originados por su propia mano y, por si fuera poco, para una indicación clínica fuera de prospecto. En años posteriores cometió una serie de errores relacionados con otro medicamento antiemético que acabaron con su reputación y prestigio, pero ese es un tema que queda fuera del objetivo de este artículo.

*¿Se pudo haber evitado la tragedia?*

Es una cuestión de difícil respuesta. En Alemania, los protocolos experimentales de la época no exigían hacer otros estudios que no fueran los que los fabricantes considerasen oportunos, y además, según he señalado antes, la Grünenthal había hecho experimentos en ratas y ratones gestantes con resultados negativos. Pero también es un hecho cierto que la empresa, al conocer su uso masivo en las embarazadas, y por tratarse además de un producto de libre dispensación, debió haber extremado las precauciones. De hecho, si se hubiesen practicado experimentos en conejas gestantes el problema habría sido descubierto de manera precoz (24).

La diseminación de la epidemia claro que sí se pudo evitar. Bastaba con haberla retirado del mercado prontamente. Lo ocurrido en EEUU, donde el producto no llegó a introducirse, así lo demuestra. La Grünenthal había proyectado su venta allí a través de la Richardson-Merrell & Co - conocida por su producto Vicks vaporub -. Tras solicitar la autorización a la FDA, habían programado tener el producto comercializado en mayo de 1961; los beneficios económicos que se preveían eran enormes (las ventas de talidomida estaban alcanzando a las de la aspirina). Sin embargo, los técnicos de Merrell se encontraron con un hueso duro de roer: Frances Kelsey. Es recomendable leer lo que ella misma ha escrito sobre lo ocurrido (25). A esta mujer, de excelente formación médica y farmacológica, recién incorporada a la FDA, le pusieron en sus manos el dossier de la Merrell. Tras una primera revisión, Kelsey

detectó la omisión de datos farmacocinéticos en el dossier presentado y conocía, además, los casos de neuropatía que estaban apareciendo en Europa, los cuales se omitían en el expediente presentado por Merrell. Esto la llevó a solicitar reiteradamente tales datos a la licenciataria, que inició entonces toda clase de presiones sobre la farmacóloga, intentando desacreditarla ante sus jefes y ante el público en general. Ella, a pesar de todo, resistió e hizo que Merrell tuviese que presentar hasta cinco veces su solicitud. Poco después llegaban de Europa los datos que señalaban a la talidomida como responsable de la epidemia de teratogenia. La talidomida, pues, quedó a las puertas de su comercialización en EEUU y Frances Kelsey fue condecorada en 1961 por el Presidente John Fitzgerald Kennedy con *el President's Award for Distinguished Federal Civilian Service*. A pesar de todo, Kelsey no pudo evitar que Merrell hubiese entregado ya un cargamento de muestras gratuitas a los médicos antes de presentar su solicitud, lo que, sin duda, puso en riesgo a muchos "nasciturus". En este caso, desconocemos la cifra de focomélicos debidos a tal circunstancia.

## Consecuencias de la epidemia

### *Consecuencias éticas y sociales.*

El 22 de mayo de 1962, Suzanne Coipel, esposa de M. Vandeputte, dio a luz una niña en la Clínica Rocourt de la ciudad belga de Lieja. La niña nació sin brazos; aparentemente tampoco tenía ano y su cuerpo estaba plagado de angiomas planos. Ante este imprevisto y terrorífico hecho, los familiares solicitaron de inmediato al ginecólogo que acabase con la vida de la pequeña. El médico y la comadrona se negaron rotundamente a hacerlo, pero el médico de cabecera, Casters, ante la presión de los familiares, accedió a darles una receta con una mezcla de barbitúricos. La propia madre, convencida de que su hija iba a ser extremadamente infeliz, si lograba sobrevivir, administró a la pequeña Corinne, seis días después del parto, un biberón conteniendo un gramo y medio de barbitúricos que acabaron con su vida.

Tras sufrir encarcelamiento y un largo proceso judicial, así como la consiguiente agitación periodística, los acusados fueron absueltos por un jurado popular. Esta resolución judicial produjo una endiablada polémica de la que no se vio libre prácticamente ningún país, y aún hoy continúa dando coletazos, porque a los problemas médicos y científicos se había

añadido ahora un imprevisto problema ético y social: ¿qué hacer con los recién nacidos afectados por la focomelia? ¿qué hacer con los que aún no habían nacido? El debate no se centró solamente en el caso de Lieja, porque, tal como advirtió el fiscal a Madame Coipel, había miles de recién nacidos sufriendo aquellas terribles mutilaciones en 46 países y cabía esperar que aún nacieran más.

#### *Consecuencias jurídicas*

Las primeras acusaciones contra la Chemie Grünenthal llegaron al Ministerio Público de la Corte del Condado de Aachen a finales de 1961. Tras una instrucción que recopiló una cuantiosa información, el 27 de mayo de 1968 se inició la causa criminal contra siete responsables de Chemie Grünenthal.

La sesión final del juicio tuvo lugar el 18 de diciembre de 1970, casi dos años y medio después de haberse iniciado, y nueve desde la retirada del producto. Pero no hubo ni sentencia ni absolución, pues los abogados de los demandantes alcanzaron un acuerdo para recibir compensaciones económicas por parte de la compañía. Por lo tanto, por muy increíble que parezca, desde un punto de vista penal todo quedó en agua de borrajas. El resultado del proceso que ha sentado a la Grünenthal en el banquillo español será presentado más abajo.

#### *Consecuencias administrativas y sanitarias*

Otro de los efectos derivados del desastre de la talidomida fue el cambio en la política de autorización de nuevos medicamentos. El primer país que tomó la iniciativa fue Estados Unidos que en 1962 aprobó *The Drug Amendments Act*. El segundo país en emprender acciones parecidas fue el Reino Unido que en 1963 revisó su legislación, instaurando un *Committee on the Safety of Drugs*, e iniciando, en 1964, el primer sistema de farmacovigilancia mediante las ahora habituales "yellow cards". Y no deja de llamar la atención que las autoridades sanitarias alemanas no revisasen su legislación hasta que las directivas de la CEE le obligaron a ello en 1965, si bien el proceso se alargó hasta 1978.

Suele admitirse con toda alegría que estas modificaciones fueron una consecuencia positiva de la tragedia de la talidomida. Es tanto como admitir que una consecuencia positiva de la existencia de asesinos es la

creación de la policía. Más bien pienso que una práctica científica deficitaria tolerada por una dudosa moral mercantil permite instaurar hábitos perversos en la sociedad, cuyos miembros siempre terminan pagando por ello, con el agravante, en este caso, de que los perjudicados fueron los seres más inocentes e indefensos que pueda imaginarse: los fetos.

Por último, otra consecuencia fue el reto que supuso para la comunidad científica y para la sociedad en general tratar de rehabilitar e incorporar a los afectados. Ello implicó gastos de gran cuantía a los que tuvo que hacer frente la sanidad pública.

### **El mecanismo de la acción teratógena**

Antes de revisar el retorno de la talidomida a la terapéutica actual, es necesario conocer los efectos biológicos de la talidomida a niveles subcelulares, pues de ahí deriva su acción teratógena y también la posibilidad de su uso en enfermedades serias. Desde principios de los 90 se sabe que la talidomida es capaz de inhibir la producción de TNF- $\alpha$ , lo que ayuda a explicar sus posibles efectos antiinflamatorios en algunas graves dolencias, como la lepra lepromatosa entre otras. Posteriormente se demostró su acción antiangiogénica, lo que abrió el campo a otras indicaciones clínicas. Pero no ha sido hasta hace relativamente poco, que esta acción antiangiogénica ha sido involucrada en su mecanismo teratógeno. En efecto, un grupo mixto de investigadores (26) ha visto cómo la presencia de talidomida en el embrión de pollo inhibe la angiogénesis en los lugares donde se originan las extremidades. A nivel subcelular la talidomida se incorpora en los exones del ADN que codifican la producción de integrina o del FGF-2 que estimula dicha angiogénesis.

### **La persistencia de su uso**

Kim y Scialli (27) han estudiado la evolución cronológica de las publicaciones sobre talidomida aparecidas en *PubMed* y han puesto en evidencia cómo durante los años 1962 a 1966, los de la tragedia, se registró un promedio de unos 100 artículos por año. Esta cifra bajó a 30 durante las décadas de los 70 y los 80, indicando el bajo, pero no nulo, interés que el fármaco despertó tras la epidemia, pero a partir de 1996 se produjo un aumento exponencial de publicaciones, alcanzando una cifra promedio de 600 en 2010, la cual se mantiene hasta nuestros días. Esto se debe

fundamentalmente a dos hechos.

Uno es que Jacob Sheskin, un experimentado clínico en el tratamiento de la lepra, recibió en su hospital de Jerusalén, en 1964, un paciente remitido desde Francia, que padecía un grave síndrome de eritema nodoso lepromatoso. El paciente llevaba varios días sin dormir debido esencialmente a los dolores y a su mal estado general. Rebuscando entre los recursos existentes en la farmacia de su hospital, Jacob encontró unas muestras de talidomida, que habían quedado allí pese a su retirada del mercado. Ante la gravedad del cuadro, Jacob administró al paciente una dosis normal del fármaco y el resultado no pudo ser más espectacular. En efecto, el paciente no sólo pudo dormir plácidamente toda la noche sino que a los pocos días el eritema nodoso había desaparecido. El hallazgo se extendió rápidamente hacia Latinoamérica, donde Sheskin poseía excelentes relaciones. De este modo, el medicamento empezó a utilizarse, con el patrocinio de la OMS, en Venezuela, Brasil y México. No es necesario decir que estos hallazgos pusieron en marcha un creciente mercado negro y un incontrolado uso del producto, hasta el punto de que hubo nuevos casos bien documentados de focomelia en Brasil. Para evitar los desmanes, la FDA, en 1998, tras un riguroso proceso de revisión, que contó con el acuerdo de las asociaciones de víctimas, aprobó, por primera vez el uso de la talidomida en EEUU para el tratamiento en primera línea del eritema nodoso leproso. Pieza fundamental en este acuerdo fue la puesta en marcha del protocolo denominado STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) (28), que intentaba evitar el uso del producto en embarazadas o en mujeres en edad fértil. Dicho protocolo contó con el apoyo incondicional de Celegen, la compañía americana responsable de su comercialización.

El segundo hecho que abrió aún más las posibilidades terapéuticas del producto fue protagonizado por Robert D'Amato residente de oftalmología en el Eye and Ear Center, del Children's Hospital de Boston. Este colega buscaba soluciones para la retinopatía diabética y para la degeneración macular, y había publicado un artículo (29) sobre la acción antiangiogénica de la talidomida en el desarrollo vascular experimental producido por la FGF-2, la proteína angiogénica, en la córnea del conejo. Este hecho unido a otros que demostraban el efecto del fármaco sobre intermediarios endógenos de los mecanismos de la inflamación llevaron a que el grupo de Barlogie (30), hematólogo de Arkansas, iniciara ensayos clínicos autorizados para

el tratamiento del mieloma múltiple, consiguiendo que la FDA primero, y, en 2008, la Agencia Europea del Medicamento, aprobaran el uso del fármaco como tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en combinación con melfalán y prednisona.

A partir de aquí hoy en día hay una lista de más de veinte enfermedades para las que se están realizando ensayos clínicos con talidomida (31, 32)

### La voz de las víctimas

Como he mencionado más arriba, la FDA se reunió en 1998 con los representantes de Celegen, la firma solicitante de la autorización para el tratamiento de la reacción lepromatosa, así como con algunos miembros de las asociaciones de víctimas, para discutir las condiciones de uso. Es digna de recordar la intervención de Randy Wallen, uno de los afectados, que desde su silla de ruedas hizo la siguiente reflexión:

“Nosotros, la Asociación de víctimas de la talidomida de Canadá nunca aceptaremos un mundo en el que la talidomida esté presente. No podemos. Pero no podemos luchar contra la talidomida. Ella siempre gana. Nos vemos forzados a preferir una talidomida regulada a una talidomida ilegal disponible sin control. Nosotros sabemos lo que es sufrir y no podemos negar calidad de vida a otros que sufren. Pero demandamos un cumplimiento obligatorio de los sistemas de distribución. La talidomida no debe ser nunca un fármaco de elección, sino de última necesidad o recurso. Demandamos que se fuerce la investigación hacia la obtención de nuevos análogos para sustituir a la talidomida, con todos sus beneficios pero sin los efectos teratogénicos o los desconcertantes daños neurológicos que produce. Cuando el nuevo análogo o fármaco sea desarrollado, nosotros demandamos que la talidomida sea retirada completamente de este planeta”.

He de decir que ya se han desarrollado dos derivados, la pomalidomida y la lenalidomida, pero ambos poseen un perfil de inseguridad semejante al de la talidomida, si bien la pomalidomida parece producir una neuropatía de menor intensidad. Por lo tanto, Randy Wallen aun debe esperar algún tiempo antes de que su deseo se vea satisfecho.

También han tenido que esperar las víctimas españolas a que su voz fuese escuchada en las instancias judiciales. En noviembre de 2013, es decir, hace solamente tres meses, en el

Juzgado de Primera Instancia nº 90 de Madrid, se dictó sentencia condenando a la compañía farmacéutica a indemnizar a cada uno de los afectados - con diagnóstico validado por el Instituto Carlos III - con la cantidad de 20.000 euros por cada punto porcentual de minusvalía que les hubiese sido reconocido por la Administración española.

### Epílogo

No sabemos qué habría sido de Corinne, la pequeña a quien su madre dio una dosis mortal de barbitúricos, de haber sobrevivido. Sí sabemos que otros talidomínicos han llevado una vida de sufrimientos atroces y de enormes privaciones, pero también sabemos de muchos que han sido ejemplares en su lucha por ocupar un lugar "normal" en la sociedad. Algunos han alcanzado incluso prestigio internacional en el terreno artístico, cual es el caso del barítono Thomas Quasthoff o del guitarrista con los pies Tony Meléndez.

Quiero destacar que el actual Director General de Chemie Grünenthal, Harald Stock, pidió en 2013 públicas disculpas por lo acontecido. Las víctimas se lo han agradecido, pero el hecho de que este intento de conciliación haya llegado con cincuenta años de retraso les ha dejado insatisfechos. A pesar de todo, es justo reconocer que la Grünenthal viene desarrollando una actividad investigadora de primer nivel desde hace años y su contribución a la neurofarmacología esta siendo más que meritoria. Ello me hace pensar que si en su momento las pruebas de teratogenia hubiesen detectado la existencia de problemas, Grünenthal no habría comercializado la talidomida. En tal sentido, desde un punto de vista exclusivamente científico, lo ocurrido le pudo pasar a cualquiera otra compañía.

Aunque es un tópico decir que la humanidad no tiene memoria, en este caso me sirve para acabar este artículo señalando que episodios como el aquí recordado deben perdurar en la memoria colectiva como la manera más eficaz de evitarlos.

### BIBLIOGRAFÍA

- Shibata N, Yamamoto T, Toru T. Synthesis of Thalidomide. *Top Heterocycl Chem* 2007; 8: 73-97.
- Paulus J, Rozet L. Le Procès de la Thalidomide. *L'Air du temps*. 1963.
- Stephens T, Brynner R. *Dark Remedy*. Basic Books. 2001.
- Medus L, Swain G. *No Hands To Hold and No Legs To Dance On*. Accent Press Ltd. 2013.
- Keller H, Kunz W, Muckter H. N-phtalyl-glutaminsäure-imid. Experimentelle untersuchungen an einem neuen synthetischen Produkt mit sedativen Eigenschaften. *Arzneimittelforschung*. 1956; 6:426-30.
- Osterloh G. Zur Wirkung von N-Phtalyl-glutaminsäure-imid auf andere Pharmaka. *Arzneimittelforschung* 1959; 9:745-7.
- Kuhn W, Van Maanen E. Central nervous system effects of thalidomide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1961; 134:60-8.
- Somers G. F. Pharmacological properties of thalidomide. *Brit J Pharmacol*. 1960; 15:111-116.
- Fincato M. Effetto potenziante della imide dell'ac. N-ftalil-gluammico (FGI) sul sonno da barbiturici. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1957; 33:872-4.
- Burley D, Dennison T, Harrison W. Clinical experience with a new sedative drug. *Practitioner* 1959; 183:57-61.
- Esser H, Heinzler F. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Sedativum und Hypnotikum. *Ther Gegenw* 1956; 10:374-6.
- Jung H. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Sedativum. *Arzneimittelforschung*. 1956; 6:430-2.
- Lasagna L. Thalidomide-a new nonbarbiturate sleep-inducing drug. *J Chron Dis* 1960; 11:627-631.
- Lester D. A new method for the determination of the effectiveness of sleep-inducing agents in humans. *Compr Psychiatry*. 1960; 1:301-7.
- Neuhaus G, Ibe K. Klinische beobachtungen über einen Suicidversuch mit 144 tabletten Contergan-forte (N-Phtalyl-glutaminsäureimid). *Med Klin* 1960; 55:544-5.
- Harris S, Allgood J. Analgesia enhancing effect of thalidomide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1960; 103:580-1.
- Patch IC, Hare EH. Thalidomide: clinical trial of a new hypnotic drug. *J Clin Exp Psychopathol* 1959; 20:243-6.
- Stark G. Klinische Erfahrungen mit den Sedativum K17 in der Lungenheilstätte und der allgemeinen Praxis. *Praxis* 1956; 45:966-8.
- Fullerton P, Kremer M. Neuropathy after intake of thalidomide (distaval). *Br Med J*. 1961; 2:855-8.
- Romaguera Bosch C. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética. *Treball de Fi de Grau*. Universitat de Barcelona. 2012 (<http://hdl.handle.net/2445/32366>).
- Weicker H, Hungerland H. Thalidomide embryopathy. I. Incidence inside and outside Germany. *Dtsch Med Wochenschr*. 1962; 87:992-8.
- Speirs AL. Drug-induced malformations in the fetus. *Lancet*. 1962; 1:303-5.
- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2:1358.
- Felisati D, Nodari R. Toxic and teratogenic effects of thalidomide on a rabbit fetus. *Schweiz Med Wochenschr*. 1963; 93:1559-62.
- Kelsey F. Problems raised for the FDA by the occurrence of thalidomide embryopathy in Germany, 1960-1961. *A.J.P.H.* 1965; 55:703-7.
- Therapontos C, Erskine L, Gardner E, Figg W, Vargesson N. Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *PNAS*. 2009; 106: 8573-8.
- Kim JH, Scialli A. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci* 2011; 122:1-6.
- Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. STEPS: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther*. 1999; 21:319-30.
- D'Amato R, Loughnan M, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Nati Acad Sci*. 1994; 91:4082-5.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565-71.
- Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003 25:342-395.
- Papaseita E, García-Algarb O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78:283-7.

## FARMACOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: NUEVOS FÁRMACOS Y DIANAS EMERGENTES

La obesidad constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Sus consecuencias negativas exceden a las producidas por el abuso del alcohol o el tabaco. La obesidad, considerada por la Asociación Médica Estadounidense como una enfermedad por sí misma desde junio del 2013, afecta profundamente a la morbilidad, mortalidad y los costes en salud, así como a la calidad de vida profesional y personal del individuo que la padece.

Las estrategias terapéuticas habituales incluyen la toma de medicamentos, junto con cambios alimentarios y un aumento en la actividad física. O bien el sometimiento a una cirugía bariátrica (distintos procedimientos que inducen a la pérdida de peso, al reducir el tamaño o la capacidad gástrica, limitando así drásticamente la ingesta de alimentos). La cirugía bariátrica ha demostrado eficacia en la inducción de la pérdida de peso sostenida y mejoras en la presión arterial, control de la glucemia y el perfil lipídico. Sin embargo, todavía tiene serios riesgos de complicaciones quirúrgicas y metabólicas, además del elevado gasto económico que supone. Por todo ello, el uso de medicamentos contra la obesidad como adyuvantes en la terapia de la obesidad es vital.

Los fármacos pueden ser muy eficaces en la inducción de la pérdida de peso, pero este éxito viene acompañado por un gran fracaso en lo que a seguridad respecta, ya que se han descrito multitud de efectos adversos para estos medicamentos. Entre ellos podemos encontrar la hipertensión pulmonar, valvulopatías, adicción, muerte súbita, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, depresión e ideas suicidas...

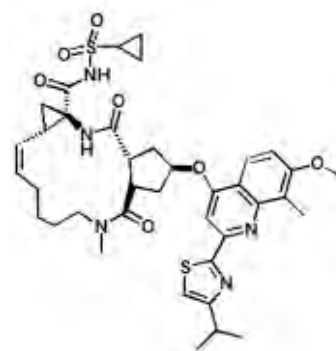
Así, hasta ahora únicamente son 3 los fármacos que han sido aceptados por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) como tratamiento adyuvante para el control de peso crónico: orlistat (Alli, GlaxoSmithKline; Xenical, Roche), aprobado en 1999; lorcaserina (Belviq, Arena Pharmaceuticals), que fue aprobado en 2012; y fentermina/topiramato (Qsymia, Vivus), también aprobado en 2012. Y de estos tres, sólo orlistat ha sido también aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). Tanto lorca-

serina como fentermina/topiramato fueron rechazados por la EMA debido a que opinaban que los beneficios proporcionados por estos fármacos no son mayores que los riesgos que suponen. Particularmente, por el potencial peligro de aparición de tumores y afectación de los sistemas nervioso central y cardiovascular. No obstante, y a pesar de sus limitaciones, representan los primeros nuevos medicamentos para el tratamiento de la obesidad aprobados en 13 años.

Actualmente se están abriendo otras líneas de investigación para el desarrollo de fármacos antiobesidad. Estas consisten en la regulación de la homeostasia de la energía y el metabolismo. Especial importancia están cobrando las estrategias dirigidas a la disminución de tejido adiposo blanco (encargado de almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos) y aumento de tejido adiposo pardo (encargado de disipar el exceso de energía en forma de calor). Una forma de favorecer la funcionalidad del tejido adiposo pardo es a través de la señalización del cGMP, por lo que esta vía se está convirtiendo en una posible estrategia para el tratamiento de esta enfermedad.

Carmen Pérez de Nanclares  
Instituto Teófilo Hernando

## CURANDO LA HEPATITIS C



Los pacientes crónicos de hepatitis C han recibido recientemente una muy buena noticia, pues la FDA ha aprobado OLYSIO (simeprevir, en la imagen), el primer inhibidor de la proteasa vírica NS3/4A que, administrado una vez al día y en combinación con interferón pegilado y ribavirina, puede curar la infección.

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



Se ha demostrado en tres ensayos clínicos fase III que el 80% de los pacientes que llevaron a cabo esta nueva terapia se curaron, es decir tuvieron una respuesta virológica sostenida, en la cual el virus de la hepatitis C (VHC) no es detectable en sangre (RNA VHC <25 IU/ml) de 12 a 24 semanas tras el final del tratamiento.

OLYSIO sólo está indicado en pacientes adultos con genotipo 1 y con enfermedad hepática compensada. Pese a esta restricción, su aparición supone un gran avance.

Este fármaco ha sido desarrollado por Janssen, farmacéutica del grupo americano Johnson and Johnson implicada en la cura real de la infección: de manera ejemplar, está comercializando el fármaco de forma más asequible, en comparación con la competencia, y está desarrollando programas de apoyo y asistencia al paciente crónico de hepatitis C.

Ana José Moreno Ortega  
Instituto Teófilo Hernando

#### MALARIA VS. KDU691, ¿CUÁL SERÁ EL VENCEDOR?

La malaria es una enfermedad infecciosa que mató en 2012 a cerca de 629000 personas y produjo 207 millones de nuevos casos, según datos de la OMS. Está causada por parásitos del género *Plasmodium* y es transmitida por las hembras de los mosquitos del género *Anopheles*. Aunque es prevenible y tratable, lamentablemente su erradicación a nivel mundial está lejana y el desarrollo de resistencias es una gran preocupación. Sin embargo, recientemente ha sido publicado un trabajo en la revista *Nature* informando del descubrimiento de un nuevo tipo de medicamentos antimaláricos con una prometedora actividad preventiva, terapéutica y bloqueadora de la transmisión frente a diferentes especies del parásito, incluidas aquellas que son resistentes a los tratamientos convencionales.

Los investigadores estudiaron, tanto in vitro como in vivo, una serie de compuestos definidos por un núcleo de imidazopirazina, observando una potente actividad de estos frente a diferentes especies de *Plasmodium* y distintas etapas de los parásitos. Por ejemplo, en los ratones, una dosis oral única de uno de los compuestos denominado KDU691 administrado en el momento de la infección con el parásito *P. berghei*, causante de la malaria en roedores, fue suficiente para proteger a los animales de lo que de otro modo les hubiera matado, demostrando así actividad contra los esporozoítos, que son la forma infecciosa del parásito.

En el curso normal de la enfermedad los esporozoítos penetran en el hígado, proliferan y salen al torrente sanguíneo como merozoítos, que son los causantes de la enfermedad sintomática. En algunos casos, principalmente en *P. vivax*, los hipnozoítos (fase latente a nivel hepático) pueden permanecer inactivos en el hígado y proporcionar un depósito para la recaída. Las imágenes de los ratones infectados demostraron que una dosis única de KDU691, administrada después del establecimiento de la enfermedad, había eliminado los parásitos del hígado. Mediante experimentos in vitro, se demostró la actividad contra la fase hepática de otras especies del parásito, incluyendo *P. falciparum*, *P. yoelii* y los hipnozoítos de *P. vivax* y *P. cynomolgi*, este causante de una infección en los macacos.

Los merozoítos en el hospedador vertebrado pueden diferenciarse sexualmente en gametocitos, los cuales se transfieren al mosquito cuando este se alimenta nuevamente de sangre. Los gametocitos son resistentes a la mayoría de los antimaláricos, salvo excepciones como, por ejemplo, la dihidroartemisinina (DHA). En experimentos in vitro observaron que el KDU691 fue significativamente más activo contra los gametocitos que la DHA, y en un ensayo de alimentación de mosquitos, el KDU691 inhibió completamente la transmisión parasitaria a una concentración de 1  $\mu$ M.

La observación microscópica de los merozoítos tratados con las imidazopirazinas mostró claras alteraciones de la membrana durante el desarrollo de las células hijas, lo que indica que los compuestos deterioran su biogénesis. Un enfoque genético de la investigación, en el que se generaron los parásitos resistentes a las imidazopirazinas y determinaron las diferencias genómicas respecto a la cepa parental, reveló a la fosfatidilinositol 4-OH cinasa PI(4)K como la diana molecular de los compuestos. El modelado in silico indicó que estas moléculas se unen al bolsillo de unión a ATP de la PI(4)K y además, en los experimentos bioquímicos, mostraron una inhibición competitiva de la PI(4)K dependiente de la concentración. Sin embargo, el tratamiento con las imidazopirazinas no condujo a una disminución en los niveles de fosforilación del PI(4), el sustrato de PI(4)K, pero sí que produjo una redistribución del PI(4) fosforilado dentro del parásito.

Estos resultados validan la PI(4)K de *Plasmodium* spp. como una diana potencial para los antimaláricos de nueva generación, con potencial para prevenir, curar y bloquear la transmisión de la enfermedad, claves para la eliminación de la malaria a nivel mundial.

Juan Alberto Arranz  
Instituto Teófilo Hernando

## TODAVÍA HAY MARGEN DE MEJORA EN EL ÁREA DE LAS ALTERACIONES 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 amitriptilina (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 hipocampal 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. La 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. El 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 re-

gulación podría estar la clave de una farmacoterapia más eficaz.

Elisa Navarro  
Instituto Teófilo Hernando

## LAS MITOCONDRIAS SE ENCUENTRAN ALTERADAS EN LAS ZONAS DONDE APARECEN LAS PLACAS AMILOIDES EN UN MODELO DE ALZHEIMER MURINO

Una de las hipótesis que toma fuerza en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA), es la de la disfunción mitocondrial, la cual daría lugar también a distintas demencias seniles relacionadas con el envejecimiento. Las mitocondrias son la mayor fuente de producción de especies reactivas de oxígeno, cuya superproducción lleva a alteración proteica, lipídica y de ácidos nucleicos lo cual podría contribuir a la patogénesis de la neurodegeneración. Además, cada vez queda más patente que los acúmulos del péptido A $\beta$ , los cuales se agregarían dando lugar a placas seniles (figura histopatológica más importante de la EA) podrían contribuir a la alteración mitocondrial, pese a que todo lo experimentado hasta el momento había sido en estudios *in vitro*. Sin embargo, en este estudio se plantearon analizar la cantidad y morfología de mitocondrias *in vivo*, en el modelo de EA de ratón APP<sup>swe</sup>:PSEN1<sup>dE9</sup>.

Mediante el uso de infección con distintos lentivirus los autores observaron que los transgénicos de cuatro meses de edad ya presentaban aumento de placas de A $\beta$ , que continuaban aumentando con la edad. Así mismo observaron que ratones de 7-10 meses presentaban un menor número de mitocondrias en áreas adyacentes a las placas de A $\beta$ . Sin embargo, a pesar de la alteración en número, la morfología mitocondrial se veía levemente alterada en estos ratones, ya que sólo algunas mitocondrias pegadas a las placas presentaban fragmentación mitocondrial. Concordando con estos resultados, al analizar mediante microscopía de multi-fotón distintos fluoróforos (JC-1, MTR, o TMRE) el potencial de membrana mitocondrial, lo cual se utiliza como medida indirecta de la función mitocondrial, no se observaron diferencias entre los transgénicos o los ratones controles. Con todo ello parece que los agregados solubles de A $\beta$  no dan lugar a alteraciones en función ni en morfología mitocondrial. Únicamente se observaron alteraciones funcionales en las mitocondrias que mediante fluorescencia presentaron alteraciones morfológicas, es decir, las colindantes con las placas de A $\beta$ .

Por lo tanto, los autores muestran por primera vez la relación entre alteraciones mitocondriales y placas de A $\beta$  *in vivo* y además, ponen a punto diversas técnicas de fluorescencia ampliamente utilizadas *in vitro* en modelos *in vivo*.

Izaskun Buendía  
Instituto Teófilo Hernando

## MEKINIST® Y TAFINLAR®: NUEVA ESPERANZA EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA

La investigación dirigida al descubrimiento de nuevos fármacos antitumorales constituye uno de los pilares fundamentales en la innovación terapéutica actual. Recientemente, GlaxoSmithKline ha anunciado la aprobación por parte de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) de un innovador tratamiento dirigido a combatir melanomas inoperables o metastásicos vinculados a la mutación V660E o V600K.

Tafinlar® (dabrafenib) y Mekinist® (trametinib) administrados de forma conjunta han demostrado una mejora en la respuesta de los pacientes durante ensayos clínicos Fase I/II, lo que ha permitido su entrada en el sistema de aprobación acelerada vigente en la FDA. Se trata de dos inhibidores enzimáticos cuyas dianas son potentes reguladores del crecimiento celular tales como B-Raf y MEK 1/2 respectivamente, de forma que la acción conjunta de ambos interfiere en los mecanismos proliferativos de las células tumorales.

Se ha llevado a cabo un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado en el que se han evaluado a 202 pacientes que sufrían melanomas inoperables o metastásicos positivos en las mutaciones V600E o V600K. La dosis administrada de Mekinist® y Tafinlar® es de 150/2 mg respectivamente, observándose cómo un 76 % de los pacientes presentan un aumento considerable en la tasa de respuesta al fármaco, frente a un 54 % de aquellos tratados únicamente con dabrafenib. Asimismo, la duración media de la respuesta en los pacientes con el tratamiento combinatorio era de 10,5 meses, mientras que aquellos tratados con un único fármaco presentaban una media de 5,6 meses. Paralelamente, el estudio realizado por un comité radiológico independiente mostró un incremento del 57 % en la tasa de respuesta al medicamento de aquellos pacientes con tratamiento conjunto.

Ahora bien, al igual que la totalidad de fármacos anticancerígenos, producen graves efectos secundarios siendo los más frecuentes la aparición de nuevos melanomas (9 %), crecimiento de tumores no vinculados a la mutación BRAF, así como frecuentes fiebres altas, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, diarreas y dolores abdominales.

La aprobación de estos fármacos ratifica la actual tendencia en la industria farmacéutica de frenar diversas patologías abordando su tratamiento desde varias dianas terapéuticas simultáneamente, de forma que podamos mejorar los efectos de un único fármaco. Por tanto, la aplicación clínica de este tipo de tratamientos fomenta el desarrollo de investigación básica centrada en el principio de la terapia combinatoria describiendo

do un recorrido que más tarde pueda dar lugar a una aplicación terapéutica novedosa.

Ana Isabel Casas Guijarro  
Instituto Teófilo Hernando

## ALZHEIMER: DESDE EL $\beta$ -AMILOIDE HACIA TAU

Las dos principales características histopatológicas de la enfermedad de Alzheimer son los depósitos de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y los ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau hiperfosforilada. En un primer abordaje de la enfermedad, los investigadores centraron sus esfuerzos en restaurar la homeostasia de  $A\beta$ . Sin embargo, más de 100 fármacos ya han fracasado a la hora de demostrar su eficacia en ensayos clínicos. Entre las estrategias utilizadas se encuentra el reducir la formación de  $A\beta$ , actuando sobre las  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas. Ejemplos de compuestos que actúan a este nivel son el tarenflurbil, semagacestat o MK-8931. Todos ellos conseguían disminuir los niveles de  $A\beta$  pero esto no se acompañaba de una mejoría clínica. La primera vacuna frente a  $A\beta$  fue AN1792. Posteriormente se introdujeron los anticuerpos monoclonales como bapineuzumab o solanezumab. Todos ellos reducen la carga de  $A\beta$ , e incluso de la proteína tau hiperfosforilada, pero en los ensayos clínicos no se encuentra mejora en la función cognitiva. A pesar de los resultados negativos obtenidos hasta el momento, cuatro nuevos anticuerpos monoclonales (gantenerumab, crenezumab, ponezumab y GSK933776A) y 6 vacunas para  $A\beta$  se están evaluando actualmente en ensayos clínicos. Agentes antiagregantes y quelantes de metales como el tramiprosato, PBT2 o scylloinositol, tampoco han sido eficaces.

Dado que los esfuerzos dirigidos a combatir  $A\beta$  han sido infructuosos hasta la fecha, es necesario abordar una diana diferente. Los expertos Dr. Giacobini y Dr. Gold de la Universidad de Ginebra, en su reciente revisión bibliográfica en Nature Reviews Neurology, defienden que los resultados obtenidos hasta ahora con  $A\beta$  no son un fracaso sino una oportunidad para aprender de los errores y obtener buenas ideas para dirigir los esfuerzos contra otra diana: la proteína tau, la otra lesión característica en la enfermedad de Alzheimer.

Estudios neuropatológicos demuestran que la carga de ovillos neurofibrilares se correlaciona mejor con el déficit cognitivo de los pacientes que la carga de  $A\beta$ . La función fisiológica de la proteína tau es la estabilización de microtúbulos. No obstante, ante un desequilibrio entre quinasas y fosfatasa, se hiperfosforila y agrega, dando lugar a los ovillos neurofibrilares insolubles y sinaptotóxicos. Hasta el momento, estudios

preclínicos investigando inmunización pasiva o activa han sido un éxito en modelos animales y sin serios efectos adversos. Sólo AADvac-1 está siendo evaluado actualmente en un ensayo clínico fase I. El compuesto azul de metileno, un agente antiagregante de tau, tuvo un efecto positivo en ensayos clínicos fase II y actualmente está siendo evaluado en fase III. Sin embargo, otros compuestos como davenetida, cloruro de litio o valproato sódico (antiagregante e inhibidores de quinasas, respectivamente) fracasaron en ensayos clínicos fase III.

A pesar de la extensa investigación básica y clínica y dos décadas de ensayos clínicos infructuosos, aún no disponemos de una terapia contra el Alzheimer. La hipótesis de A $\beta$  parece insuficiente, y las terapias anti tau nos abren nuevas expectativas.

Rocío Lajarín Cuesta  
Instituto Teófilo Hernando

#### P11: UNA POSIBLE DIANA TERAPÉUTICA CONTRA LA DEPRESIÓN

Recientemente se ha publicado una revisión sobre la posible implicación de la proteína p11 en la amplificación y la regulación de las señales serotoninérgicas (Svenningsson *et al.* *p11 and its role in depression and therapeutic responses to antidepressants*. *Nat Rev Neurosci* **14**: 673-680, 2013). Además, se ha descrito que esta proteína podría regular los comportamientos depresivos y/o la respuesta a los fármacos antidepressivos. Por tanto, p11 podría tener un papel relevante en el desarrollo de nuevas terapias contra la depresión.

La depresión mayor tiene una elevada prevalencia, 20-25 % en las mujeres y un 7-12 % en los hombres. A pesar de los esfuerzos realizados en la búsqueda de un tratamiento ideal, los beneficios terapéuticos aún siguen siendo limitados. Por tanto la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas es esencial para mejorar la efectividad de los tratamientos actuales y evitar los efectos adversos que suelen acontecer tras el tratamiento con este tipo de fármacos.

La proteína p11 (también llamada S100A11) podría ser una novedosa alternativa terapéutica para el tratamiento de la depresión. p11 se expresa en diferentes tipos neuronales (GABAérgicos, colinérgicos, monoaminérgicos, glutamatérgicos) en regiones del cerebro implicadas en la patofisiología de la depresión (núcleo accumbens, córtex cerebral e hipocampo). p11 es un heterotetrámero que forma complejos con la proteína anexina A2, la cual requiere Ca<sup>+2</sup> para unirse eficientemente a la membrana de la célula. El complejo p11-anexina A2 se puede unir a otros factores, como SMARCA3 (de remodelado de la cromatina, que tiene

un dominio de unión al ADN. Las interacciones de estas proteínas con p11 permiten que dicha proteína medie acciones antidepressivas tanto en el núcleo como en la membrana plasmática de las células en las que se expresa (Figura 1).

Cabe destacar la interacción que p11 realiza con diferentes tipos de receptores de serotonina (5-HT<sub>1B</sub>R, 5-HT<sub>1D</sub>R y 5-HT<sub>4</sub>R). Aunque los mecanismos implicados aún no se han determinado, parece ser que p11 promueve la expresión y aumenta el número de receptores de serotonina (5-HTRs) en la superficie celular de las neuronas y participa en un mecanismo de amplificación de la señal de 5-HTRs (Figura 1).

Los experimentos realizados con esta proteína muestran que los antidepressivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRI) aumentan los niveles de serotonina y en consecuencia también se incrementan los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de los receptores tirosina quinasa (TRKB), con el consiguiente aumento de la proteína p11 que estimula la neurogénesis en el hipocampo e induce una mejoría en el comportamiento depresivo (Figura 1). Por otro lado, los SSRI pueden incrementar los niveles de ciertas citoquinas que también parecen aumentar los niveles de la proteína p11 en el córtex prefrontal e hipocampo, lo cual ocasiona una mejora en la respuesta antidepressiva (Figura 1). Esta última observación se sustenta por la pérdida de eficacia de los fármacos SSRI cuando se coadministran con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tanto en roedores como en humanos. Además, otros experimentos en ratones han mostrado un aumento de la proteína p11 ante una respuesta de estrés o exposición a glucocorticoides. Luego es posible que BDNF, los glucocorticoides y las citoquinas jueguen un papel mediador en los síntomas de la depresión, aunque este último punto aún requiere estudios posteriores confirmatorios.

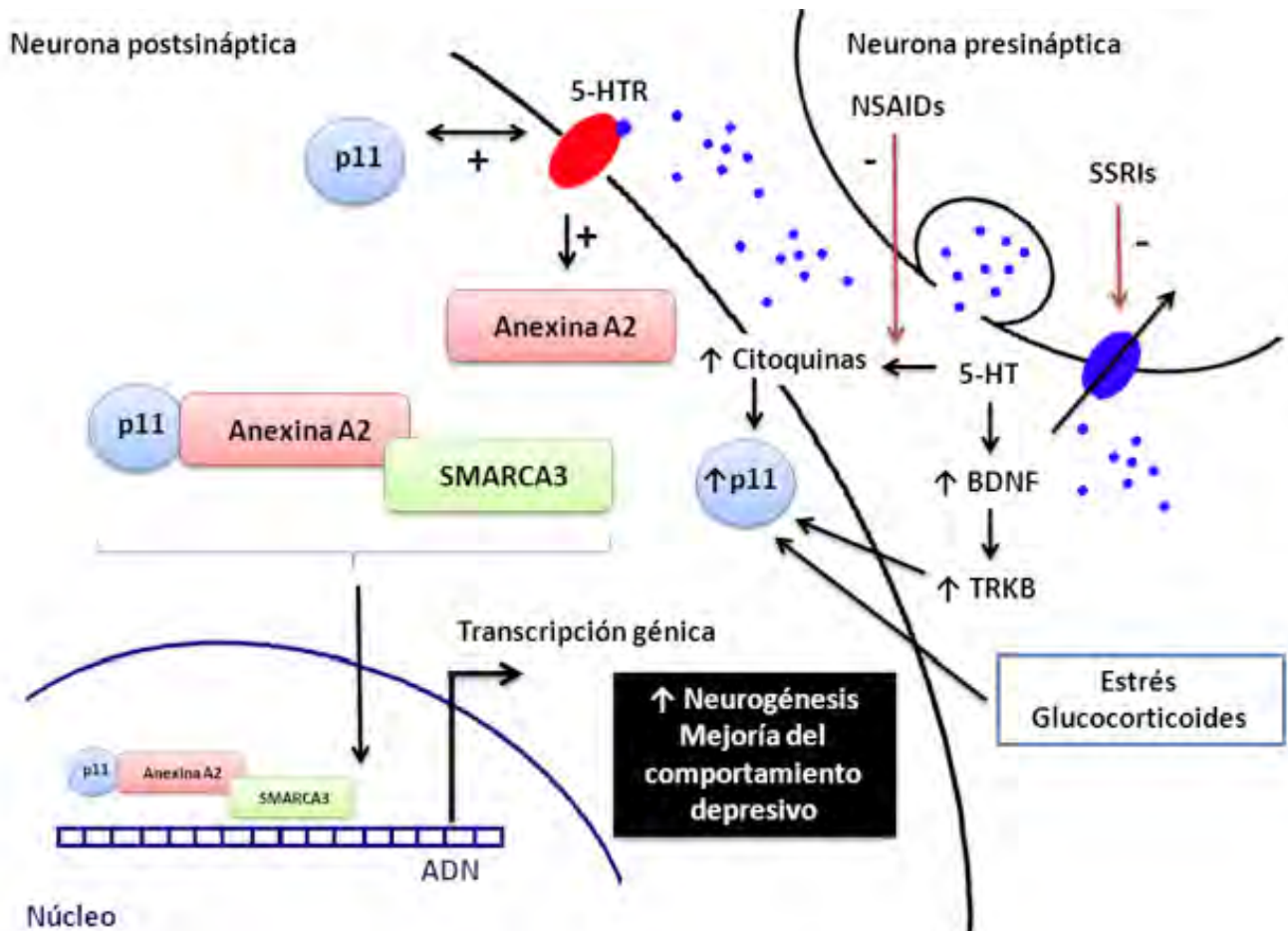
Otros estudios en ratones han mostrado que p11 tiene un papel crucial en la regulación de los comportamientos depresivos y en la respuesta a los fármacos SSRI y tricíclicos. Por ejemplo, se ha observado un comportamiento depresivo y una menor respuesta a los fármacos antidepressivos en ratones que no expresan dicha proteína (*knockout*). Además, la inhibición de la expresión de p11 sólo en el núcleo accumbens por ARN interferente mediante un vector vírico fue suficiente para observar características depresivas en los roedores estudiados (Alexander *et al.* *Reversal of depressed behaviors in mice by p11 gene therapy in the nucleus accumbens*. *Sci Transl Med* **2**:54ra76, 2010). Asimismo, la sobreexpresión de p11 en interneuronas colinérgicas del núcleo accumbens, también mediante un vector vírico, ocasionó que se revertieran los comportamientos depresivos de los ratones *knockout* para esta proteína (Warner-Schmidt *et al.* *Cholinergic interneurons in the nucleus*

*accumbens regulate depression-like behavior. Proc Natl Acad Sci USA 109: 11360-11365, 2012).* Esto puede sugerir que el núcleo accumbens es crítico en la regulación del comportamiento depresivo.

Se necesitan más estudios para evaluar si p11 podría ser un buen candidato como marcador biológico de la depresión y/o de la respuesta a los tratamientos antidepresivos. Estos marcadores podrían ser polimorfismos genéticos en el gen *p11*, aunque en este sentido los estudios realizados hasta ahora no han tenido éxito.

Además, estudios del mecanismo de acción de p11 y las proteínas con las que interacciona pueden ser interesantes en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para tratar la depresión.

Rocío Prieto Pérez  
Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital de la Princesa  
Instituto Teófilo Hernando



**Figura 1:** En esta figura podemos observar las proteínas y factores que interaccionan con p11 e intervienen en su regulación. Así como, la ruta mediante la cual p11 podría mediar respuestas antidepresivas.

Abreviaturas: +: estimulación; -: inhibición; 5-HT: serotonina; 5-HTR: receptor de la serotonina; SSRIs: antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina; NSAIDs: fármacos antiinflamatorios no esteroideos; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; TRKB: receptor de tirosina quinasa; SMARCA3: factor de remodelado de la cromatina.

### *“Luces y sombras de la Investigación Clínica”*

El doctor Rafael Dal-Re nos envía este libro con el ruego de que hagamos una reseña sobre el mismo. Está editado por él y los doctores Xavier Carné y Diego Gracia (Madrid: Triacastela; Fundació Victor Grifóls i Lucas, 2013; 592 páginas). Entresaco algunos párrafos de la Introducción de los 3 editores, que bastan por sí mismos para animar a la lectura y estudio de este oportuno y necesario texto.

<< La investigación clínica es una disciplina de reciente creación. Se puede argumentar que, tal y como la concebimos hoy, surgió después de concluida la Segunda Guerra Mundial. El desarrollo de su metodología ha crecido de la mano, en muchos aspectos, del desarrollo de nuevos medicamentos. Su evolución se ha dirigido hacia formas cada vez más sofisticadas y complejas en el diseño y la realización de los estudios, los ensayos clínicos. Estos han influido decisivamente en cómo se llevan a cabo actualmente los estudios de evaluación clínica en disciplinas tan dispares como la nutrición, la psicoterapia o la radioterapia.>>

<< La investigación clínica es una disciplina en la que hay que defender los derechos de los participantes y asegurar el correcto análisis y comunicación de los resultados obtenidos. En el caso de los medicamentos, cuando el informe final del ensayo acaba en poder de las agencias de regulación o, tras su publicación, en manos del profesional sanitario, es entonces cuando adquiere su verdadero valor: la eventual comercialización y prescripción del medicamento.>>

<< El propio título del libro orienta al lector acerca de que en sus páginas encontrará no solo lo referente a lo mucho que de positivo (las luces) tiene la investigación clínica, cómo se realiza, qué problemas encuentra y qué soluciones se plantean, sino también algunos aspectos negativos que la comunidad científica ha sido, hasta la fecha, incapaz de impedir que se produzcan. El lector podrá encontrar desde reflexiones muy personales

realizadas desde la perspectiva de los tres agentes clave de todo ensayo clínico (paciente, investigador y Comité de Ética de la Investigación), hasta planteamientos innovadores referentes a temas tales como el diseño de los ensayos, cómo se puede reducir su complejidad, cómo se debe analizar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos o los resultados comunicados por los propios participantes.>>

<< En el apartado de sombras, hemos querido agrupar en tres capítulos unos temas relevantes de los que no hemos encontrado equivalente en libro editado en español alguno. Son temas que cada vez abordan con más frecuencia las revistas médicas y científicas de primer orden, y que muestran aspectos que generan preocupación e incluso vergüenza a cualquier investigador clínico.>>

Dpto. de Farmacología y Terapéutica  
Facultad de Medicina-UAM  
Avda. Arzobispo Morcillo s/n  
C.P. 28029 Madrid  
Tel: 91 497 53 97

Camilo José Cela Truckot (Iria flavia, Padrón, La Coruña 1916 – Madrid 2002), Premio Nobel de Literatura en 1989 y Premio Cervantes en 1995, es el autor de esta novela ambientada en un sanatorio antituberculoso y publicada en 1943, un año antes del descubrimiento de la estreptomycin, fármaco inicial y fundamental para combatir esta enfermedad infecciosa de la que se conocía el agente infeccioso, el bacilo de Koch, desde marzo de 1882.

Esta novela forma parte del género literario conocido como tremendismo, que el autor inicia con su conocida obra *La familia de Pascual Duarte*. El dramatismo reflejado por Cela supuso un impactante choque para los lectores y el público en general de la época, que consideraban la enfermedad tuberculosa y el fenotipo del paciente tísico como ideales de belleza; como muestra, durante el siglo XIX abundan las obras literarias que representan a la Tuberculosis con un halo de romanticismo, tendencia que desapareció con el paso del tiempo.

Pabellón de Reposo describe la penosa situación de un grupo de ocho enfermos tuberculosos, que observan impasibles, a través de grandes ventanales y tumbados en chaise-long, como pasan unos años de sus vidas (que pueden ser los últimos para algunos de ellos). Permanecen internados en un sanatorio de la serranía donde se respira aire puro, con la única esperanza de abandonar dicho enclave sin rastro de enfermedad para regresar a la anhelada urbe.

El autor estuvo ingresado en dos ocasiones, en 1931 y 1942, en un sanatorio por padecer tuberculosis, enfermedad con alta mortalidad en aquella época, cuyo único tratamiento consistía en respirar aire fresco en instituciones ubicadas en sierras o montes con ambiente seco y soleado y nutrirse adecuadamente con abundante aporte de proteínas; en algunas ocasiones, para mitigar algunas complicaciones como las hemoptisis masivas, se practicaban neumotórax para colapsar las cavernas tuberculosas. Su experiencia personal, en aquellos meses de inactividad proclives a la reflexión, le sirvió como inspiración para escribir esta obra, que vio la luz por primera vez en un fascículo del diario nacional *El Español*.

En Pabellón de reposo, el autor describe, profusamente y con un lenguaje rico en adjetivos, los sentimientos de los personajes, sus ganas de vivir, el miedo a la soledad convertida en su única amiga y confidente, su esperanzada ilusión por volver al mundo del que formaban parte y a la rutina que antes despreciaban, a las parejas que sustituyeron por amantes, a la añoranza de aquellos rincones que quizás nunca volverán a contemplar. Recurre constantemente a las palabras escritas, plasmadas en cartas, diarios y cuartillas,

donde surge el desahogo sin pudor ni censura. Los temores fundamentales, las hemoptisis y la muerte están siempre presentes: “La carretilla marchaba por el sendero, entre los pinos, en el que se reflejaba la luna, impasible y fría como la imagen misma de la muerte”.

La novela transcurre entre los meses de Julio y Noviembre, y el paso del tiempo sólo es perceptible por el cambio en el follaje de los árboles y la migración del ganado. Dentro del sanatorio, las horas pasan sin tregua, el tiempo no se detiene y la monotonía y el tedio reinan, las actividades de los personajes son monótonas; sin embargo, su ánimo se halla cada vez más decaído y su estado de salud es más comprometido.

La crudeza de la exposición de la realidad y del sufrimiento de los enfermos de tuberculosis, hizo que los responsables de los sanatorios prohibieran la lectura de los fascículos que se iban publicando. Cela lo constata y hace dos incisos para hacer constar dos cartas enviadas por un amigo suyo y por un médico tisiólogo, donde le piden interrumpir la obra para evitar que los pacientes, internados en pabellones similares, se sientan identificados con los personajes literarios, y así impedir que el pánico, el desasosiego y la desmoralización se generalicen entre los enfermos.

En la obra se fustiga la despersonalización que sufre la medicina, ya presente en 1943 y que no ha desaparecido en 2013. Los personajes son simples números bordados en rojo en los pijamas, o aludidos por remoquetes o lemas satíricos escritos en la puerta de las habitaciones, como “la soñadora y romántica del 37”, “mi amigo el 52” o “el pobre joven marino del 73”; no tienen nombres ni apellidos y eso persiste hoy, cuando nos referimos a los pacientes por el tipo de patología que padecen, “el del cáncer de pulmón”, “el de la neumonía” o por el número de habitación en la que están hospitalizados. Debemos reflexionar sobre esto para evitar, en la medida de nuestras fuerzas, deshumanizar la medicina, pues no tratamos enfermedades sino enfermos, personas que sienten y padecen, sufren cuando les anunciamos malas noticias, y dibujan una sonrisa en su cara, o aprietan tus manos con fuerza, cuando les anunciamos que vuelven a casa o que están curándose.

Aunque estamos inmersos en una medicina masificada y tecnificada, es prioritario cultivar nuestra faceta humanística. El enfermo requiere calor humano y, desde el respeto mutuo, es básico cuidar el trato y la comunicación: una fluida relación entre ambos es una contribución impagable al acto de curar.

Layla Diab Cáceres  
Residente de Neumología  
Hospital Universitario de La Princesa

Recogemos en esta sección, una selección de las novedades editoriales.



## 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](mailto: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](mailto:socesfar@socesfar.com))



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

### **Queridos socios,**

Al igual que el año pasado en Murcia, este año también contamos con el apoyo inestimable del comité organizador del 35 congreso de la Sociedad Española de Farmacología, que se celebrará en Madrid entre los días 24 y 26 de Septiembre de 2014. Desde la Comisión de Jóvenes Investigadores, presentamos una propuesta ambiciosa que esperamos pueda materializarse gracias a diferentes fuentes de financiación.

En primer lugar, y dado el éxito obtenido en Murcia el año 2013, este año ofrecemos la segunda edición del seminario de orientación al joven doctor. Para nosotros el asesoramiento y la orientación laboral de los más jóvenes investigadores de la SEF es nuestro objetivo más importante y por el que trabajamos más intensamente. Así, el II Seminario de **“Orientación a la carrera académica y otras alternativas del joven doctor”** contará esta vez con cuatro ponentes con perfiles ligeramente distintos a los presentados el pasado año. En esta edición contaremos con un periodista científico especializado en divulgación que hablará de las peculiaridades de esta opción laboral; con un especialista en consultoría que nos explicará qué características de un doctor buscan las empresas; una investigadora en la industria que nos hablará de la importancia de las colaboraciones público-privadas; y cómo no, un perfil que ofrecerá la visión de la carrera en el sector público Universitario.

La segunda iniciativa que planteamos para este año 2014, tiene que ver con otro de nuestros objetivos: dar más visibilidad a los jóvenes investigadores en farmacología y aumentar su participación en la SEF. Con este fin, hemos propuesto una sesión científica donde algunos de nuestros jóvenes doctores, investigadores en el extranjero, vendrán hasta Madrid para

hablarnos, no sólo de sus avances y trayectorias investigadoras, sino también de las posibilidades que otros países como Reino Unido, Alemania, Portugal o Estados Unidos ofrecen a los jóvenes investigadores. Hemos titulado esta sesión **“Jóvenes farmacólogos por el mundo”**. Durante la misma podremos apreciar la calidad de la ciencia que nuestros investigadores prestan a otros países, y aprenderemos acerca de las agrupaciones internacionales formadas por científicos españoles en el extranjero tales como la Sociedad de Científicos Españoles en Reino Unido (SRUK/CERU) o en la República Federal de Alemania (CERFA). Por último, tendremos unos minutos para debatir sobre las oportunidades para los jóvenes doctores en el extranjero.

Otra iniciativa que esperamos el tiempo y el presupuesto nos permita llevar a cabo, es un **“Taller de escritura de artículos científicos”**. Con este taller pretendemos mejorar las habilidades de los investigadores pre-doctorales a la hora de escribir artículos científicos. Planteamos dos charlas dirigidas a jóvenes investigadores con diferentes niveles de escritura científica. Científicos consolidados hablarán del lenguaje y la estructura de un artículo científico, nos darán consejos sobre cómo enfocar la escritura, pero también hablarán de las herramientas más novedosas para la redacción, gestión de base de datos y lectura de artículos.

Finalmente, estamos preparando una sorpresa en forma de **monólogo científico**, de la que poco podemos ahora desvelar. Tan sólo que pretendemos mostrar a todos los públicos, farmacólogos o no, cómo la ciencia y la farmacología se pueden dar a conocer de un modo sencillo, divertido, ameno, sorprendente e incluso excitante, todo sin perder el rigor científico.

Hasta entonces, si crees que puedes aportar alguna idea y tienes ganas de participar en estas actividades, no dudes en ponerte en contacto con nosotros a través del email [jovenessef@gmail.com](mailto:jovenessef@gmail.com), o a través de nuestros perfiles en las redes sociales (Facebook, Twitter y LinkedIn).

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](mailto:jovenessef@gmail.com)

## *...los Jóvenes Investigadores opinan*

### YO SOY DOCTOR INTERNACIONAL

Hace unas semanas con motivo de la resolución de las ayudas para estancias breves del Ministerio y en medio del revuelo que se respiraba en el laboratorio, me permití tomarme unos momentos para pensar que significaba para todos nosotros esta experiencia y como al menos en mi caso marcó un antes y un después.

El primer día que escuché en una defensa de tesis como uno de mis compañeros era nombrado "Doctor Internacional", he de reconocer que me quedé impresionada, ya habíamos escuchado lo de "Doctor Europeo" pero bueno, para los que hemos crecido bajo el intento de construcción de un espacio único de aprendizaje para toda Europa, el adjetivo europeo había perdido brillo. Pero lo de internacional era algo sin precedente. Sin saber muy bien qué implicaba esto de ser "Doctor Internacional" me embarqué en la búsqueda urgente de un lugar donde realizar mi estancia pre-doctoral, requisito indispensable para alcanzar tan distinguido mérito.

Así tras una búsqueda bibliográfica, unos cuantos mails, y una buena dosis de paciencia en lo que a documentación se refiere, aterricé en la ciudad sueca de Gotemburgo. En mi caso el pánico tardó en llegar, pero sin duda lo hizo, no fue mientras hacía las maletas y pensaba en frío de Suecia, o mientras intentaba descifrar los jeroglíficos con los nombres de las calles en sueco... mi miedo se arraigaba en la idea de que pronto mi supervisora sueca, que tan amablemente me había recibido, se daría cuenta de que no era la brillante investigadora que ellos

esperaban. Allí estaba yo con las cuatro cosas que había aprendido durante mis dos primeros años de beca y mi inglés "nivel medio", eso sí con un proyecto bastante ambicioso.

Sin embargo, conseguí adaptarme rápidamente y me di cuenta que esas cuatro cosas que yo había aprendido en mi laboratorio, no solo eran más de lo que pensaba, si no que me habían dado la capacidad de adquirir nuevos conocimientos, asimilar nuevas técnicas y sobre todo ver que hay distintas maneras de hacer ciencia.

Hoy puedo decir que soy Doctora Internacional, pero después de todo ya no me pregunto qué significa, sino que hay detrás de este calificativo. Me di cuenta de lo relativo que es todo. Descubrí que mi gran objetivo de ser "Doctor Internacional" no tenía significado alguno más allá de nuestras fronteras, que en el resto del mundo solo hay doctores a secas. Aunque por supuesto se trata de una experiencia muy personal que cada cual vive de una manera muy diferente, tras la charla con mis compañeros de laboratorio me quedo con un sentimiento común, todos necesitamos tomar perspectiva.

Miro hacia atrás y pienso que en mi caso la experiencia no fue lo que yo esperaba, desde luego fue mejor. Llegué a Suecia con el propósito de me que enseñaran nuevas técnicas, de poder completar los resultados de mi tesis y además de todo esto me encontré con que de repente y por primera vez me sentía investigadora. Y sobre todo me sentí un poco más libre, había sido capaz de trabajar en otro sitio, el mundo no se acababa en mi laboratorio.

Ahora que me encuentro al borde del post-doc, otra vez con ese miedo de ser descubierta, pienso en aquellos días y me sirve de impulso, si pude hacerlo una vez ahora que ya soy "Doctora Internacional" desde luego tengo que atreverme a dar un salto más fuerte.

Con todo esto me gustaría animaros a disfrutar de vuestras estancias pre-doctorales, a sacarles el máximo provecho y a no dejar que el miedo os paralice porque en el mundo de la ciencia solo hay sitio para los valientes.

#### **Ana Cárdeno**

Doctora en Farmacia, Investigadora en la Universidad de Sevilla. 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](mailto: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]

#### **Sevilla:**

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

#### **Valencia:**

Fermí Josep Montó  
[fermi.monto@uv.es]

# Diferentes propiedades farmacológicas de ketanserina y altanserina sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en cerebro humano postmortem: Interés en estudio de esquizofrenia

Meana JJ<sup>1,2</sup>, Miranda-Azpiazu P<sup>1,2</sup>, Muguruza C<sup>1,2</sup>, Díez-Alarcia R<sup>1,2</sup>, Callado LF<sup>1,2</sup>, González-Maeso J<sup>3,4</sup>

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La esquizofrenia es un trastorno mental grave de carácter crónico que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial (McGrath et al., 2008). Entre los trastornos psiquiátricos, la esquizofrenia es la que supone una mayor carga económica y un mayor grado de incapacidad. Se trata de una enfermedad compleja de origen multifactorial, en la que intervienen tanto factores genéticos como ambientales. A pesar del intenso estudio de esta enfermedad por parte de la comunidad científica durante el último siglo, la etiopatogenia de la esquizofrenia sigue siendo relativamente desconocida (Tandon et al., 2008).

En este sentido, numerosos hallazgos corroboran que el sistema serotoninérgico y, concretamente, los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> juegan un papel relevante en esta patología. Las principales evidencias que sustentan la implicación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en la esquizofrenia son dos; por un lado, las drogas alucinógenas, como el LSD, la psilocibina y la mescalina, activan de manera específica las vías de señalización mediadas por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> para ejercer sus efectos psicóticos (Vollenweider et al., 1998; González-Maeso et al., 2007), y por otro, los distintos fármacos antipsicóticos atípicos tienen en común una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> (Miyamoto et al., 2012). Por ello, se ha llevado a cabo una amplia investigación sobre las posibles alteraciones de

estos receptores en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, tanto *in vivo*, mediante estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), como *in vitro*, mediante técnicas de fijación de radioligandos en cerebro *postmortem*. A pesar de los numerosos estudios publicados, los resultados obtenidos mediante el uso de diferentes radioligandos y radiotrazadores para evaluar la densidad de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en el cerebro de pacientes con esquizofrenia son bastante discrepantes. Recientemente, una serie de experimentos de PET ha demostrado que la densidad de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> medida mediante [<sup>18</sup>F]altanserina, un radiotrazador con elevada selectividad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, está disminuida en la corteza frontal de pacientes con primer episodio de esquizofrenia libres de tratamiento antipsicótico (Rasmussen et al., 2010). Este resultado se encuentra en marcada contraposición con resultados obtenidos en estudios *in vitro* mediante el uso de radioligandos como [<sup>3</sup>H]LSD y [<sup>3</sup>H]ketanserina que demuestran un aumento de la densidad de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en la corteza prefrontal *postmortem* de sujetos con esquizofrenia libres de tratamiento antipsicótico en el momento del fallecimiento (Whitaker et al., 1981; Marazziti et al., 2003; González-Maeso et al., 2008; Muguruza et al., 2013).

Una posible explicación para estos resultados aparentemente discordantes podría ser la selectividad relativa de estos ligandos por las diversas conformaciones estructurales del

Meana JJ<sup>1,2</sup>, Miranda-Azpiazu P<sup>1,2</sup>, Muguruza C<sup>1,2</sup>, Díez-Alarcia R<sup>1,2</sup>, Callado LF<sup>1,2</sup>, González-Maeso J<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, Bizkaia; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM; <sup>3</sup>Departamentos de Psiquiatría, Neurología y <sup>4</sup>Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

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

receptor 5-HT<sub>2A</sub> así como por la activación de sus diferentes vías de señalización intracelular de una manera específica según el fármaco. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar esta hipótesis mediante el estudio de las propiedades farmacológicas (afinidad/selectividad funcional) de los ligandos ketanserina y altanserina sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en muestras *postmortem* de corteza prefrontal humana.

## MATERIALES, MÉTODOS Y RESULTADOS

### *Muestras de cerebro humano postmortem*

Para llevar a cabo el presente estudio se emplearon muestras de cerebro humano obtenidas en el transcurso de autopsias judiciales realizadas en el periodo comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 2004 a través de un Convenio suscrito con el Instituto Vasco de Medicina Legal. Las muestras cerebrales proceden de sujetos fallecidos, según determinación forense, por causas de naturaleza violenta y etiología accidental o natural. En todos los casos se realizó una búsqueda retrospectiva con el fin de comprobar la existencia de antecedentes médicos previos al fallecimiento de cada sujeto, excluyéndose aquellos sujetos con historia previa de alteraciones neurológicas o psiquiátricas. Tanto la recogida de las muestras como el rastreo de las historias clínicas se desarrollaron conforme a la legislación vigente en el momento de la actividad. Los cerebros fueron diseccionados durante la autopsia judicial, momento hasta el cual el cadáver permaneció a 4°C. De cada cerebro se obtuvo una muestra de corteza prefrontal (área 9 de Brodmann) de un peso de 3 g aproximadamente, que fue inmediatamente congelada y almacenada a -70°C hasta el momento del ensayo. Todos los experimentos se llevaron a cabo en preparaciones de membranas celulares de las muestras cerebrales obtenidas mediante el protocolo previamente descrito (González-Maeso et al., 2000).

### *Ensayos de fijación de [<sup>3</sup>H]ketanserina*

Con el fin de proporcionar información adicional con respecto a la afinidad del agonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>/2C ( $\pm$ )2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI) por diferentes estados conformacionales o de afinidad del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, se realizaron ensayos de competición del antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> [<sup>3</sup>H]ketanserina (2 nM) frente a concentraciones crecientes del agonista DOI ( $10^{-12}$ - $10^{-4}$  M) en presencia y ausencia de una mezcla desacoplante compuesta por Gpp(NH)p (100  $\mu$ M), EDTA (1 mM), y NaCl (140 mM) (Muguruza et al., 2013). Los análogos no hidrolizables del GTP, como el Gpp(NH)p, y el Na<sup>+</sup> se caracterizan por su capacidad para desacoplar las proteínas G heterotriméricas de sus respectivos receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), favoreciendo por tanto el estado inactivo del receptor y modificando así la afinidad de ligandos agonistas o agonistas inversos en curvas de competición con antagonistas. La curva de competición [<sup>3</sup>H]ketanserina-DOI se ajustó a un modelo de desplazamiento bifásico ( $\log K_{i-High} = -9,5 \pm 0,4$ ;  $\log K_{i-Low} = -6,8 \pm 0,1$ ; fracciónHigh =  $22 \pm 0,1\%$ , n=3) y, como era esperable para un ligando agonista, la presencia de Gpp(NH)p produjo la desaparición del sitio de alta afinidad del DOI, ajustándose la curva a un modelo monofásico ( $\log K_i = -6,9 \pm 0,04$ ). Además, la presencia de Gpp(NH)p redujo de manera significativa la fijación basal de [<sup>3</sup>H]ketanserina ( $-33 \pm 2\%$ ,  $p < 0,05$ ), lo que supone una modulación no esperable en el caso de un antagonista neutro, como clásicamente ha sido definido este fármaco (Quednow et al., 2012).

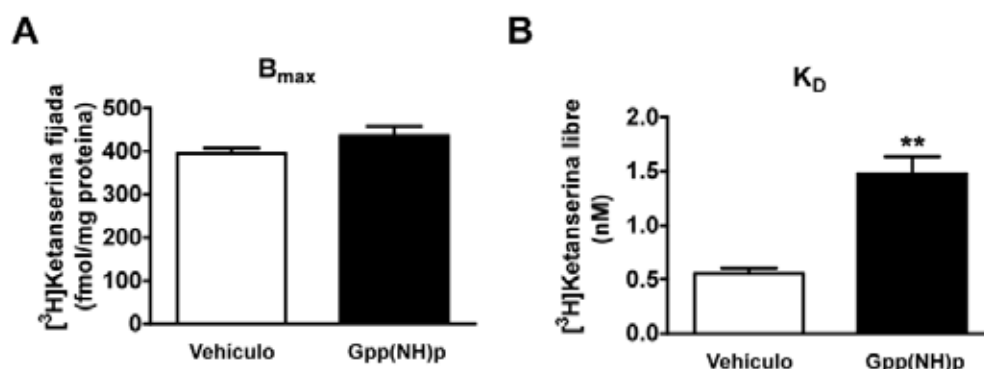
Para evaluar con más profundidad el efecto del Gpp(NH)p sobre la fijación de [<sup>3</sup>H]ketanserina a los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, se realizaron ensayos de saturación con concentraciones crecientes de [<sup>3</sup>H]ketanserina (0,03-10 nM, 10 concentraciones; ver González-Maeso et al., 2008) en presencia y ausencia de la mezcla desacoplante. En estos ensayos, la presencia de Gpp(NH)p produjo un

aumento estadísticamente significativo en la constante de afinidad de la [<sup>3</sup>H] ketanserina ( $K_D$ -Gpp(NH)p=1,48±0,16 nM vs  $K_D$ -vehículo=0,55±0,05 nM;  $p<0,001$ ;  $n=3$ ; Figura 1B) sin modificar la fijación máxima ( $B_{max}$ -Gpp(NH)p=437±22 fmol/mg proteína vs  $B_{max}$ -vehículo=395±13 fmol/mg proteína;  $p>0,05$ ;  $n=3$  Figura 1A).

Ensayos de estimulación de la fijación de [<sup>35</sup>S] GTPγS acoplados a inmunoprecipitación

La vía de señalización canónica o clásica del receptor 5-HT<sub>2A</sub> cuando es estimulado por un ligando agonista se da a través de la activación de proteínas Gα<sub>q/11</sub> (Mannoury la Cour et al., 2009). Sin embargo, recientemente se ha

descrito que, determinados agonistas del receptor 5HT<sub>2A</sub>, y concretamente aquellos capaces de producir efectos alucinógenos, como el LSD o el DOI, producen además la activación de proteínas Gα<sub>i/o</sub> a través de este receptor (González-Maeso et al., 2007). Por ello, con el objetivo de determinar la activación específica de las diferentes proteínas Gα a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub> por parte de los ligandos ketanserina y altanserina, se utilizó la técnica de estimulación de la fijación de [<sup>35</sup>S] GTPγS acoplada a inmunoprecipitación mediante el uso de anticuerpos específicos Gα<sub>i1</sub> y Gα<sub>q/11</sub> (metodología SPA) (Tabla 1) siguiendo el protocolo previamente descrito (Erdozain et al., 2012) con pequeñas modificaciones.



**Figura 1:** Representación gráfica de los valores de (A)  $B_{max}$  y (B)  $K_D$  de las curvas de saturación de [<sup>3</sup>H] ketanserina en presencia y ausencia de mezcla desacoplante (Gpp(NH)p (100 μM), EDTA (1 mM), y NaCl (140 mM)). Las barras representan el valor medio ± el error estándar de la media ( $n=3$ ). \*\* $p<0,01$  (t de Student).

**Tabla 1.** Anticuerpos, diluciones y concentraciones de GDP empleadas en los ensayos de SPA [<sup>35</sup>S]GTPγS

Anticuerpo	Tipo anticuerpo	Casa comercial	Referencia	GDP	Dilución
Gα <sub>i1</sub>	Monoclonal	Santa Cruz	SC-56536	100 μM	1:20
Gα <sub>q/11</sub> (C-19)	Policlonal	Santa Cruz	SC-392	50 μM	1:20

Los resultados de SPA revelaron que la ketanserina (10  $\mu$ M) es capaz de producir una estimulación estadísticamente significativa ( $E_{max}=15\pm 5\%$ ;  $n=4$ ;  $p<0,05$ ) de la activación de la proteína  $G\alpha_{q/11}$ , la cual se corresponde con la vía canónica de señalización del receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Este efecto fue revertido por el antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> MDL

11939 (10  $\mu$ M) y por altanserina (10  $\mu$ M), fármacos que carecieron de efecto propio al estudiar su comportamiento sobre esta subunidad (Tabla 2). Por otro lado, el estudio del efecto mediado por ketanserina a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub> sobre la proteína  $G\alpha_{i1}$  no reveló ninguna respuesta por parte de este ligando.

**Tabla 2.** Estimulación máxima ( $E_{max}$ ) a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub> de las subunidades  $G\alpha_{i1}$  y  $G\alpha_{q/11}$  por parte de altanserina (Alt), ketanserina (Ket) y MDL 11939 (MDL) a una concentración fija (10  $\mu$ M) en ensayos de SPA [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S. Los datos representan el porcentaje de estimulación respecto a la fijación basal (100%)  $\pm$  el error estándar de la media.

$E_{max}$	Alt	Ket	MDL	Alt+Ket	Alt+MDL	Ket+MDL
$G\alpha_{i1}$	88 $\pm$ 1*	99 $\pm$ 2	102 $\pm$ 2	99 $\pm$ 2	99 $\pm$ 3	100 $\pm$ 1
$G\alpha_{q/11}$	100 $\pm$ 2	114 $\pm$ 4*	102 $\pm$ 2	103 $\pm$ 2	101 $\pm$ 1	99 $\pm$ 3

\*t de student,  $p<0,05$  frente al valor basal 100%.

Por otro lado, la altanserina (10  $\mu$ M) no mostró efecto alguno por sí misma sobre la activación de la subunidad  $G\alpha_{q/11}$  a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, pero sí sobre la subunidad inhibitoria  $G\alpha_{i1}$ . En este caso, se observó un descenso significativo del 12 $\pm$ 1% sobre los valores basales de fijación de ésta subunidad ( $E_{max}$ : 88 $\pm$ 1%;  $n=4$ ;  $p<0,05$ ), efecto que fue antagonizado al co-incubar la altanserina con el antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> MDL 11939 (10  $\mu$ M) y con ketanserina (10  $\mu$ M) (Tabla 2). En ambos casos, la reversión de los efectos de estimulación mediante antagonistas selectivos, confirman que los efectos observados son mediados específicamente a través de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran un comportamiento farmacológico diferencial entre los ligandos ketanserina y altanserina a través del receptor 5HT<sub>2A</sub> en muestras de corteza prefrontal humana *postmortem*. Así, los experimentos de fijación de [<sup>3</sup>H] ketanserina en membranas celulares

humanas demuestran una preferencia del radioligando por la conformación activa del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, tal como indica el ascenso de su constante de afinidad ( $K_D$ ) en condiciones desacoplantes. Además, los ensayos funcionales de SPA [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S revelaron la capacidad de la ketanserina para estimular el acople funcional de las proteínas  $G_{q/11}$ , y no el de las proteínas  $G_{i1}$ , a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Estos hechos demuestran un comportamiento de la ketanserina como agonista parcial sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> únicamente a través de la vía canónica de señalización mediada por proteínas  $G_{q/11}$ .

Por su parte, la altanserina mostró un comportamiento como antagonista en los ensayos de SPA [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> acoplados a proteínas  $G_{q/11}$ . Sin embargo, la altanserina redujo la actividad basal de las proteínas  $G_{i1}$  mediada a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, lo que demuestra su actividad como agonista inverso sobre esta vía de señalización.

Estas diferencias farmacológicas y funcionales entre ketanserina y altanserina explicarían, al menos en parte, las discrepancias observadas al cuantificar



la densidad de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. En este sentido, las diferencias de afinidad que muestran los ligandos ketanserina y altanserina por los diferentes estados conformacionales del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (activo/inactivo) deberían tenerse muy en cuenta a la hora de interpretar los resultados en estudios de evaluación de la densidad de dicho receptor tanto *in vivo* como *in vitro*. De hecho, se ha descrito un incremento de la fracción de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> que se encuentran en estado de alta afinidad para agonistas en el cerebro *postmortem* de pacientes con esquizofrenia (Muguruza et al., 2013). Este hecho podría afectar al resultado observado en la evaluación de la densidad de la población total de receptores 5-HT<sub>2A</sub> dependiendo de las características farmacológicas del radioligando empleado.

Además, nuestros resultados ponen de manifiesto que tanto ketanserina como altanserina se comportan como antagonistas únicamente sobre determinadas vías de señalización específicas del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, mostrando un perfil farmacológico diferente en función de la vía de señalización estudiada. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de evaluar la selectividad funcional de los diferentes ligandos empleados en el estudio de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en patologías como la esquizofrenia.

Así, a la hora de evaluar la densidad total de estos receptores sería necesario el uso o desarrollo de herramientas farmacológicas selectivas y que no presenten diferencias de afinidad funcional.

Por otro lado, cabe destacar que los agonistas alucinógenos como el LSD o el DOI, activan las vías de señalización de las proteínas G inhibitorias a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub> además de su vía canónica, hecho que no ocurre con agonistas no alucinógenos como el lisuride (González-Maeso, 2003). Este comportamiento de activación selectiva por parte de los alucinógenos podría tener relación con los síntomas psicóticos de la esquizofrenia tales como delirios y alucinaciones. Por ello, sería interesante el estudio de las posibles alteraciones en las vías de señalización activadas por diversos ligandos a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (selectividad funcional) en el cerebro de pacientes con esquizofrenia.

## AGRADECIMIENTOS

Miranda-Azpiazu P y Muguruza C han disfrutado de sendas becas predoctorales de la Universidad del País Vasco UPV/EHU.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Erdozain AM, Diez-Alarcia R, Meana JJ, Callado LF (2012). The inverse agonist effect of rimonabant on G protein activation is not mediated by the cannabinoid CB1 receptor: evidence from *postmortem* human brain. *Biochem Pharmacol* 83(2): 260-268.
2. Gonzalez-Maeso J, Rodríguez-Puertas R, Gabilondo AM, Meana JJ (2000). Characterization of receptor-mediated [<sup>35</sup>S]GTPγS binding to cortical membranes from *postmortem* human brain. *Eur J Pharmacol* 390(1-2): 25-36.
3. Gonzalez-Maeso J, Yuen T, Ebersole BJ, Wurmbach E, Lira A, Zhou M, et al. (2003). Transcriptome fingerprints distinguish hallucinogenic and nonhallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. *J Neurosci* 23(26): 8836-8843.
4. Gonzalez-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, et al. (2007). Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron* 53(3): 439-452.
5. Gonzalez-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, Lopez-Gimenez JF, et al. (2008). Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature* 452(7183): 93-97.
6. Mannoury La Cour C, Chaput C, Touzard M, Millan MJ (2009). An immunocapture/scintillation proximity analysis of Gα<sub>q/11</sub> activation by native serotonin (5-HT)<sub>2A</sub> receptors in rat cortex: blockade by clozapine and mirtazapine. *Synapse* 63:95-105.
7. Marazziti D, Giannaccini G, Giromella A, Betti L, Pesce D, Nardi I, et al. (2003). [<sup>3</sup>H]-ketanserin binding sites in different psychiatric disorders. *Neurochem Int* 42(6): 511-516.
8. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30: 67-76.
9. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA (2012). Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 17(12): 1206-1227.
10. Muguruza C, Moreno JL, Umali A, Callado LF, Meana JJ, González-Maeso J. (2013). Dysregulated 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding in *postmortem* frontal cortex of schizophrenic subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(8):852-64.
11. Quednow BB, Komater M, Geyer MA, Vollenweider FX. (2012) Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are attenuated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacology* 37(3):630-640.
12. Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R, Ebdrup BH, Aggernaes B, Oranje B, et al. (2010). Decreased frontal serotonin<sub>2A</sub> receptor binding in antipsychotic-naïve patients with first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67(1): 9-16.
13. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102(1-3): 1-18.
14. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell D (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 9(17): 3897-3902.
15. Whitaker PM, Crow TJ, Ferrier IN (1981). Tritiated LSD binding in frontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 38(3): 278-280

# Efectos antiinflamatorios del medio acondicionado de células madre de tejido adiposo en condrocitos humanos osteoartríticos

Julia Platas<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Isabel Guillén<sup>1,2</sup>, Vicente Mirabet<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Pérez del Caz<sup>4</sup>, Francisco Gomar<sup>5</sup>, M<sup>a</sup> José Alcaraz<sup>1</sup>

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis o artrosis (OA) es una patología degenerativa, inflamatoria y crónica de las articulaciones. Se caracteriza por la degradación y pérdida del cartílago articular, formación de osteofitos, esclerosis del hueso subcondral e inflamación crónica de la membrana sinovial (1). Las estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento de la OA están dirigidas a aliviar la sintomatología, pero son necesarias nuevas dianas terapéuticas capaces de actuar a nivel de la destrucción articular (2). Citocinas pro-inflamatorias como la interleucina (IL)-1 $\beta$  participan en la patogénesis del cartílago en la OA mediante la producción de enzimas catabólicas y mediadores inflamatorios (3). IL-1 $\beta$  aumenta la producción de metaloproteinasas de matriz (MMPs) (4), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), citocinas, quimiocinas, especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico (NO) (5, 6).

El tejido adiposo humano es una importante fuente de células multipotentes, denominadas células mesenquimales procedentes del tejido adiposo (ASCh) que se localizan en la zona perivascular en estrecha relación con otros tipos celulares como los adipocitos maduros, pre-adipocitos, leucocitos, fibroblastos, macrófagos, etc. (7). Estas células han abierto importantes posibilidades, tanto para el estudio y descripción de su comportamiento, como para su potencial empleo en medicina, puesto que se trata de un material celular de fácil acceso y

obtención mediante lipoaspirado (8). Las ASCh han demostrado un elevado potencial en la terapia regenerativa. Constituyen además una fuente importante de factores solubles con efectos inmunomoduladores y tróficos en otras células (9). En este trabajo hemos estudiado los efectos del medio acondicionado (MA) obtenido del cultivo de las ASCh en la respuesta inflamatoria inducida por la IL-1 $\beta$  en cultivos primarios de condrocitos humanos OA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El cultivo primario de ASCh se realizó a partir de grasa procedente de lipectomía abdominal de 5 individuos sanos. El tejido se digirió con colagenasa I (1,5mg/ml) durante 1 hora. La suspensión celular resultante se incubó hasta la semiconfluencia con DMEM/HAM F12 conteniendo 1% de antibiótico y 15% de suero humano (SH). Las células se caracterizaron y se estudió su viabilidad empleando la técnica de citometría de flujo. El MA del cultivo se recogió cada 48 horas, se centrifugó y se guardó a -80°C hasta su uso.

Los condrocitos OA se obtuvieron de cartílago de rodillas de pacientes con diagnóstico de OA avanzada que habían sido sometidos a un reemplazo de la articulación. Los protocolos fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario de Valencia y el Comité de Ética de Investigación en Humanos de la Universidad de Valencia. El cartílago se trituró y se digirió con colagenasa I (1,5mg/ml)

Coordinado por  
Julia Platas<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Isabel  
Guillén<sup>1,2</sup>, Vicente Mirabet<sup>3</sup>,  
M<sup>a</sup> Dolores Pérez del Caz<sup>4</sup>,  
Francisco Gomar<sup>5</sup>, M<sup>a</sup> José  
Alcaraz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dpto. de Farmacología,  
Facultad de Farmacia,  
Universidad de Valencia e  
IDM; <sup>2</sup>Dpto. de Farmacia,  
Universidad CEU Cardenal  
Herrera de Moncada;  
<sup>3</sup>Banco de Células y Tejidos,  
Centro de Transfusión de  
Valencia; <sup>4</sup>Servicio de Cirugía  
Plástica, Hospital La Fe de  
Valencia; <sup>5</sup>Dpto. de Cirugía  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Valencia.

durante 12 horas. La suspensión celular resultante se sembró en placas de cultivo con DMEM/HAM F12 conteniendo 1% de antibiótico y 10% de suero bovino fetal. Cuando las células alcanzaron la confluencia se estimularon con 10 ng/ml de IL-1 $\beta$  durante 24 horas.

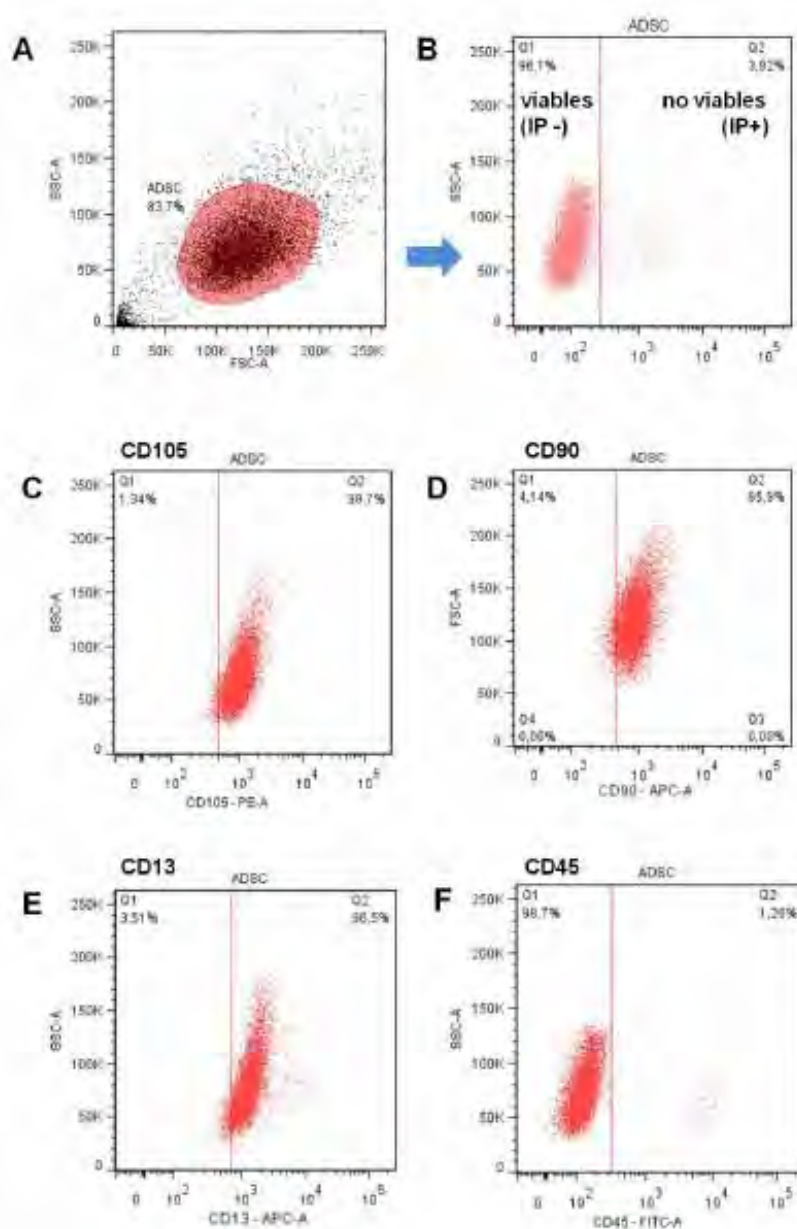
La expresión génica se analizó mediante PCR a tiempo real, la expresión proteica por ELISA, la producción de NO y la actividad de las MMPs mediante técnicas fluorescentes, y la producción de PGE<sub>2</sub> por radioinmunoensayo. Los resultados se sometieron al tratamiento estadístico empleando el método

ANOVA de una vía y la t de Dunnett para comparaciones múltiples. ++ p<0,01; + p<0,05, respecto a las células basales y \*\* p<0,01; \* p<0,05, respecto a las células estimuladas con IL-1 $\beta$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

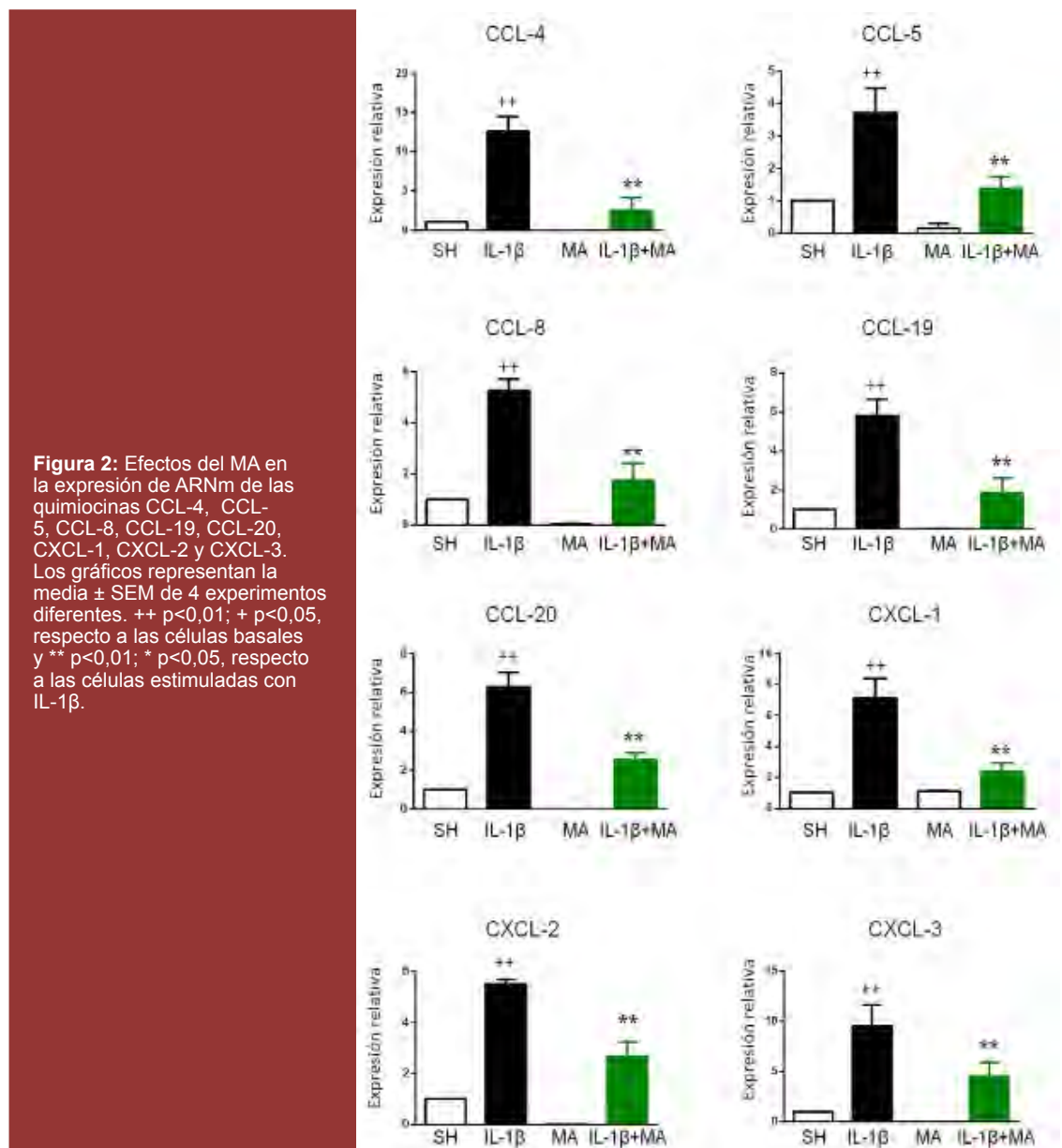
El estudio de caracterización señala que la población celular de las ASCh resultó ser mayoritariamente positiva para CD90, CD105 y CD13 y negativa para CD45 a lo largo de todo el periodo de cultivo, indicando un fenotipo de célula madre mesenquimal (10) (Fig. 1).

**Figura 1:** Fenotipado de las ASCh. A. Selección de la población celular. B. Selección de las células viables con yoduro de propidio (IP). C-F. Gráficos biparamétricos de intensidad de fluorescencia. Las ASCh fueron positivas para los marcadores de célula mesenquimal CD105, CD90 y CD13 y negativas para CD45. SSC: Side Scatter. FSC: Forward Scatter. FITC: isotiocianato de fluoresceína. APC: alofococianina. PE: ficoeritrina.



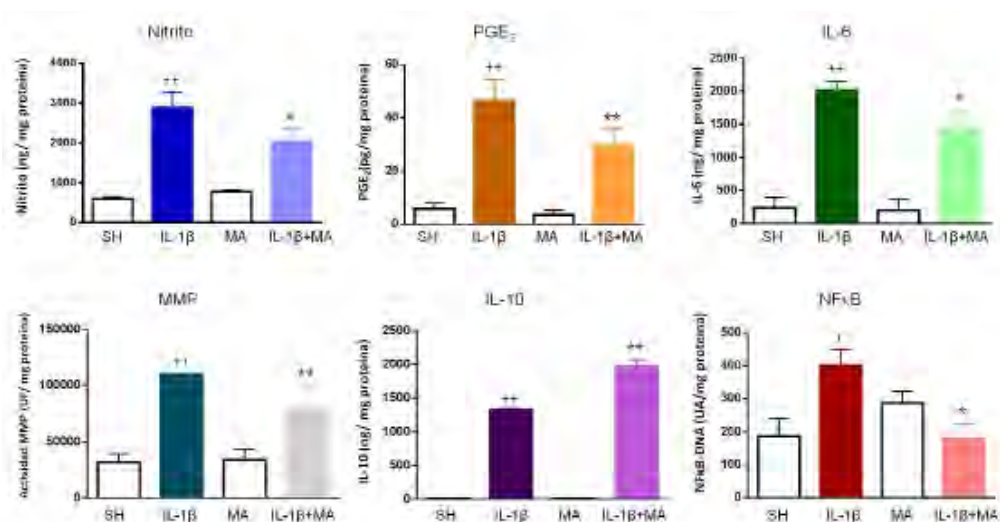
En la Fig. 2 se muestra que la IL-1 $\beta$  aumentó significativamente la expresión de ARNm de las quimiocinas CCL-4, CCL-5, CCL-8, CCL-19, CCL-20, CXCL-1, CXCL-2 y CXCL-3, respecto a las condiciones basales. Este efecto fue revertido por el tratamiento de los condrocitos con el MA. De la misma manera, en la Fig. 3, el MA también disminuyó significativamente la concentración de nitrito y PGE<sub>2</sub> en los sobrenadantes de los condrocitos tratados con IL-1 $\beta$ . Los niveles de las citocinas IL-6 e IL-10 aumentaron significativamente debido al estímulo con IL-1 $\beta$ . El tratamiento con MA revirtió el efecto

sobre la citocina pro-inflamatoria IL-6 mientras que aumentó la producción de la citocina anti-inflamatoria IL-10. La actividad metabólica de las MMPs degradativas del cartílago aumentó significativamente en presencia de IL-1 $\beta$  mientras que disminuyó en presencia de MA e IL-1 $\beta$ . También analizamos la expresión relativa de ARNm de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e IL-1 $\beta$ . La Fig. 4 muestra un aumento en la expresión de ARNm de estos mediadores en presencia de IL-1 $\beta$ , disminuyendo por el tratamiento con MA.

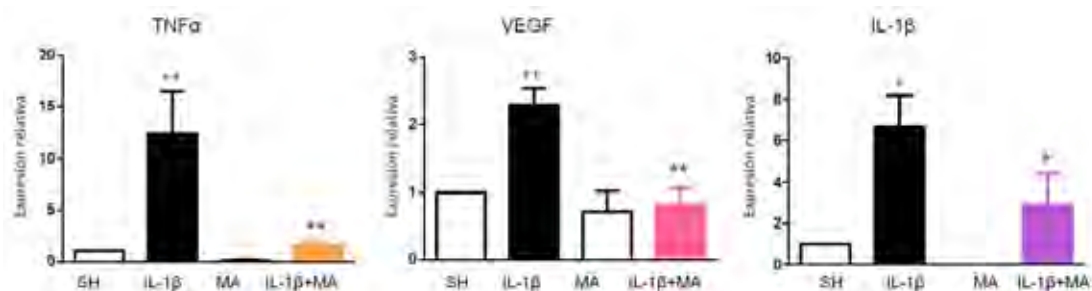


Para conocer si el factor nuclear  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) podría estar implicado en los efectos anti-inflamatorios y anti-degradativos que el MA mostró sobre los condrocitos OA estimulados con IL-1 $\beta$ , se estudió la unión de este factor de transcripción al ADN. Como se muestra en la Fig. 3, IL-1 $\beta$  potencia esta unión y el MA la disminuye significativamente. Los resultados de nuestro estudio

muestran que el MA disminuye los efectos inflamatorios y degenerativos de la citocina inflamatoria IL-1 $\beta$  en los condrocitos OA. Nuestros datos sugieren un papel protector de los mediadores secretados por las células ASCh sobre los condrocitos OA, sugiriendo así una posible aplicación en el desarrollo de nuevos tratamientos en patologías articulares degenerativas.



**Figura 3:** Efectos del MA sobre la producción de nitrito, PGE<sub>2</sub> e IL-6; la actividad MMP, la producción de IL-10 y la unión al ADN de NF $\kappa$ B. Los gráficos representan la media  $\pm$  SEM de 7 experimentos diferentes. ++  $p < 0,01$ ; +  $p < 0,05$ , respecto a las células basales y \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ , respecto a las células estimuladas con IL-1 $\beta$ .



**Figura 4:** Efectos del MA sobre la expresión de ARNm de TNF $\alpha$ , VEGF e IL-1 $\beta$ . Los gráficos representan la media  $\pm$  SEM de 4 experimentos diferentes. ++  $p < 0,01$ ; +  $p < 0,05$ , respecto a las células basales y \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ , respecto a las células estimuladas con IL-1 $\beta$ .

## BIBLIOGRAFÍA

- Goldring M. B., Goldring S. R. Osteoarthritis. *Journal of Cellular Physiology*, 2007; 213: 626–634.
- Alcaraz M. J., Megías J., García-Arnanis I., Clérigues V., María Isabel Guillén. New molecular targets for the treatment of osteoarthritis. *Biochemical Pharmacology*, 2010; 80: 13–21.
- van der Kraan PM, van den Berg WB. Anabolic and destructive mediators in osteoarthritis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2000; 3:205–11.
- Tetlow L. C., Adlam D. J., Woolley D. E. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis and Rheumatism*, 2001; 44: 585–594.
- Attur M. G., Patel I. R., Patel R. N., Abramson S. B., Amin A. R., Autocrine production of IL-1 $\beta$  by human osteoarthritis affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E<sub>2</sub>, and IL-8. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 1998; 110: 65–72.
- Amin A. R., Abramson S. B., The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 1998; 10: 263–268.
- Casteilla, L., Planat-Benard, V., Laharrague, P., Cousin, B. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *World journal of stem cells*, 2011; 3(4): 25.
- Wagner, W., Wein, F., Seckinger, A., Frankhauser, M., Wirkner, U., Krause, U., et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Experimental hematology*, 2005; 33(11): 1402-1416.
- P. R. Baraniak, T. C. McDevitt. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regenerative Medicine*, 2010; 5: 121–143.
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C., Krause, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006; 8(4): 315-317.

# 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](mailto: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](mailto:luis.gandia@uam.es)



# 35<sup>o</sup> Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología

24 - 26 de Septiembre de 2014

Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid



## FECHAS IMPORTANTES:

**1 Mayo**

**Fecha Límite de Envío  
de Comunicaciones**

**1 Julio**

**Plazo para Inscripción  
Reducida**

