

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.8 N°2

JUNIO 2010

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Nuevos medicamentos

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

EECC comentados

El fármaco y la palabra

Fronteras en terapéutica

Noticias

La SEF informa

***Polimorfismos genéticos y respuesta
a opioides***



Máster de la **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID** en

I+D+i DEL MEDICAMENTO

Un puente entre la Academia y la Industria Farmacéutica

MIDÉM

DIRECTORES DEL MIDÉM

Prof. Antonio García. Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad Autónoma de Madrid
Jefe del servicio de Farmacología Clínica del Hospital La Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento

Dr. Gonzalo Hernández. Presidente de la Fundación ESAME
Director Planificación Estratégica de I+D. CHEMO

FORMACIÓN en las etapas de la I+D del Medicamento y PRÁCTICAS en los siguientes Departamentos de la Industria Farmacéutica:

- Síntesis química o biológica de fármacos
- Preclínica. Estudios con animales de experimentación
- Desarrollo galénico y analítico de medicamentos
- Investigación Clínica. Estudios en humanos
- Registro y Farmacovigilancia
- Farmacoeconomía y Acceso al Mercado



Para más información

INSTITUTO TEÓFILO HERNANDO

de I+D del Medicamento

Avda. Arzobispo Morcillo, 4 | 28029 Madrid

Telf. 91 497 31 20

Email. ith@uam.es

www.ith.es

FUNDACIÓN ESAME

C/ José Abascal, 44 1ª Planta | 28003 Madrid

Telf. 91 441 60 40

Email. esame@esame.org

www.esame.org



**PERIODO DE MATRICULACIÓN
ABIERTO**

2010/2011



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'Ocon Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vazquez Carreras

José Antonio Gonzalez Correa

CONSEJO ASESOR:

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

Santiago Cuéllar Rodríguez

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

Arturo García de Diego

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES Y PUBLICIDAD

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

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

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

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

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Tirada: 3.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21/20

correo-e: ith@uam.es

http://www.ifth.es

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Clara Faura Giner

Teresa Millán Rusillo

Santiago Cuéllar Rodríguez

Pilar D'Ocon Navaza

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Luis San Roman del Barrio

Javier Ellena Aramburu

Juan López Belmonte

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Saldaña Sánchez

Manuel Vazquez Carrera

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca (Madrid), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Fera Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmau (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga), Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratino Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Saldaña Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), José Serrano Molina (Sevilla), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ángel Mª Villar del Fresno (Madrid), Mercedes Villarroya Sánchez (Madrid), 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 Carmenta 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); Vicente Campillo Rodríguez (Murcia), José María Segovia de Arana (Madrid). **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibiología:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante), Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid), Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

VOL 8 N°1

ÍNDICE



7

7 *Editorial de la Presidenta*
Tiempos de encuentros

8 *Editorial del Director*
Enseñar Farmacología

10 *Farmacoterapia*
Polimorfismos genéticos y respuesta a opioides

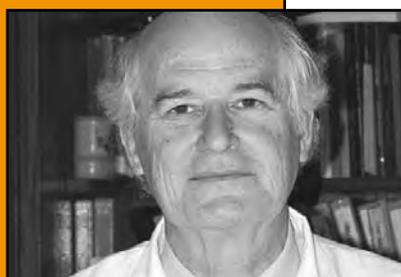
13 *Farmacoterapia*
El dabigatrán en la prevención y tratamiento de la trombosis

21 *Actualidad en torno al medicamento*
Importancia y retos de la innovación terapéutica

29 *Cultura y Fármacos*
Que nos dice la historia de la enfermedad de Parkinson

38 *Nuevos Medicamentos*
Nuevos medicamentos en España

44 *Farmacovigilancia*
Notas de la AEMPS



8



21



29

46

Casos Farmacoterápicos

Queratitis y depresión

49

Ensayos clínicos comentados

Estudio RE-LY: comparación de dabigatrán con warfarina en pacientes con fibrilación auricular

52

El fármaco y la palabra

¿Adherencia o adhesión?

53

Fronteras en Terapéutica

En esta sección se recogen noticias recientes sobre nuevas ideas farmacoterápicas, que están en desarrollo más o menos avanzado y que, en años venideros, estarán al alcance del médico y sus pacientes

58

El rincón del lector

Recogemos en esta sección una selección de novedades editoriales

59

Noticias

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

64

La SEF informa

66 XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología
72 Worldpharma 2010



58



66

Envíenos sus datos y recibirá completamente
GRATIS durante un año (4 números)
 y donde usted nos indique* la



Revista

Actualidad en Farmacología y Terapéutica

Recorte o fotocopie este cupón y envíe a: Revista AFT, Fundación Teófilo Hernando, Facultad de Medicina, UAM.
 Avda. Arzobispo Morcillo, 4. 28029 Madrid.

SUSCRIPCIÓN GRATUITA A LA REVISTA AFT

Apellidos		Nombre	
Domicilio			C.P.
Localidad		Provincia	
N.I.F.		Teléfono	
Correo-e		Teléfono trabajo	
Hospital/Universidad		Servicio/Departamento	
Especialidad			

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

* Dentro del territorio Nacional



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

Tiempos de encuentros

La primavera es tiempo de encuentros y de intercambio de ideas. En los próximos meses tendremos varias reuniones importantes dentro de nuestro ámbito científico. Me gustaría destacar Farmadrid y la de Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía.

En estas reuniones, menos formales que los congresos, aunque con el mismo rigor científico que guía todas nuestras citas, el protagonismo lo tienen fundamentalmente los jóvenes investigadores, el 90-95 % del contenido esta constituido por comunicaciones orales o paneles. Constituyen un excelente foro de debate y una buena oportunidad para intercambiar ideas, para forjar colaboraciones y hacer amigos en un ambiente relajado y distendido. La Sociedad en su apuesta por la sabia nueva apoya con entusiasmo estas reuniones e insta a que se celebren en otras comunidades.

Para *Farmadrid* es ya su XIX edición, este año está organizada por Marisol Fernández-Alfonso en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid el día 5 de julio del 2010, Reunirá alrededor de 200 farmacólogos de la Comunidad de Madrid y desde aquí en nombre del comité organizador, invitamos a todo el que quiera participar. Tiene un amplio programa en el que caben todos los aspectos de la farmacología. Las ediciones anteriores han sido un éxito y todos hemos pasado un buen día aprendiendo ciencia y reencontrándonos con los amigos

Para la *Reunión Jóvenes Farmacólogos de Andalucía* será su 2ª edición. Este año esta organizada por el departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga con José Pedro de la Cruz a la cabeza y se celebrará en Málaga el lunes 12 de julio de 2010. Según palabras del organizador este encuentro surge como "el reconocimiento de la necesidad de conocer lo que hacemos los investigadores de nuestra Comunidad Autónoma y dirigida a los jóvenes, pues sois los jóvenes la base de nuestros grupos de trabajo y, lo más importante, del futuro de la investigación en Andalucía..

En el marco de nuestra presencia internacional, no nos podemos olvidar del Workshop que la Sociedad ha organizado dentro del Congreso Mundial de Farma-

ciología que se celebrara en Copenhague entre el 18 y el 23 de julio. El Workshop lo hemos denominado "**Blood cells and cytokines as emerging targets for cardiovascular pharmacology**", y se celebrara el día **19 de Julio de 12:45 - 14:15** en el **Auditorium 12** del Palacio de Congresos. Consta de 5 ponencias en las que se abordarán aspectos fisiopatológicos desde la inflamación y el papel de las citocinas (Mª José Alcaraz, *Cytokines and inflammatory disease*), las citocinas como dianas terapéuticas en el tratamiento de la aterosclerosis (Christian Weber, *Chemokines as therapeutic targets in atherosclerosis*), el papel de mediadores como TGF-beta en la nuevas estrategias terapéuticas (Santiago Redondo, *Cell response of TGF-beta takes central stage in therapeutical design*), el papel de los genes supresores en la enfermedad cardiovascular (Vicente Andrés, *Tumour suppressor genes and cardiovascular disease*) hasta llegar finalmente al abordaje desde el punto de vista clínico (Francisco Fernández-Aviles, *Stem cell therapy for cardiac repair. Facts and hopes from a clinical point of view*). Todas la ponencias tiene un enfoque de búsqueda de nuevas dianas terapéuticas partiendo de células sanguíneas (Stem Cells, EPCs) y citocinas, y su modulación por fármacos.

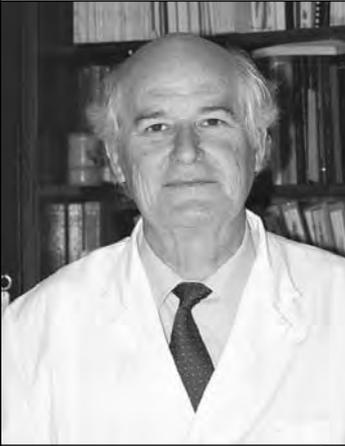
Estamos seguros de que el nivel será muy alto y esperamos vuestras aportaciones. Y por supuesto, vuestra presencia.

Solo me queda recordar y animar a la asistencia al XXXII Congreso de la Sociedad que se celebrará en León del 15 al 17 de septiembre.

Como veis muchas posibilidades para el encuentro y el re-encuentro

Desde estas líneas os deseo a todos un feliz verano y ojalá nos veamos en muchas de estas actividades. Será señal de que somos una Sociedad viva y con ganas de superación.

Un fuerte abrazo
Teresa Tejerina



**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.

Enseñar Farmacología

Los alumnos de tercer curso han realizado una amplia serie de trabajos sobre temas farmacoterápicos, que presentaron el pasado mayo en el marco de la edición trigésimotercera del Minicongreso de farmacología y Terapéutica, de los estudiantes de medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Uno de los trabajos que despertó gran interés fue el que lleva el título de este editorial, realizado por los alumnos Adrián Alegre, Elena Cabezas y Maday Cabrero, que fue coordinado por el director del Departamento de Farmacología y Terapéutica, profesor Jesús Frías. El trabajo no tiene desperdicio ya que los autores recogen algunas ideas harto interesantes, resultado de las 169 encuestas realizadas a los alumnos de tercer curso.

Para hacer boca transcribo literalmente dos frases de algunos alumnos encuestados, que se refieren a las clases teóricas: (1ª) <<Considero que la metodología empleada (lectura de diapositivas) no solo impide la toma de apuntes por la velocidad, sino que además desmotiva profundamente al alumno, que acaba replanteándose la asistencia a las clases>>. (2ª) <<La velocidad de impartición de las clases fue excesivamente alta y, pese a que se formuló la queja en clase, se hizo caso omiso esgrimiendo que íbamos a disponer de las diapositivas. Y yo me pregunto: ¿entonces dejo de venir?>>.

Estas opiniones las han vertido los alumnos en las reuniones del Consejo de Departamento; y lo han hecho con reiteración, tanto durante este curso académico como en cursos anteriores. En sus conclusiones, los alumnos ¡nos aconsejan! a los profesores que <<utilicemos las diapositivas solo como guía y que se emplee el tiempo disponible para la clase>>. Vamos, que ha-

gamos lo de toda la vida, llevar unas fichas con las ideas principales de la clase y que, apoyándonos en palabras clave (las que antaño escribíamos en la pizarra), seleccionar los conceptos fundamentales y comentarlos críticamente desde la experiencia y la óptica que debe tener un profesor que domina su asignatura, a la que dedica sus esfuerzos docentes y científicos y por lo que recibe su salario.

El alumno no olvida jamás a un profesor que ejerce como tal. La responsabilidad del docente que tiene la inexcusable obligación de transmitir a los alumnos sus saberes, pero de forma didáctica, comprensible y amena, es enorme. No se puede ir a clase con la idea del funcionario: cumplir una obligación con el mínimo esfuerzo; el buen profesor debe intentar siempre dejar una huella conceptual (y no solo informativa) en los 200 alumnos que le oyen, pero que quizás no le escuchan. Si no se siente el prurito de dejar ese mensaje en los alumnos, más le vale al profesor cambiar de tra-

bajo, pues está cometiendo una estafa. Dicen los alumnos del trabajo que comento que los profesores deben procurar por todos los medios a su alcance mejorar la “adherencia” de los alumnos para asistir a las clases. No nos dicen cómo hacerlo, pero sí lo que no debemos hacer: convertir un acto tan bonito y gratificante como transmitir formación y modos universitarios (y no solo información) en una tediosa y rutinaria lectura de diapositivas. Yo si les voy a comentar cómo hacer que una clase sea atractiva, narrándoles algunos ejemplos de ogaño y antaño.

Viví una experiencia reciente en la presentación oral del trabajo fin de máster de los 37 alumnos matriculados en la décimo primera edición del Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos (un título propio de la UAM), que realizamos en el Hospital Universitario de la Princesa en colaboración con la Fundación ESAME. Don Jesús Medina, un licenciado en biología por la Universidad de Alcalá de Henares, presentó su trabajo sobre un estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de sumatriptán. Me dejó muy impresionado porque en la colección de diapositivas había incluido una guía con los puntos que iba a tratar (fisiopatología y tratamiento de la migraña, papel de los triptanes, diseño del estudio, cálculo del número de voluntarios, cuaderno de recogida de datos, consentimiento informado, CEIC, agencias evaluadoras de medicamentos.....). Eran diapositivas con poco texto, algún esquema sencillo, y palabras clave. Se dirigía a la audiencia con un lenguaje fluido, reposado, pronunciando bien y, de vez en cuando, miraba la diapositiva, señalando con la mano el punto que quería resaltar. Y cosa importante, Jesús anticipaba el concepto que luego ilustraría en la diapositiva pero ¡antes de ponerla! Es decir, conocía el tema, que se había preparado a conciencia y quiso demostrarlo derrochando entusiasmo. En el coloquio le pregunté que cómo había adquirido esas dotes pedagógicas. Yo ya lo sabía porque tenía delante su CV: había estado cuatro cursos enseñando física y química, matemáticas, ciencias y biología a alumnos de ESO y bachillerato en el Colegio Santa Cristina de Madrid, del grupo ACADE. Además tenía el CAP (Certificado de Aptitud Pedagógica) por la Universidad Complutense. Pero con ser esto importante, no cabe duda que lo que don Jesús Medina llevaba dentro era el afán de enseñar y de transmitir

lo que se sabe, con modestia pero con entusiasmo, claridad y lógica.

Otro ejemplo reciente de buena comunicación fue la conferencia que la pasada primavera impartió el profesor Diego Gracia sobre ética de la investigación clínica. Estuvo sentado ante el micrófono y se dirigió a los 300 alumnos y profesores que llenaban el salón de actos de mi Facultad de Medicina, en la UAM. Llevaba las clásicas fichas de papel cartón a las que me refería anteriormente y las consultaba ocasionalmente. No utilizó diapositivas ni pizarra pero les aseguro que dejó un mensaje claro y contundente, aparte de hacer que la hora de duración de su charla transcurriera en un suspiro.

Un profesor puede dejar impronta impecable en sus alumnos por muchas razones. Todos hemos escuchado las extravagancias de muchos profesores, objeto de chistes en las celebraciones de las bodas de plata de los licenciados de una determinada promoción. Pero a los que se recuerda con admiración y respeto son aquellos que nos enseñaron a pensar, a ser críticos, a razonar, a crearnos hábitos de estudio que perduren toda la vida y todo ello a través de clases magistrales que, además de la mínima información necesaria, nos transmitían el saber hacer y saber estar, el oficio de la profesión, la actitud ética y universitaria. En este contexto tengo muy presentes en mi alma a dos eximios profesores, don Luis Felipe Pallardo y don Pedro Laín Entralgo. En sus clases, los dos utilizaban una cuartilla con los puntos esenciales del tema tratado, que comentaban con un dominio profundo y ejemplar. Su hora de clase parecía un cuarto de hora, o cinco minutos. Tal era la pasión que desplegaban en su afán por enseñar, y no solo por informar.

En mi Facultad todavía hay pizarra en sus aulas. La proyección computerizada de diapositivas no ha logrado aún desterrarla. He caído en la tentación de impartir algunas clases de farmacología con el ordenador. Pero les aseguro que consigo “enganchar” a los alumnos sobre todo, cuando utilizo la pizarra, que es casi siempre. Llegará el día en el que el ordenador habrá desterrado de las aulas a la pizarra; espero no ser testigo de ese desaguisado.

Antonio G. García
Director

Polimorfismos Genéticos y respuesta a Opioides

Ana M Peiró

PRESENTACIÓN

La farmacogenética estudia la influencia de los factores genéticos en la acción de los medicamentos, a través de asociar la respuesta farmacológica a determinadas variantes genéticas (cambios puntuales en la secuencia de ADN, SNP, *single nucleotide polymorphism*) que son capaces de modificar los genes que codifican las enzimas responsables del metabolismo, transportadores de membrana, receptores opioides o su interacción con otros sistemas nociceptivos.

por interrupción de la transmisión o procesamiento nociceptivo. Sin embargo, su aplicación en la terapia del dolor sigue sin consolidarse debido, entre otros motivos, a los diversos mecanismos de nocicepción, a la naturaleza multigénica del dolor y a la pobre estandarización de los análisis genéticos que se realizan³.

Modulación genética de la respuesta analgésica a opioides

Los SNP se consideran una forma de mutación que ha sido lo suficientemente exitosa evolutivamente para transmitirse a una parte significativa de la población. Se pueden localizar: (i) en una secuencia codificante y modificar la cadena de aminoácidos que producen; (ii) en regiones no codificantes afectando al proceso de traducción (*splicing*, la unión de factores de transcripción o modificando la secuencia de RNA no codificante). La Figura 1 muestra algunos de estos moduladores farmacogenéticos.

INTRODUCCIÓN

La variabilidad interindividual de la respuesta a los tratamientos farmacológicos está intrínsecamente ligada a las características genéticas del paciente moduladas por factores fisiológicos, patológicos y ambientales. Así, una particular dotación genética del individuo (haplotipo) subyace tanto en los factores farmacocinéticos determinantes de la concentración del fármaco en su lugar de acción, como en los factores farmacodinámicos (acción específica del fármaco) y/o en la aparición de reacciones adversas. Es por ello que los efectos sinérgicos o antagónicos de los SNP presentes de forma simultánea en el individuo, serían los responsables de que una proporción de la población presentara una respuesta analgésica diferente al tratamiento con opioides¹. Su identificación y correlación con el nivel de analgesia alcanzado permitiría definir perfiles genéticos de sensibilidad e individualizar el tratamiento abriendo el campo de estudio a la Farmacogenética². De hecho, ya se conocen diversos SNP (OMIM®, *Online Mendelian Inheritance in Man* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) que confieren una insensibilidad congénita al dolor

El fármaco opioide alcanza el lugar de acción cruzando la barrera hematoencefálica y activando al receptor opioide, en mayor medida el receptor *mu* codificado por el gen OPRM1⁴. Como se puede observar, este paso está regulado por transportadores de membrana como la P-glicoproteína, codificada por el gen ABCB1, que bombean el fármaco desde el endotelio cerebral⁵. El receptor, una vez activado, inhibe la transmisión neuronal del dolor a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción central con otros sistemas como el catecolaminérgico, cuya enzima metabolizante la catecol-O-metiltransferasa, regulada por el gen COMT^{6,7}, puede modular la transmisión neuronal dopaminérgica, adrenérgica y noradrenérgica (Tabla 1). Los opioides en cambio, se metabolizan en el hígado por la vía del CYP (Fase I)

Ana M Peiró.
Farmacóloga
Clínica, Unidad del dolor. Unidad de Farmacología Clínica, Sección de Medicina Interna Hospital General Universitario de Alicante. Profesora Asociada; Universidad Miguel Hernández, Alicante. Teléfono: 965913923 Email: peiro_ana@gva.es

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

a través sobre todo de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6; o por conjugación (Fase II) a través de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT, gen polimórfico UDPG2B7)⁸ (Fase II); o por ambas, siendo este paso relevante al mediar en la activación de profármacos como la codeína y de forma más compleja, el tramadol (Tabla 2). En general, se puede afirmar que la modulación farmacogenética depende de los polimorfismos presentes en el individuo en tres áreas de influencia: farmacodinámica, farmacocinética y/o a través de la interacción con otros sistemas nociceptivos.

1. Farmacodinámica

a. Receptores opioides

Gen: MOR (receptor opioide mu, OPRM1, chr 6q24-q25, exón 1), OPRD1 (receptor opioide delta chr 1p36.1-p34.3) y OPRK1 (receptor opioide kappa, chr 8q11.2). *Función:* activación de receptores opioides que condicionan el efecto del opioide en el lugar de acción.

Estos receptores median acciones inhibitorias activando la protección frente al dolor. Tras su estimulación, se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclase, con una disminución de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc (PKA), lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas por cinasas (GRK, quinasa del receptor de proteína G) y de su unión a la -arrestina, que pueden internalizar el receptor y así reducir su número en la membrana. Además se promueve del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas y la apertura de canales de potasio (GIRK) de las postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y una disminución de su activación. No obstante a día de hoy, sólo se han definido variantes funcionales de los receptores opioides, la influencia menor de una variante de la -arrestina en el número de rotaciones de opioide y en el caso de la GRK, exclusivamente, en el contexto cardiovascular^{1,9}.

a.1. OPRM1

El SNP más frecuente del receptor opioide mu (MOR, gen OPRM1) consiste en la sustitución de adenina por guanina en la posición 118 del exón 1 (dbSNP rs1799971) que cambia el aminoácido N [Asn] por D [Asp] en el codón 40. Esto provoca un incre-

mento de 3 veces más de la afinidad de la -endorfina, con un descenso en la percepción de la intensidad del dolor y una menor respuesta cortical al estímulo doloroso^{10,11}. Sin embargo, en estudios posteriores se han observado resultados contrarios. Uno, sobre pacientes histerectomizadas mostró que las 118G homocigotas requerían dosis significativamente mayores de morfina (33 ±10 mg) durante las primeras 24 horas tras la intervención, frente a las nativas 118A (27 ±10 mg) (P = 0.02)¹².

a.2. OPRD1

En portadores varones de la SNP 80T>G (dbSNP rs1042114; sustitución de C [Cys] por F [Phe] en el codón 27), la intensidad de dolor por calor fue casi de 1 vez menor frente a heterocigotos. En cambio, mujeres homocigotas para el SNP 921T>C (dbSNP rs2234918; SNP sinónima G [Gly] por G [Gly] en el codón 307) presentaron 1.14 veces un dolor más intenso. Dichos resultados no pudieron ser reproducidos por otros investigadores¹³.

a.3. OPRK1

El SNP 36G>T (dbSNP 1051660, Pro12Pro) en el exón 2, se ha asociado con la tendencia al abuso de sustancias favoreciendo la dependencia a la heroína.

2. Farmacocinética:

a. Enzimas metabolizantes

El mecanismo principal de inactivación de los opioides es el metabolismo hepático a través de una oxidación microsomal y la conjugación con ácido glucurónico. La desmetilación mediante el sistema enzimático del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) es relevante, sobre todo, en el metabolismo de la codeína, el tramadol y el dextrometorfan (Tabla 2).

a.1. CYP2D6

Gen: citocromo P450. *Función:* conversión de la codeína a morfina mediante un proceso de O-desmetilación.

Se estima que entre el 5- 10% de los caucásicos poseen variantes alélicas del gen CYP2D6 que suponen una disminución del aclaramiento de medicamentos metabolizados por esta isoenzima: *3 (A2549del), *4 (G1846A), *5 (delección del gen CYP2D6), *6 (T1707del), y *7 (A2935C) y que pueden condicionar diferente fenotipos de metabo-

lizador. Si el paciente posee 2 alelos no funcionales sería *metabolizador lento*; ≥ 1 con funcionalidad reducida, *intermedio*; ≥ 1 funcional, *rápido*. En el caso de presentar múltiples copias de un alelo funcional y/o SNP del promotor sería considerado *metabolizador ultrarrápido*. Esto supondría el aumento del aclaramiento, por ejemplo, de hasta 200 veces de la hidrocodona y 70 veces mayor de codeína, puesto que depende de esta enzima para la fase 1 metabolismo. Menor sería en el caso donde el metabolismo depende en mayor medida del CYP3A4, por ejemplo: oxicodona e hidrocodona (aclaramiento 10 veces mayor)¹⁴.

a.2. UGT2B7

Gen: UDP- Glucuronosiltransferasa familia 2, polipéptido B7 (chr 4, promotor y exón 1). **Función:** glucuronoconjugación que es la formación de un enlace glicosídico entre una sustancia y el ácido glucurónico de modo que aumenta la solubilidad del opioide que puede ser excretado.

Los polimorfismos del gen UGT2B7 han sido asociados con cambios de las concentraciones plasmáticas de opioides y de sus metabolitos. Por ejemplo, la presencia del alelo T en la posición 802 (C802T, His268-Tyr, SNPdb rs 7439366) induce una glucuronoconjugación *in vitro* 10 veces mayor que la isoforma His268 para la buprenorfina. *In vivo*, la presencia de al menos 2 variantes alélicas (el UGT2B7-840G y-79) han implicado una reducción sustancial de la glucuronoconjugación de la morfina y de sus metabolitos con su posterior acumulación. Además, se ha demostrado que la variación en cantidad del RNA mensajero para el factor de transcripción hepático nuclear 1, responsable de regular la expresión del gen UGT2B7, y que está asociada con la variación interindividual en la actividad de enzima UGT2B7¹⁵.

b. Transportadores transmembrana

b.1. ABCB1

Gen: ATP (Adenosine Triphosphate)-Binding Cassette, subfamilia B, miembro 1 (MDR1, chr 7q21.1, exón 26). **Función:** codifica la glicoproteína P que se localiza en órganos con función excretora, como el hígado, el riñón y el sistema gastrointestinal. También se expresa como transportador externo en la barrera hematoencefálica.

El gen ABCB1 es sumamente polimorfo con más de 50 SNP identificados. Cinco de

ellos son muy comunes y están ubicados en el exón 2 (A61G), exón 11 (G1199A), exón 12 (C1236T), exón 21 (G2677T) y exón 26 (C3435T). Existen diferentes combinaciones que generan 64 haplotipos, siendo el más común en la población caucásica el ABCB1*1 (homocigoto nativo; el 15 %) y el ABCB1*13 (homocigoto variante en posiciones 1236 (rs1128503), 2677 (rs2032582, Ala893Ser/Thr), y 3435 (rs1045642, SNP sinónima Ile145Ile en el codón 1145). De todos ellos el SNP más estudiado es el C3435T que puede interferir en la expresión y función de la glicoproteína-P ocasionando un incremento de la biodisponibilidad y concentración cerebral del opioide. De hecho, los individuos homocigotos para el alelo C tienen elevada más de 4 veces su expresión, comparada con individuos homocigotos para el alelo T. Esto conlleva las citadas alteraciones de la absorción, concentraciones superiores y requerimientos menores del opioide. Además, otras tres SNP (1236TT, 2677TT y 3435TT) se han asociado con una sensibilidad aumentada a la capacidad de fentanilo para inducir depresión respiratoria y con una mayor intensidad de los efectos mióticos de la loperamida, clínicamente usada como antidiarreico y en principio sin efectos centrales debido a su baja absorción y excreción rápida desde el SNC por la P-glicoproteína^{15,16}.

a.2. SLCO1A2

Gen: solute carrier organic anion transporter family, member 1A2 (OATP1A2). **Función:** codifica un transportador independiente de sodio que media la respuesta celular.

Existen seis polimorfismos no sinónimos que inducen un cambio de aminoácido dentro de la región de codificación de SLCO1A2 (*2: T38C (I13T) exón 1, *3: A516C (E172D) exón 5, *4: G559A (A187T) exón 5, *5: A382T (N128Y) exón 4, *6: A404T (N135I) exón 4 y *7: C2003G (T668S) exón 14) (Figura 2). El SNP A516C (rs11568563, Glu172Asp) y el A404T (Asn135Ile) son capaces de reducir la recaptación de dos agonistas del receptor opioide *delta*: la deltorfina II y de la encefalina D-Penicilamina. Por otra parte, el SNP G559A y el C2003G pueden afectar a la actividad del transportador dependiendo del opioide administrado¹⁷.

3. Modulación genética de la nocicepción

Los mecanismos nociceptivos son complejos e implican a una amplia variedad de

vías, neurotransmisores y multitud de sustancias que pueden modular la aferencia dolorosa alterando: (i) la expresión de receptores por cambios transcripcionales, por ejemplo, en los vainilloides (gen *que codifica los canales TRP -Receptores de Potencial Transitorio- subfamilia V, miembro 1, TRPV1*) o en los canales de sodio específicos de neuronas sensoriales; (ii) la expresión de sustancia P y factores neurotróficos como el de crecimiento nerviosos y de otros mediadores de la inflamación liberados por la actividad antidrómica de las fibras C (serotonina, interleukinas, leucorrienos, histamina, noradrenalina, óxido nítrico, entre otros); (iii) la despolarización en las neuronas espinales a través de mediadores como la SP, takiquinas, neuroquinina 1, 2 NK y glutamato actuando sobre por ejemplo los receptores AMPA (alfa amino 3 hidroxilo 5 metilisoaxazole 4 propionico) y NMDA (N-metil-D-aspartato).

Gen		SNP
ABCB1	Glicoproteína P1	C3435T
ADRB1	Receptor adrenérgico beta 1	Arg389Gly
ADRB2	Receptor adrenérgico beta 2	Arg16Gly, Gln27Glu
COMT	Catecol O metiltransferasa	Val158Met
CYP1A1	Citocromo P450 1A1	Ile462Val
CYP1A2	Citocromo P450	1A2 *1, *1C, *1F, *7, *11
CYP2B6	Citocromo P450 2B6	6-7 519C/T.
CYP2C19	Citocromo P450 2C19	*1, *2, *3, *4, *5, *7, *8, *9, *10
CYP2C8	Citocromo P450 2C8	*1, *2, *3, *4
CYP2C9	Citocromo P450 2C9	*1, *2, *3, *4, *5, *6
CYP2D6	Citocromo P450 2D6	*1, *2, *3, *4, *5 (delección del gen), *6, *7, *8, *9, *10, *11, *14A, *14B, *15, *17, *19, *20, *25, *26, *29, *30, *31, *35, *36, *40, *41, duplicación del gen
CYP3A4	Citocromo P450 3A4	*1, *1B
CYP3A5	Citocromo P450 3A5	*1, *3, *6, *8, *9, *10
DRD3	Receptor dopaminérgico D3	Ser9Gly
MOR	Receptor opioide mu	Asn40Asp
DOR1	Receptor opioide delta	Cys24Phe
SLC01A2	Transportador independiente de sodio	*2, *3, *4, *5, *6
SLC6A4	Transportador de serotonina	delección 44 bp
TNF	Factor de necrosis tumoral	G-380A
UGT2B7 UDP	UDP Glucuronosyltransferasa familia 2, polipéptido B7	A-842G Promotor
		Ser71Ala

Tabla 1: Variaciones genéticas (SNP, single nucleotide polymorphism) con potencial influencia en la modulación de la respuesta analgésica a fármacos opiodes.

Opioide	Fase I	Fase II	Metabolitos
Morfina	Ninguno CYP3A4*	UGT2B7	Normorfina*
Codeína	CYP2D6 CYP3A4	Ninguno	Morfina Norcodeína
Hidrocodona	CYP2D6	Ninguno UGT2B7*	Oximorfona Hidromorfona*
Oxicodona	CYP3A4 CYP2D6	Ninguno UGT2B7*	Oximorfona*
Tramadol	CYP3A4* CYP2D6	Ninguno	O-desmetil- tramadol * N-desmetil- tramadol N,N-bis- demetil- tramadol
Fentanilo	CYP3A4	Ninguno	
Hidromorfona	Ninguno	UGT2B7	Dihidromorfina Dihidroiso- morfina
Oximorfona	Ninguno	UGT2B7	

Tabla 2. Vía metabólicaenzima implicada en la metabolización de los fármacos opiodes más utilizados en la práctica clínica.

Además, la intensidad del dolor puede variar dependiendo de la vía nociceptiva activada dando lugar a su atenuación (OPRM1; TRPV1; GCH1, *guanósín trifosfato ciclohidrolasa 1*) o incremento (FAAH, *amida hidrolasa del ácido graso*; COMT; receptores adrenérgicos B2 y B3 (*gen ADRB2 y 3, adrenérgico*))^{1,15}. De todos ellos, vamos a destacar las variantes funcionales de los siguientes genes:

c.1 COMT

Gen: catecol-O-metiltransferasa (COMT, *chr 22q11.21, exón 4*). *Función:* activación central del sistema catecolaminérgico dopamina, noradrenalina o adrenalina a través de variantes del gen que regula su metabolismo.

La COMT modula la transmisión neuronal dopaminérgica, adrenérgica y noradrenérgica al degradar las catecolaminas.

La presencia de la variante 472G> A en el exón 4 (dbSNP rs4680 que induce un cambio de V [Val] por M [Met] en el codón 108) implica un aumento de la intensidad del dolor de 1,15 veces en voluntarios sanos por inducir una disminución de la actividad enzimática de la COMT que equivale a

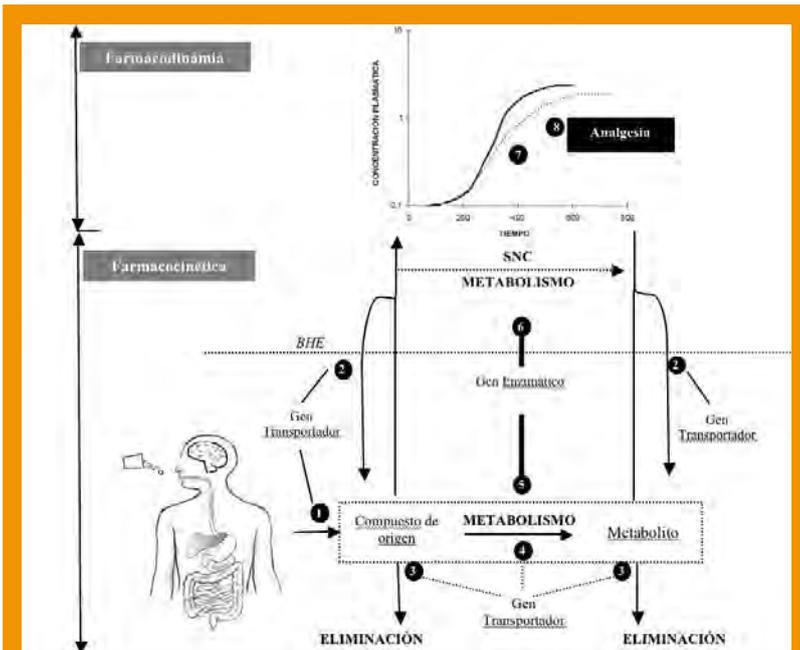


Figura 1. Moduladores farmacogenéticos que pueden interferir los procesos desde que el fármaco opiáceo es absorbido hasta que alcanza el lugar de acción y genera una respuesta analgésica¹⁵.

[1]: transportadores de membrana como la P-glicoproteína; [2]: distribución; [3]: eliminación; [4]: influencia en la recaptación de la molécula dentro de los órganos/células o en la eliminación de los metabolitos; afectación de las enzimas relacionadas con la formación de metabolitos sistémicos [5] o locales [6] o del aclaramiento general del opiáceo; [7]: receptores opiáceos; [8]: otros sistemas (por ejemplo: serotoninérgico, NM-DA, entre otros). Figura modificada de Somogyi et al, 2007.

una reducción de la degradación de las catecolaminas. De hecho, se estableció diversos haplotipos combinando las siguientes SNP: rs6269 A>G, rs4633T>C, rs4818C>G, rs4680G>A. Los pacientes que poseían los siguientes alelos en las variantes: GCGG, ATCA y GCAG presentaban una sensibilidad al dolor baja, media y alta, respectivamente¹⁸. Estos resultados tampoco pudieron ser posteriormente reproducidos^{6,7}.

c.2. GCH1

Gen: GTP-ciclohidrolasa 1 (GCH1 chr 14q22.1-q22.2). *Función:* enzima limitante de la regulación de la síntesis de tetrahidrobiopterina, un co-factor esencial de la biosíntesis de aminas biógenas y del óxido nítrico, que actúa incrementando el tono del sistema opiáceo endógeno o disminuyendo la formación de óxido nítrico.

Se ha configurado un haplotipo con 15 SNP de la GCH1 que asocian un perfil de protección frente al dolor. El intervalo entre el diagnóstico de cáncer y la iniciación de terapia con opiáceos fue más largo en los portadores homocigotos de esta variante genética (78±65 meses) que en heterocigotos (37 ±47 meses) y no portadores (30±44 meses)¹.

c.3 MC1R

Gen: receptor de la melanocortina 1. *Función:* codifica la proteína de receptor para la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) que controla melanogénesis. Existen más de 30 variantes alélicas descritas que determinan la variación de pigmento en la piel y el pelo).

Los polimorfismos influyen sobre la analgesia mediada por el receptor kappa-opioide y muestran que la activación MC1R por neuromoduladores endógenos como la dinorfina, induce efectos anti-opioides (rs 1805007C>T;rs 1805008C>T; rs 1805009G>C). Así como su inactivación, potencia la analgesia de la morfina-6-glucuronido mediada por receptores opiáceos mu¹⁹.

c.4. DRD2

Gen: receptor de la dopamina D2 (DRD2). *Función:* codifica el subtipo de D2 del receptor de dopamina y sus variantes se han asociado con distonias y la esquizofrenia.

Se ha asociado a una tasa más elevada de no respondedores en tratamientos con metadona en los portadores del tipo salvaje (alelo C) que los que presentan la SNP 1192C>T. En sujetos con la variante 1174 C>T los requerimientos de dosis fueron significativamente mayores²⁰.

Genoma a escala de sensibilidad individual al dolor

Teniendo en cuenta la alta frecuencia de la mayoría de las variantes genéticas descritas, llama la atención los moderados grados de modulación del dolor asociados a determinados SNP o determinados haplotipos. En verdad, algunas variantes genéticas inducen ciertas alteraciones funcionales pero estas siguen siendo escasas y a veces, difíciles de reproducir; además, sus consecuencias moleculares exactas todavía no se conocen y no puede descartarse la interacción funcional con otros factores determinantes en la formación del fenotipo como son el entorno psicosocial, la conducta ante el dolor determinada culturalmente o la etnia pese a la diferente distribución interétnicas de las frecuencias alélicas (NCBI [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP); proyecto HapMap en <http://www.hapmap.org/>). Por estos motivos, se considera esencial avanzar en la recopilación de datos y en las técnicas de modelización para la traducción de la información generada, con el fin de al-

Resumen:

El fenotipo del paciente puede considerarse como el resultado de los efectos sinérgicos o antagonistas de las variantes (SNP, *single nucleotide polymorphism*) que de manera concomitante presenta un individuo y que serían los responsables de que una proporción de la población presentará una respuesta analgésica diferente al tratamiento con opioides. Los SNP pueden modular la percepción de dolor (OPRM1 o variantes GCH1 que confieren la protección de dolor por aumentar el tono del sistema endógeno opioide o disminuir la formación nítrica de óxido), modificar los mecanismos farmacocinéticos que controlan la biodisponibilidad del fármaco (CYP2D6, ABCB1, SLCO1A2) o alterar su interacción el receptor opioide (OPRM1, OPRD1, OPRK1). Dados los diversos mecanismos de nocicepción y la naturaleza multigénica del dolor, se requiere avanzar en su análisis con el fin comprender el sustrato genético de los factores biológicos que influyen en la respuesta al tratamiento analgésico con fármacos opioides.

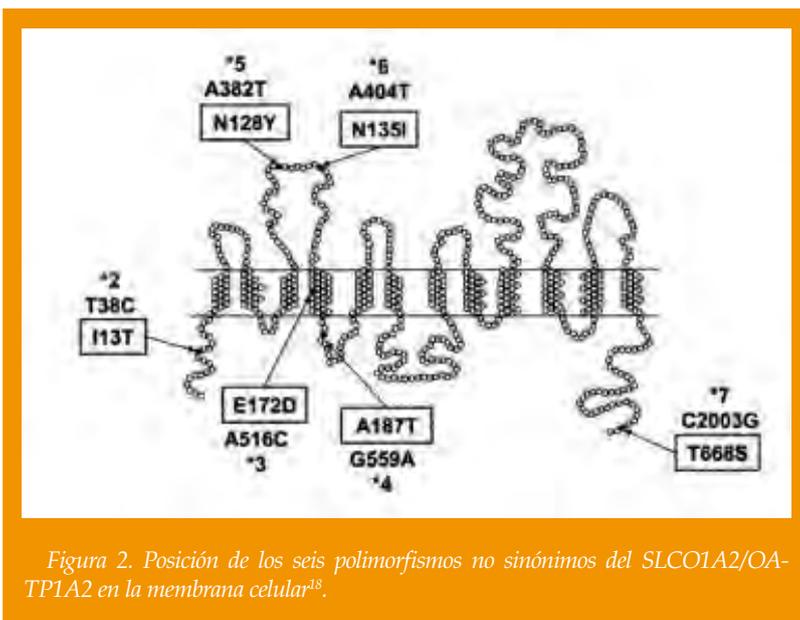


Figura 2. Posición de los seis polimorfismos no sinónimos del SLCO1A2/OA-TP1A2 en la membrana celular¹⁸.

canzar una mejor comprensión de los factores biológicos que influyen en la respuesta al tratamiento con los fármacos opioides.

Bibliografía

- Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther.* 2009 [access on line]
- Bianchi M, Fornasari D, Antonini R, et al. The pharmacogenetics of morphine-induced analgesia: a case report. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36:e10-2.
- Peiró AM, Margarit C, Giménez P, Horga JF. Pharmacogenetic testing: Of limited utility for predicting analgesic response to morphine. *J Pain Symptom Manage* (in press).
- Rana B, Shiina T, Insel P. Genetic variations and polymorphisms of G protein-coupled receptors: functional and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 593-624.
- Wang D, Johnson AD, Papp AC, et al. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 693-704.
- Ross JR, Riley J, Taetzmeyer A, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer* 2008; 112: 1390-403.
- Zubieta J, Heitzeg M, Smith Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-3.
- Holthe M, Rakvåg TN, Klepstad P, et al. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 17-26.
- Ross JR, Rutter D, Welsh K, Joel SP, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 324-36.
- Befort K, Filliol D, Decaillet FM, et al. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signalling. *J Biol Chem* 2001; 276: 3130-3137.
- Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, et al. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain* 2005; 6: 159-67.
- Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006;105:334-7.
- Kim H, Mittal DP, Iadarola MJ, Dionne RA. Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet* 2006;43:e40
- Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 429-44.
- Darbari DS, van Schaik RH, Capparelli EV, et al. UGT2B7 promoter variant -840G>A contributes to the variability in hepatic clearance of morphine in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2008; 83: 200-2.
- Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today* 2001;6: 835-839.
- Lee W, Glaeser H, Smith LH, et al. Polymorphisms in human organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OA-TP1A2): implications for altered drug disposition and central nervous system drug entry. *J Biol Chem* 2005; 280:9610-7.
- Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 2006 ;125:216-24.
- Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 2005 ;42:583-7.
- Doehring A, von Hentig N, Graff J, et al. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dose requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 407-414.

El dabigatrán en la prevención y tratamiento de la trombosis

S. Redondo / T. Tejerina

PRESENTACIÓN

El dabigatrán (Figura 1) es un nuevo anticoagulante oral cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición directa de la trombina (factor II de la coagulación). Su principal ventaja es su farmacocinética predecible, lo que permite prescindir de controles exhaustivos del ratio internacional normalizado (INR), como ocurre en el momento actual con los anticoagulantes orales. A fecha de hoy, el dabigatrán sólo está aprobado por la agencia española del medicamento para la profilaxis de trombosis en cirugía de prótesis de cadera y rodilla.

1. Historia.

La trombosis es un mecanismo patogénico conocido desde tiempos muy antiguos. La posibilidad de usar sustancias inhibitoras de la coagulación sanguínea se convirtió en una realidad con la heparina. Los antagonistas de la vitamina K son hoy en día la piedra angular de la anticoagulación oral y se descubrieron de forma casual. En 1938 se observó que las vacas que comían ciertos tréboles dulces fermentados por un hongo sufrían una extraña enfermedad hemorrágica. De ahí se aisló la warfarina y su familia farmacológica, las cumarinas (1). La warfarina (a dosis muy altas) es un excelente matarratas, ya que la ratas que la ingieren mueren de hemorragias internas de forma diferida, lo que evita que las demás hagan una relación causal entre el veneno y la muerte de su congénere (1).

2. Magnitud del problema.

La trombosis es la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo occidental. Dentro de ella, la primera causa de morbimortalidad es la aterotrombosis, que origina un infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular trombótico. La trombosis venosa profunda puede generar un tromboembolismo pulmonar, suceso favorecido por la hipercoagulabilidad de la sangre, el daño endotelial y el estasis vascular, favorecido por la inmovilización. La trombosis venosa profunda es una importante causa de morbi-

mortalidad en la población general, y especialmente en pacientes quirúrgicos inmovilizados en el postoperatorio (2).

La trombosis cardiaca puede originar un trombo que se desplace por las arterias carótidas, que están muy próximas, y originen una embolia cerebral.

La profilaxis del tromboembolismo en la fibrilación auricular crónica ha permitido reducir de forma muy llamativa la incidencia de la embolia cerebral (3). Del mismo modo, la prevención de la trombosis en la cirugía traumatólogica ha disminuido de forma importante la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

Sin embargo, los anticoagulantes orales utilizados hasta ahora, los antagonistas de la vitamina K, no están exentos de reacciones adversas y riesgos, así como de los costes y molestias derivados del chequeo frecuente del INR. Todo ello es debido a las múltiples interacciones de estos fármacos. Se considera que el chequeo periódico del INR genera unos costes de unas 35 £ (39.73€) por paciente y visita (4). Se calcula que, teniendo en cuenta los costes de la mano de obra, el control del tratamiento anticoagulante en España cuesta 60 millones de euros anuales (1).

Asimismo, se considera que la sobredosificación de los antagonistas de la vitamina K es una causa importante de utilización de los servicios de urgencias por reacciones adversas en mayores de 70 años (5). Un reciente estudio retrospectivo realizado en una población de 6400 pacientes ha demostrado que un control estricto del INR permitiría evitar hasta el 25.6% de las hemorragias y el 11.1% de las trombosis (6). Sin embargo, se ha comprobado que la anticoagulación oral supone, desde un punto de vista estrictamente económico, un ahorro respecto a los costes de las trombosis que se originarían si no se anticoagulara (7). Se estima que el mercado global de la anticoagulación oral está valorado en unos 770 millones de dólares (570.84 millones de euros) al año (8).

S. Redondo^{1,2}, T. Tejerina¹

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

2 Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid. Correspondencia: T. Tejerina. Catedrática de Farmacología.

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Av. Complutense, s/n. Teléfono y fax: 913941476. E-mail: teje@med.ucm.es

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

3. Dabigatrán.

3.1. Mecanismo de acción.

El dabigatrán es un nuevo anticoagulante oral cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición directa de la trombina

El dabigatrán (Figura 1) es un inhibidor de la trombina (factor II de la coagulación). El dabigatrán es un peptidomimético inhibidor de la trombina, que emula parte de la estructura del fibrinógeno, específicamente la zona sobre la que actúa la trombina, facilitando la transformación en fibrina. Dabigatrán, contiene un núcleo benzimidazólico, al que está unido un resto de 4-amidinofenilalanina a modo de falsa arginina. También hay presente un grupo carboxílico con el fin de incrementar la hidrofilia de la molécula, aunque no perturba la acción sobre la zona activa de la trombina.

De este modo, inhibe las múltiples acciones de la trombina (Figura 2) en la regulación de la coagulación, así como sus efectos en la homeostasia primaria, como sustancia activadora de las plaquetas, y sobre los vasos, como importante estimulante de la proliferación de las células de músculo liso vascular, y la generación de colágeno por parte de los fibroblastos (2). Respecto a los efectos del dabigatrán en la fisiología de la coagulación, se sabe que el dabigatrán se une a la trombina de forma reversible (a diferencia de la hirudina), y competitiva, con una constante de inhibición de 4.5 ± 0.2 nmol/l (9, 10). El dabigatrán puede inhibir también la generación de trombina por parte del plasma rico en plaquetas en voluntarios sanos (9). El dabigatrán no es capaz de disminuir la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico, colágeno o ADP, pero sí cuando es inducida por trombina, con una IC_{50} de 10 nM (9).

El dabigatrán sólo está aprobado por la agencia española del medicamento para la profilaxis de trombosis en cadera y rodilla

Otro anticoagulante oral emergente cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición directa de un factor de la coagulación es el rivaroxabán. El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor X de la coagulación que, a dosis de 10 mg al día, ha demostrado tener un efecto protector frente a la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de forma más eficaz que la enoxaparina, aunque el análisis conjunto de los datos de 4 ensayos clínicos sugiere una tendencia a un mayor riesgo de hemorragia en el grupo del rivaroxabán ($p = 0.08$) (10).

3.2. Farmacocinética.

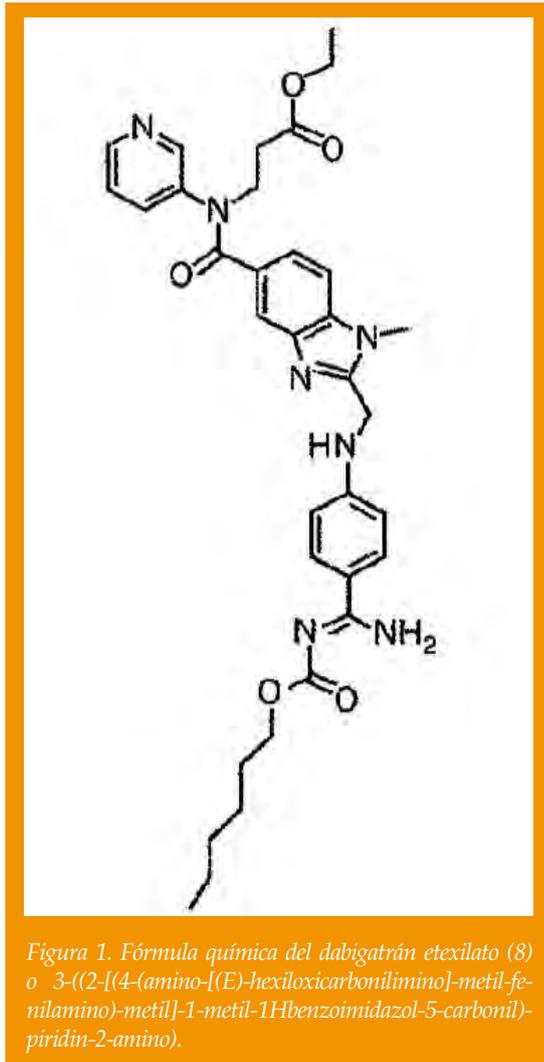
El dabigatrán se administra por vía oral como un profármaco, el dabigatrán etexilato. En el torrente sanguíneo se activa (11), teniendo

un tiempo de concentración máxima de 0.5 a 1 h para la dosis de 150 mg dos veces al día (10), con una C_{max} de 146 ng/ml (12). Su área bajo la curva es de 1080 ng*h/ml (Bistro I, 12). El dabigatrán circula unido a proteínas plasmáticas en un 35% (9, 11), y se metaboliza principalmente a través de las esterasas, no interviniendo en su metabolización el citocromo p450 (12). Este hecho permite evitar interacciones con las múltiples vías de metabolización farmacológica que pasan por este paso. El volumen de distribución es de 60-70 litros, su vida media es de 12-14h y su biodisponibilidad oral es del 7% (9, 11). El dabigatrán se elimina por las heces y por la orina. Se excreta mayoritariamente por vía renal en un 80% sin metabolizar, el 20% se conjugaba con ácido glucurónico y se excreta por vía biliar y fecal. En pacientes con insuficiencia renal grave, la C_{max} de la dosis de 150 mg/12 h de dabigatrán puede subir de 100 a 250 ng/ml (11). De hecho, los pacientes con insuficiencia renal fueron excluidos de los ensayos clínicos del fármaco, y no existe experiencia hasta la fecha en este tipo de enfermos.

La farmacocinética del dabigatrán tiene relevancia para su dosificación en la clínica, sobre todo en el contexto postoperatorio. Con respecto a las dosis, el estudio BISTRO I realizó una escalada de dosis para evaluar la más adecuada en la profilaxis de cirugía traumatológica. En este estudio, la primera dosis se dio a las 2 h de la cirugía, y se dio la mitad de la dosis elegida en cada grupo, que fueron 12.5, 25, 50, 100, 150, 200 y 300 mg dos veces al día, y 100 o 300 mg una vez al día (12).

Debido a la predecible farmacocinética del dabigatrán, no es necesario hacer controles de INR cada poco tiempo, como ocurre con los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, algunos parámetros de laboratorio se ven alterados por el dabigatrán y podrían servir para monitorizar el efecto del mismo en algunas situaciones clínicas muy determinadas (antes de una intervención invasiva, en sobredosis, dudas serias sobre el cumplimiento, etc). El dabigatrán es capaz de prolongar tanto el tiempo de protrombina (PT y el ratio INR), el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de ecarina (ECT) (13). Debido a que en este último caso, la prolongación es muy lineal con respecto a los niveles plasmáticos de dabigatrán, se considera que el tiempo de ecarina podría convertirse en el test de elección para la monitorización del dabigatrán. Este test tiene la ventaja añadida de su reproducibilidad y fácil implementación de la técnica (13).

Es esperable, a la luz de los datos del estudio RELY, que pronto sea aprobado en la profilaxis de tromboembolismo en fibrilación auricular crónica, y en el tratamiento y profilaxis de la trombosis venosa profunda



3.3. Seguridad.

La evidencia científica muestra un favorable perfil de seguridad del fármaco. En el riesgo de trombosis, el estudio ha demostrado no inferioridad con respecto a los antagonistas de la vitamina K. Los estudios clínicos realizados no muestran más riesgo de trombosis ni de hemorragia. Sin embargo, como es de esperar, el riesgo/beneficio de la relación trombosis/hemorragia depende de la dosis. En el estudio RELY (14) existe, con respecto a los antagonistas de la vitamina K, similar riesgo trombotico, y menos riesgo hemorrágico, en la dosis de 110 mg cada 12 h. Y con la dosis de 150 mg cada 12 h, el riesgo de trombosis es menor, pero el riesgo hemorrágico es mayor.

Debido a que la hepatotoxicidad fue el motivo de la retirada del mercado del ximelagatrán, la medición de las enzimas cardíacas ha sido una constante en todos los ensayos clínicos realizados. En ninguno de ellos se apreció un aumento significativo de tran-

saminasas (tanto ALT como AST). Tampoco hay evidencia de aumento de transaminasas de forma dosis-dependiente, en ensayos clínicos en los que se ha realizado escalado de dosis (12, 14, 15, 16, 17). No obstante, no existe ningún ensayo diseñado específicamente para descartar la hepatotoxicidad del fármaco.

Un efecto adverso que parece ser frecuente con el dabigatrán es la dispepsia, quizá debida a que las cápsulas están embebidas en ácido tartárico para facilitar su absorción (11).

4. Evidencia clínica.

4.1. Cirugía traumatológica.

La profilaxis de trombosis en cirugía de cadera y rodilla es la única indicación para la cual el dabigatrán ha sido aprobado hasta la fecha, por parte de las agencias española, europea y norteamericana del medicamento. El estudio BISTRO I (12), multicéntrico y secuencial, se realizó en 289 pacientes operados de estas patologías, con escalado de dosis en esta indicación. Se utilizaron dosis de 12.5, 25, 50, 100, 150, 200 y 300 mg dos veces al día, y 100 o 300 mg una vez al día. Los resultados sugirieron que existía una razonable ventana terapéutica, con baja tasa tanto de trombosis como de sangrado, en los pacientes que recibieron dosis por encima de 12.5 y por debajo de 300 mg, dos veces al día. Se realizó también el estudio BISTRO II (15), que comparó, en 1973 pacientes de 62 centros de 12 países, la eficacia y seguridad del dabigatrán y la enoxaparina diaria con un diseño doble ciego. Se demostró que el dabigatrán tenía una menor tasa de trombosis que la heparina a dosis de 150 mg dos veces al día ($p = 0.04$), 220 mg dos veces al día ($p = 0.0007$), y 300 mg una vez al día ($p = 0.02$). El estudio RE-MODEL (16) investigó la comparación entre dabigatrán y enoxaparina sobre 2076 pacientes operados de prótesis de rodilla en 105 centros de 15 países, en un diseño doble ciego, aleatorizado, de no-inferioridad. Se observó que el dabigatrán, a dosis de 150 o 220 mg una vez al día (dando el 50% de la dosis 1-4 h después de la cirugía), no tuvo diferencias estadísticamente significativas frente a la heparina diaria en cuanto a eficacia de prevención de trombosis y seguridad ante las hemorragias. Similares resultados con el ensayo RE-NOVATE (17), que con el mismo diseño

Los antagonistas de la vitamina K continuarán siendo primordiales en la profilaxis de la trombosis en válvulas cardíacas mecánicas, y en pacientes aquejados de insuficiencia renal

se aplicó a 3494 pacientes de 115 centros de 15 países sometidos a cirugía de prótesis de cadera. Se demostró que el dabigatrán, a dosis de 150 o 220 mg una vez al día (dando el 50% de la dosis 1-4 h después de la cirugía), tenía un perfil de seguridad y eficacia similar a la enoxaparina a 40 mg diaria. El estudio RE-MOBILIZE (18), sin embargo, realizado con un diseño doble ciego sobre 2596 pacientes de artroplastia total de rodilla en 58 centros de 4 países, encontró una menor eficacia del dabigatrán en la prevención de la trombosis, que la heparina 30 mg dos veces al día (estándar americano), tanto para la dosis de dabigatrán de 110 mg ($p < 0.001$) como la de 220 mg al día ($p = 0.02$).

En un meta-análisis reciente (19) se combinaron de forma conjunta los resultados de los estudios RE-MODEL, RE-MOBILIZE y RE-NOVATE, comparando la dosis de dabigatrán 220 mg diaria frente a heparina 40 mg/24 h (RE-MODEL, RE-MOBILIZE) o 30 mg/12 h (RE-NOVATE), sobre una población total de $n = 5450$ pacientes.

El análisis conjunto demostró que no existían diferencias significativas en eficacia y seguridad cuando se comparaban los tres grupos, por lo que existe cierta evidencia clínica de que el dabigatrán no es inferior a la enoxaparina, a dosis de una vez al día, para esta indicación.

Con respecto a la heparina no fraccionada fondaparinux, que es la fracción pentasacárida de la heparina que realiza la inhibición del factor X de la coagulación y que ha demostrado su eficacia en la profilaxis de trombosis en cirugía traumatológica (20), no hay estudios prospectivos y controlados que la comparen con el dabigatrán.

4.2. Otros escenarios de trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar.

El estudio RECOVER (21) fue un ensayo de tipo no-inferioridad, doble ciego y aleatorizado, con 2569 pacientes de 228 centros en 29 países. Se usó el dabigatrán (siempre a la dosis de 150 mg dos veces al día) o la warfarina (INR 2-3) en el tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda. Los resultados muestran una adecuada eficacia clínica en el grupo de dabigatrán, con una tasa similar de tromboembolismo recurrente (2.4% frente al 2.1% de la warfarina), sangrado importante (1.6% frente al 1.9% de la warfarina), y una menor tasa de sangrado

de cualquier tipo (16.1% frente al 21.9%, $p < 0.001$).

4.3. Fibrilación auricular crónica.

La fibrilación auricular crónica es hoy la primera causa de anticoagulación indefinida en los países desarrollados, ya que se recomienda la anticoagulación indefinida en pacientes que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo: edad >75 años, diabetes mellitus, hipertensión, o disminución de la fracción de eyección (2). El estudio PETRO (22) analizó el efecto del dabigatrán (50, 150 y 300 mg, dos veces al día) con o sin antiagregación añadida (81 o 325 mg de aspirina) en pacientes con fibrilación auricular crónica, frente a los pacientes con antagonistas de la vitamina K. Se siguieron a 502 pacientes en 53 centros de 4 países, en un diseño aleatorizado. Se encontró que los eventos hemorrágicos fueron del 7, 18 o 23% en las dosis de 50, 150 o 300 mg de dabigatrán, respectivamente. Hubo un 2% de eventos trombóticos en grupo de dabigatrán 50 mg. Frente a ello, el grupo con antagonistas de la vitamina K (INR 2-3), tuvo el 0% de eventos trombóticos y el 17.1% de eventos hemorrágicos.

Un estudio con un número más elevado de pacientes fue el RELY (14), realizado en 18113 pacientes de 951 centros de 44 países, de tipo aleatorizado, controlado, doble ciego.

El estudio RELY tuvo como resultado una mayor tasa de sangrado clínicamente significativo en los pacientes que recibieron antagonistas de la vitamina K (3.36%), y dabigatrán, a dosis altas, 150 mg dos veces al día (3.11%), respecto del grupo de dabigatrán 110 mg dos veces al día (2.71%). Por otro lado, se encontró una menor tasa de trombosis en los pacientes con dabigatrán a dosis altas, 150 mg, respecto a la dosis baja de 110 mg ($p = 0.005$). Es probable que esta evidencia permita la aprobación de dabigatrán para profilaxis de tromboembolismo en la fibrilación auricular crónica, lo que no se ha producido a fecha de hoy.

4.4. Válvulas cardíacas.

En el momento presente, no hay en marcha ningún ensayo clínico para evaluar el efecto del dabigatrán en la profilaxis de trombosis de válvulas cardíacas metálicas (www.clinicaltrials.gov).

Importancia y retos de la innovación terapéutica

T. Tejerina / C.C. Faura

La promoción, consecución y validación de innovaciones valiosas en el campo farmacéutico es de primordial importancia para los pacientes, la sociedad y los sistemas económicos, y por ello debe asumirse como una prioridad para la industria farmacéutica, las autoridades reguladoras y los profesionales de la salud.

INTRODUCCIÓN

Hace ya cuatro años, el Prof. Cuatrecasas, uno de los más importantes líderes de la innovación y desarrollo (I+D) farmacéutico y descubridor de fármacos, más de 40, tan importantes como zidovudina (AZT, SIDA), acyclovir (Zovirax, anti-herpes), sumatriptan (Imigran, migraña), salmeterol (Serement, asma), troglitazone (Rezulin, diabetes), o atorvastatin (Lipitor, aterosclerosis), exponía: "A pesar de los asombrosos avances en las ciencias biomédicas, la aparición de nuevos fármacos ha descendido de forma importante, perjudicando los avances terapéuticos, así como el éxito comercial de las compañías farmacéuticas". En dicho artículo hace un análisis de la situación y de los problemas de la I+D de fármacos y de la industria farmacéutica, y propone actuaciones nuevas y mejores para el desarrollo de fármacos y con ello, de innovaciones terapéuticas [1].

Según diversos autores [2, 3], el problema sigue vigente, y por tanto es preciso destacar que la promoción, consecución y validación de innovaciones valiosas en el campo farmacéutico es de primordial importancia para los pacientes, la sociedad y los sistemas económicos, y por ello debe asumirse como una prioridad para la industria farmacéutica, las autoridades reguladoras y los profesionales de la salud [4].

Definición de innovación terapéutica

En mayo de 2007, tuvo lugar en Erice (Italia) el "International Workshop on Drug Innovation" durante el cual distintos expertos

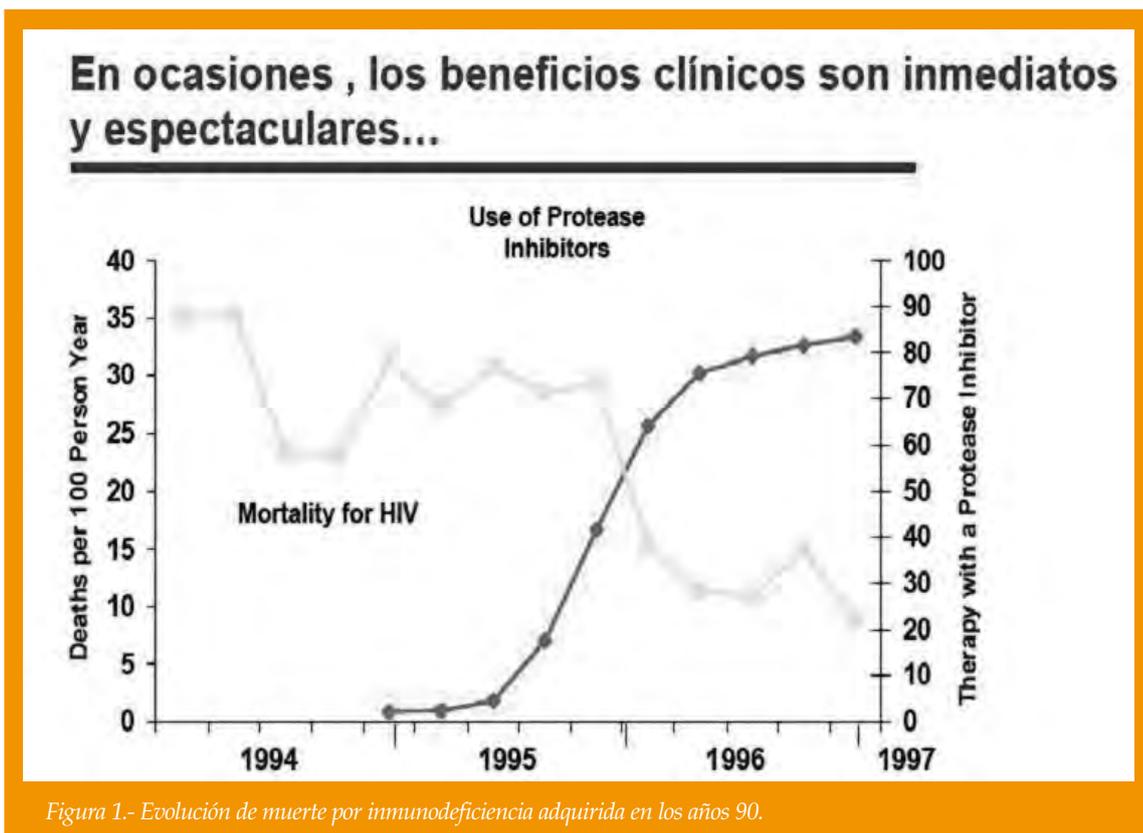
redactaron la Declaración de Erice (2007) [4]. Según esta Declaración, en el área de la terapéutica, la innovación consiste en el desarrollo y disponibilidad de sustancias activas, entidades biológicas, o combinaciones, completa o parcialmente nuevas, que son efectivas frente a una enfermedad o prevención de la misma, o en el alivio de síntomas, mediante mecanismos farmacológicos o moleculares, y que mejora el cuidado del paciente y la respuesta al tratamiento. Esta definición de innovación terapéutica puede aplicarse también a nuevas indicaciones, procesos de desarrollo, nuevas formulaciones y sistemas de administración de fármacos ya existentes.

En dicha Declaración también se establece que el concepto de *valor* de un fármaco no debe confundirse con el significado de *innovación*, ya que ésta es sólo uno de los determinantes del *valor* global del fármaco. El concepto de *valor* y su grado puede variar de un país a otro (según necesidades y prioridades en salud pública, organización del sistema sanitario, economía, acceso a terapias, etc.); también puede variar según los entornos culturales, grupos étnicos, e incluso en el tiempo por disponibilidad de datos o compuestos nuevos, o modificaciones en las prioridades sanitarias. Sin embargo, la definición de innovación debe ser general, integral e invariable en todos los entornos y contextos, aunque el valor de una determinada innovación no debe entenderse como un atributo fijo, sino como una condición que debe ser monitorizada y valorada en el tiempo, desde las fases de desarrollo preclínico y clínico, hasta la práctica clínica. El valor de la innovación terapéutica debe evaluarse en términos de valor añadido en relación a la eficacia clínica y social, así como en términos de comodidad, utilidad y coste.

T. Tejerina MD, PhD (a),
C.C. Faura* MD, PhD (b)
(a) Departamento de
Farmacología, Facultad de
Medicina, Universidad
Complutense de Madrid.
(b) Departamento de
Farmacología, Facultad de
Medicina, Universidad
Miguel Hernández, Alicante,
* autor para la
correspondencia:
faura@umh.es

Coordinado por
Teresa Tejerina
Catedrática de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
28040 Madrid
TeffFax: + 34913941476

La promoción, consecución y validación de innovaciones valiosas en el campo farmacéutico es de primordial importancia para los pacientes, la sociedad y los sistemas económicos, y por ello debe asumirse como una prioridad para la industria farmacéutica, las autoridades reguladoras y los profesionales de la salud



Importancia de la innovación terapéutica

En la historia de la terapéutica, son innumerables los fármacos que han supuesto una innovación en las distintas áreas de la medicina, así la introducción de los fármacos inhibidores de proteasa a mediados de los noventa supuso un punto de inflexión en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Figura 1). A pesar de estos logros y, por tanto del arsenal terapéutico disponible, hay todavía muchas necesidades médicas no cubiertas y que precisan soluciones efectivas o más eficaces que las existentes es lo que se denomina el riesgo residual (Figura 2).

Por ello es necesario incrementar la innovación terapéutica con el desarrollo e introducción de nuevos fármacos, efectivos y seguros, y que supongan un avance real de la terapéutica, y no sólo a nivel de tasas de curación (que sería lo deseable), sino que en determinadas situaciones con sólo aumentar la esperanza de vida o la calidad de la misma ya supone una innovación real, como es el caso del tratamiento con antiretrovirales en pacientes con SIDA [5].

Conflictos en innovación terapéutica

Tal y como se ha venido planteando por diferentes autores [1,2,3] se está viviendo en los últimos años una etapa en la que la comercialización de fármacos realmente nuevos está descendiendo de forma preocupante en todas las áreas de la medicina, a la vez que el coste del desarrollo de los mismos se ha incrementado de manera sustancial (Figura 3). Antes del año 2000, la probabilidad más alta de comercialización de un fármaco que entraba en fase I era del 14%, mientras que si el fármaco empezó a investigarse en fase I en el año 2000, tendría sólo el 8% de posibilidades de llegar a comercializarse, habiéndose estimado también que el proceso habrá sido un 5% más lento [6].

Si se analiza la situación para las moléculas que suponen una innovación terapéutica (IT), se observa que el registro de estos compuestos (por las diferentes autoridades reguladoras) ha descendido un 50% en los últimos 5 años en comparación con los 5 años anteriores [7] (Figura 4). De los medicamentos aprobados por la FDA en 2007, sólo 19 estaban considerados como IT (el nú-

Los beneficios a largo plazo del medicamento :Reducción de la tasa de mortalidad en EEUU para algunas enfermedades tratadas con medicamentos 1965-1996

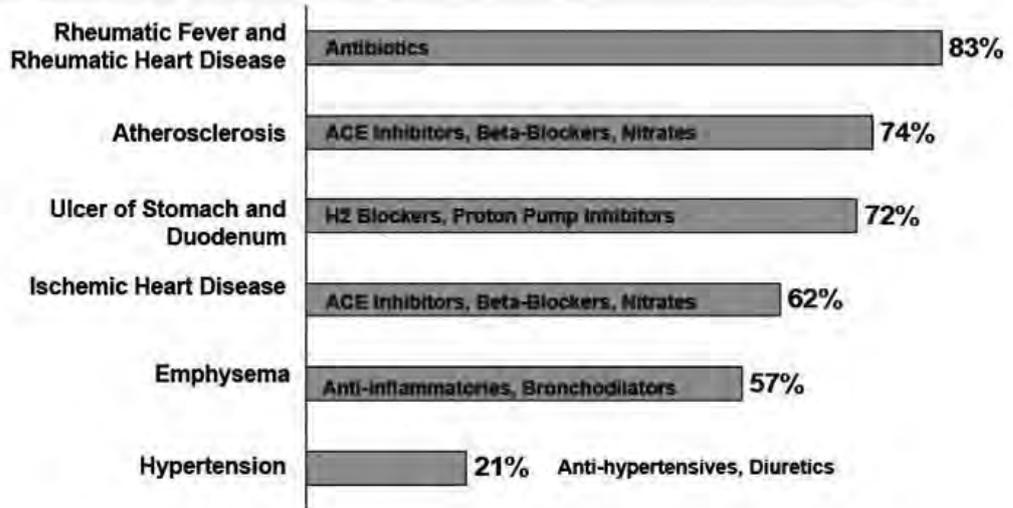


Figura 2.- Reducción de la tasa de mortalidad en USA para algunas enfermedades tratadas con nuevos medicamentos.

mero más bajo desde 1983); en los siguientes años el número ascendió a 21 en el 2008 y a 24 en el 2009, pero sólo el 29% y el 17%, respectivamente, podrían ser considerados de "primera línea" [3]. Por tanto, habría que reconocer que la I+D en biomedicina está enfrentándose a desafíos importantes, tanto a nivel científico como económico.

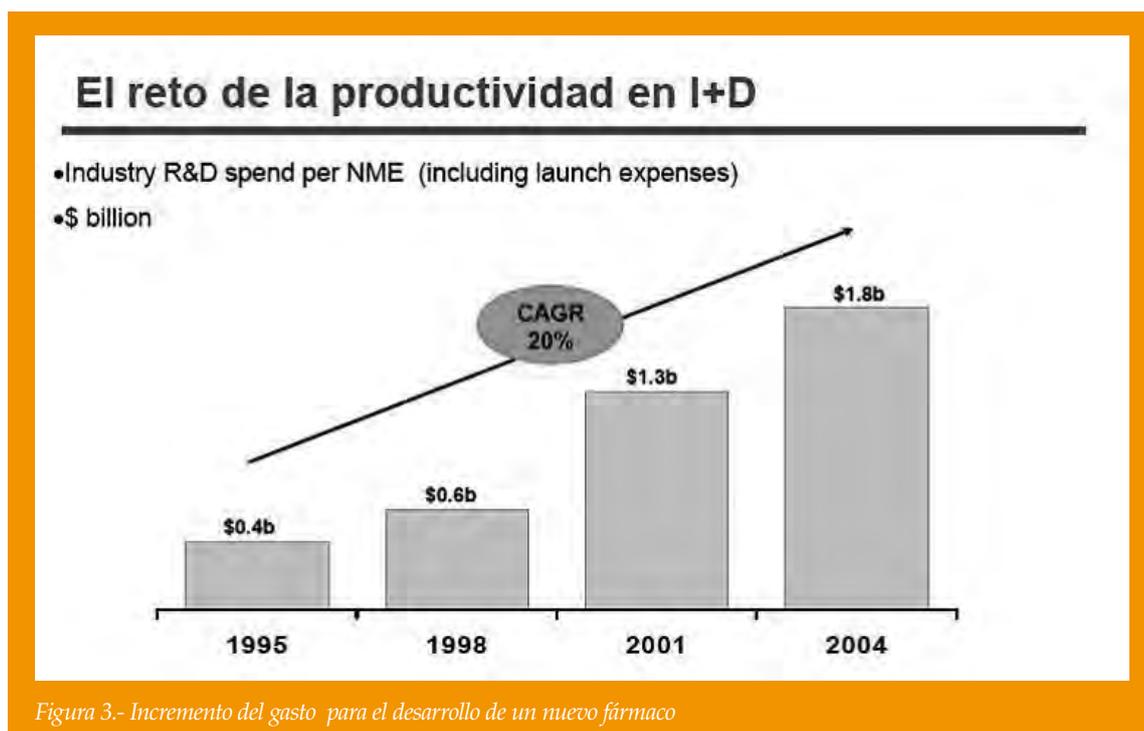
Si enfocamos los aspectos científicos, la reducción en el número de fármacos que se comercializan está relacionada, entre otros factores, con que los tiempos de desarrollo están aumentando especialmente en la fase II (Figura 5) y por fracasos en el proceso de desarrollo, principalmente en ensayos clínicos en fases tardías, donde ya se ha producido una importante inversión económica [8] (Figura 6). Los motivos de éstas elevadas tasas de fracasos pueden ser debidos a varios factores. Entre ellos hay que destacar, el riesgo que supone enfrentarse experimentalmente a dianas farmacológicas innovadoras, el alto porcentaje de estrategias terapéuticas completamente novedosas que llegan a las fases de investigación clínica, a los cambios demográficos que se han producido a nivel mundial y que han originado un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y de enfermedades en pacientes ancianos, y por los requerimientos de las autoridades reguladoras en cuanto a seguridad de los fármacos y la necesidad de demostrar un índice beneficio-riesgo y con-

secuencias sanitarias altamente favorables [3, 9]. Este último aspecto, se considera en algunos medios como uno de los obstáculos responsables de la baja productividad en I+D [10,11], aunque para otros autores afecta sólo marginalmente [1]. En este sentido, el planteamiento de la regulación Europea sobre terapias innovadoras puede englobarse en una frase: "la protección de la salud pública". Ello conlleva que por un lado, tiene que asegurarse que los medicamentos no ocasionan más daño que beneficio y, a la vez, que se obtenga el objetivo de mejorar la salud pública no dificultando el desarrollo de terapias innovadoras [12]. Estos planteamientos no son fáciles de alcanzar, y por ello se están creando entidades tales como "The Innovative Medicines Initiative" (IMI), que se comentará más adelante [13].

Otros desafíos importantes en el desarrollo de innovación terapéutica, son los aspectos económicos. En general, parece ser, que los presupuestos de las compañías farmacéuticas han aumentado unas 30 veces desde el año 1970. Muchas de estas compañías dedica más de 5 billones de \$/año a I+D y tiene aproximadamente un gasto acumulado de 30 billones de \$/año. Por lo que la baja productividad en I+D no parece ser debida a recortes presupuestarios (Figura 4) [1].

La naturaleza compleja, lenta e impredecible de la I+D de fármacos, contribuye de

El valor de la innovación terapéutica debe evaluarse en términos de valor añadido en relación a la eficacia clínica y social, así como en términos de comodidad, utilidad y coste



Sin innovación terapéutica se retrasaría, o incluso se perdería la oportunidad de introducir terapias innovadoras con sus graves consecuencias para el avance en el tratamiento de enfermedades prevalentes y con un alto riesgo residual

forma significativa a su elevado coste. En el proceso de desarrollo actual, para la comercialización de un nuevo medicamento, cada fase, incluyendo la síntesis, formulación y el diseño de ensayos clínicos, debe ser innovadora, y a menudo requiere asociaciones entre compañías biotecnológicas y farmacéuticas [11]. El tiempo que tarda un medicamento en llegar al mercado es de 10 a 15 años, con un coste aproximado de 1 a 2 billones de \$. De cada 10 compuestos en desarrollo, sólo 1 ó 2 llegará al mercado, sin que se tenga la seguridad de que este nuevo fármaco vaya a ser una IT o un "superventas", siendo por tanto dudosa la recuperación de la inversión realizada. Paul y cols. (2010) [3] han realizado un análisis detallado basado en datos exhaustivos, recientes y que engloban a toda la industria farmacéutica, para identificar las relativas contribuciones de cada una de las fases del proceso de I+D de fármacos en la productividad global. Entre otros aspectos, han identificado que del coste total de introducir una IT en el mercado (1.8 billones de \$) (Figura 3) el 63% corresponde al desarrollo clínico del compuesto (fases I a III), y en concreto el 53% se gasta desde la fase II al registro. Teniendo en cuenta, como se ha comentado anteriormente, que las mayores tasas de fracasos en el proceso de desarrollo se producen en las fases II y III (66% y 30%, respectivamente, Figura 6), y la inversión que supone su desarrollo, es evidente que estos fracasos suponen el factor determinante y más importante de la efi-

ciencia global de la I+D de fármacos. En un análisis de las tasas de fracasos basado en datos de las compañías farmacéuticas entre 1991 y 2000, Kole y Landis [14] señalan que los fracasos debidos a propiedades farmacocinéticas o biodisponibilidades inadecuadas suponen menos del 10% de los fracasos globales, mientras que los debidos a falta de eficacia y escaso margen de seguridad son los más frecuentemente responsables de los fracasos en fases II y III.

También se debe tener en cuenta otros motivos económicos que están afectando a la rentabilidad y a las posibilidades de crecimiento de la industria. Entre ellos, la pérdida de beneficios por la expiración de patentes y por las sustituciones a genéricos [15]. Se ha previsto que dichas sustituciones supondrán unas pérdidas de 113 billones de \$ entre los años 2010 y 2014, ya que la prescripción de genéricos supone el 70% de todas las prescripciones en EEUU. Otros aspectos que también influyen en la rentabilidad, son los ajustes presupuestarios de los sistemas nacionales de salud y las dificultades para favorecer las ventas de medicamentos de nueva comercialización [3].

Posibles soluciones

Todos estos problemas planteados tienen que solucionarse, porque de lo contrario, el impacto sobre la salud y el bienestar de los

Sector Farmacéutico : menor tasa de innovación a pesar de inversiones crecientes.

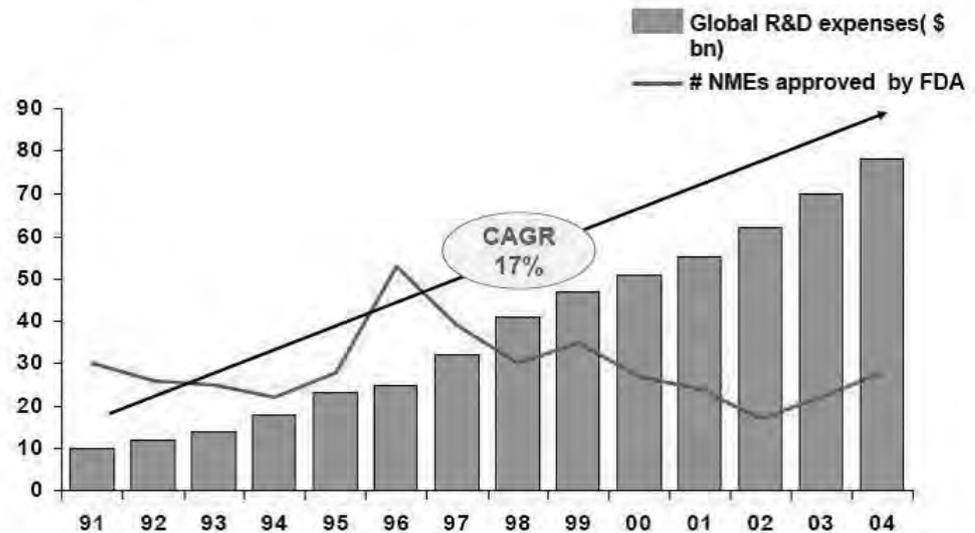


Figura 4.- El gráfico representa la menor tasa de innovación a pesar del aumento en el gasto en innovación de las compañías farmacéuticas.

Es evidente que los medicamentos han servido y sirven para conseguir importantes avances en la lucha contra la enfermedad y sus consecuencias, pero todavía es imprescindible continuar avanzando en nuevas áreas y patologías sin tratamiento

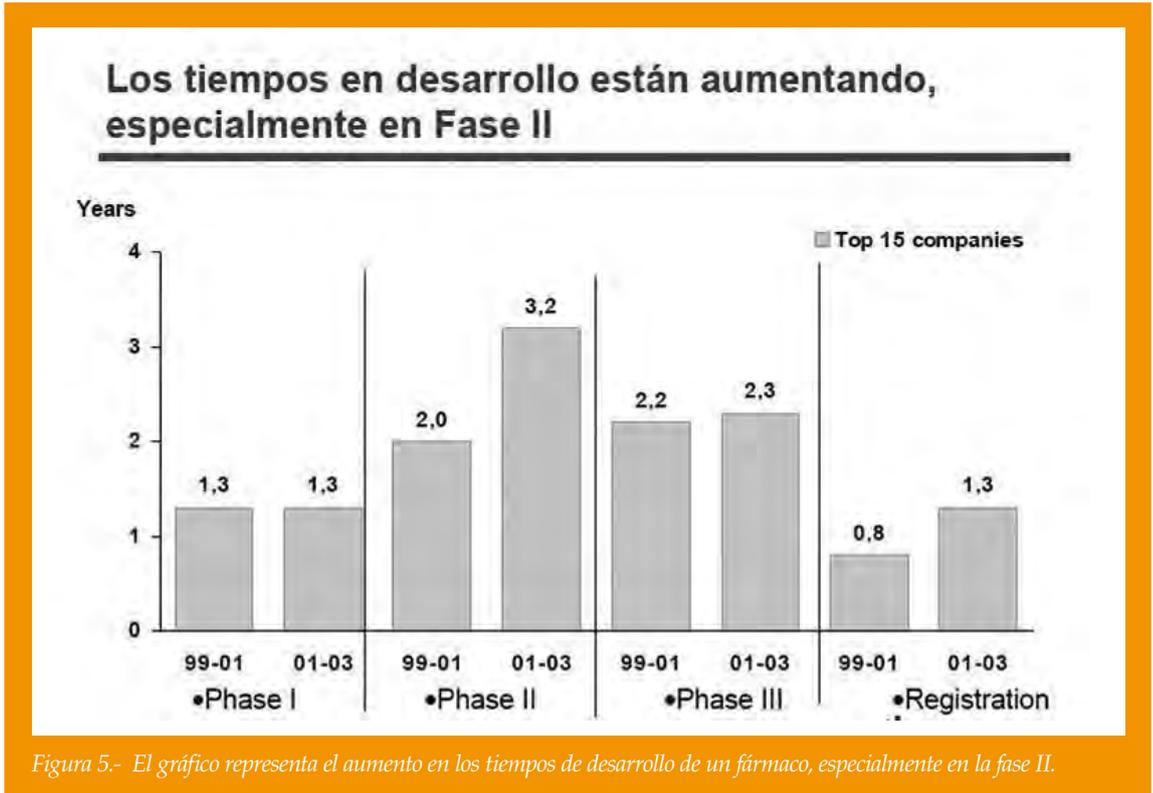
pacientes sería importante. Se retrasaría, o incluso se perdería la oportunidad de introducir terapias innovadoras con sus graves consecuencias para el avance en el tratamiento de enfermedades prevalentes y con un alto riesgo residual como diabetes, aterosclerosis, etc.

Desde diferentes entornos [1, 9, 16, 17] se ha planteado la necesidad de modificar la orientación de la investigación farmacéutica, el modelo empresarial de la industria farmacéutica y el enfoque de las autoridades reguladoras, con el fin de conseguir sistemas más eficientes de desarrollo de fármacos, y ello se puede alcanzar desde diferentes abordajes que pueden o deben ser complementarios (científicos, económicos y reguladores).

Posiblemente en algunos casos, la industria farmacéutica debería olvidarse de la I+D sobre descubrimientos “novedosos” y dirigir las áreas de investigación hacia aquellas en las que tiene una experiencia destacada. Algunas de estas áreas incluirían: mejoras en las formulaciones, compuestos con propiedades farmacocinéticas más adecuadas y análogos de fármacos ya existentes con mayores beneficios. Históricamente, los avances logrados con estas estrategias se han encontrado entre los más importantes de la terapéutica. Cambios co-

mo incrementar la potencia de un fármaco, reducir o eliminar un efecto secundario, alargar intervalos de administración (mejorando el cumplimiento), incrementar la biodisponibilidad, reducir el tamaño del comprimido (facilitando la ingestión y el cumplimiento) y evitar las resistencias farmacológicas (en el caso de antibióticos, antivirales y antineoplásicos), suponen contribuciones terapéuticas valiosas y no simplemente fármacos “yo también”. Estos fármacos pueden que no sean tan lucrativos como los fármacos nuevos y “superventas”, pero en su I+D los gastos y los riesgos serían infinitamente menores [1].

Si por el contrario, los esfuerzos se dirigen hacia la I+D de fármacos innovadores, la productividad de la I+D de la industria solo podría optimizarse incrementando el número y calidad de nuevos fármacos innovadores, con una adecuada relación coste-efectividad y unos gastos razonables. Según Paul y cols., [3] la productividad en I+D está en relación directa con la cantidad de investigación básica y clínica que se realiza simultáneamente (el trabajo en curso), la probabilidad de que se desarrollen moléculas de éxito y el valor de la IT, y en relación inversa al tiempo de desarrollo y a los gastos del proyecto. Por lo tanto, para incrementar la productividad de la I+D se debe contar con un elevado número de compuestos en



desarrollo con alta probabilidad de éxito, el tiempo de desarrollo del proyecto debe ser corto y sus gastos bajos, pero ¿cómo se consigue esto? Según estos autores, las siguientes estrategias ayudarían a conseguirlo:

El beneficio de la innovación terapéutica es indiscutible para el conjunto de la sociedad, y no se restringe al sector farmacéutico y sanitario, sino que también repercute en el conjunto de la economía

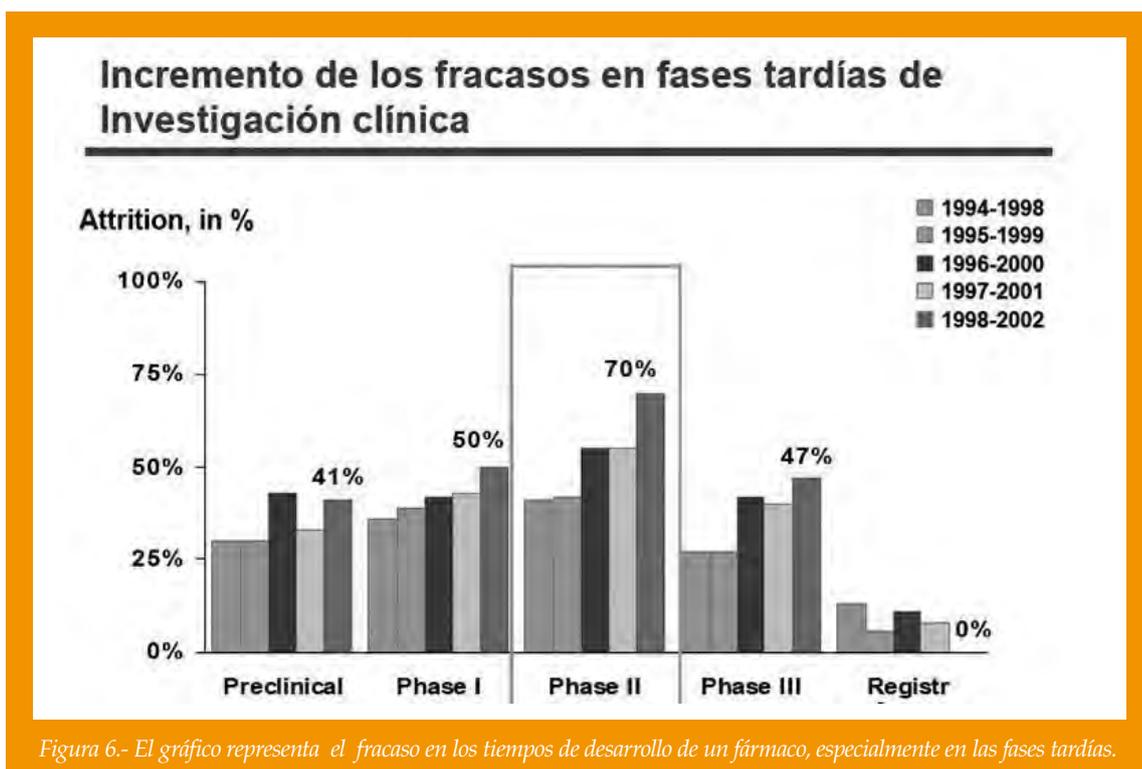
a) Aumentar el trabajo en curso, con ello se aumenta la probabilidad de comercializar una IT, pero también podrá incrementar los gastos totales y el tiempo de desarrollo, si el elevado número de compuestos fracasan en fases tardías del desarrollo. Por lo tanto, se trata de tener suficiente trabajo en curso en fases tempranas para seleccionar efectivamente moléculas con alta probabilidad de éxito en fases posteriores. Para que esta opción sea óptima sería preciso modificar la estructura actual de la I+D, mediante la colaboración en grupos y/o creación de redes de I+D farmacéutica.

b) Establecer en fases tempranas del desarrollo el valor terapéutico del compuesto para que los planes de trabajo sean los adecuados. Sin embargo, se tiene que tener en cuenta que el valor terapéutico puede variar de unos pacientes a otros por la heterogeneidad biológica y clínica. En este sentido, la identificación y utilización de biomarcadores para diagnosticar y/o identificar los pacientes adecuados, seleccionar pautas correctas y descartar pacientes con riesgo de efectos secundarios, es de fundamental im-

portancia. Si esto se realizara en fases iniciales, se mejoraría la probabilidad de éxito del compuesto en las fases clínicas posteriores. En Europa, los biomarcadores han tenido un gran impacto en el desarrollo de nuevas terapias oncológicas; el 27% de los tratamientos antineoplásicos aprobados entre 2000 y 2008, estaban indicados para pacientes con biomarcadores genéticos específicos [18].

c) El tiempo de desarrollo dependerá de la enfermedad o de la indicación, pero es fundamental la identificación de la cadena crítica de tareas del proyecto, determinando la secuencia, prioridad y cantidad de proyectos en paralelo con anterioridad a la ejecución, y de la realización de Ensayos Clínicos adaptativos y consistentes en fases II y III que pueden reducir o evitar los tiempos de espera “vacíos” entre las fases del desarrollo. La reducción del tiempo de desarrollo tiene un efecto favorable en el valor de un compuesto puesto que agilizará su llegada al mercado.

d) El coste de un programa de I+D puede dividirse en 3 categorías: el de las tareas con valor añadido (*value-added task*), el de las tareas sin valor añadido (*non value-added task*) y los costes indirectos. Es preciso identificar y eliminar las tareas sin valor añadido y reducir los costes indirectos.



e) La probabilidad de éxito. Una molécula en desarrollo puede fracasar por varios motivos. Los más importantes, por la frecuencia y el gasto que conllevan, son los fracasos que se producen en las fases II y III. Las soluciones más importantes para reducir estos fracasos incluyen, la selección adecuada de la diana y la realización en fases tempranas (fase I) de estudios “proof of concept”, en los cuales se pueden utilizar biomarcadores y/o criterios indirectos de valoración. De esta manera, y dado que la mayoría de compuestos en desarrollo van a fracasar, este fracaso sería en fases tempranas del desarrollo y con menos inversión económica.

Parece por tanto que se debe producir una transición en el planteamiento de la I+D de fármacos para aumentar el número de IT. Una alternativa atractiva al actual y casi exclusivo papel de la industria farmacéutica, sería incrementar los esfuerzos de I+D en instituciones de investigación biomédica y potenciar las iniciativas de investigación-financiación mixta [1, 9]. Los avances en genómica, y otras tecnologías, como las técnicas de imagen no invasivas, proporcionan unas oportunidades reales para desarrollar metodologías que mejoren las predicciones de eficacia y toxicidad. También hay que tener en cuenta que los avances en proteómica, transcriptómica, metabolómica y biología de sistemas proporcionarían posibili-

dades para el descubrimiento y validación de criterios de valoración farmacodinámicos e indirectos. Sin embargo, para aprovechar eficazmente estos avances y con un esquema temporal razonable, serían precisas medidas temporales y económicas muy importantes y difíciles de realizar por parte de compañías individuales o consorcios público-privados tradicionales [9].

Se ha reconocido de forma global la necesidad de conseguir un mayor intercambio de información y diálogo entre todas las partes interesadas en la agilización del desarrollo de nuevos fármacos (universidad, industria, clínicos, agencias reguladoras y asociaciones de pacientes). Ello ha originado la creación de iniciativas mixtas, públicas o privadas, tales como la “Critical Path Initiative” en EEUU y la “Innovative Medicine Initiative” (IMI) en Europa. La “Critical Path Initiative”, organizada por la FDA, trata de estimular los esfuerzos para actualizar el proceso científico a través del cual los fármacos innovadores, los productos biológicos o los dispositivos médicos, se transforman desde algo “potencialmente útil” (*proof of concept*) a un producto médico [19]. A nivel europeo, en el año 2004 la Comisión de la Unión Europea se puso en contacto con la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas (EFPIA), con el fin de identificar los obstáculos claves en el proceso de I+D de fármacos que podrían

solventarse o beneficiarse si se dispusiera de financiación y experiencia compartida entre los sectores industriales y académicos [9]. Después de varias reuniones, en las que se organizó el esquema de trabajo y la agenda estratégica, y tras comprobar el modelo con un proyecto piloto (Innomed), en diciembre de 2007 se aprobó "The Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking" [20]. La IMI es por tanto, una iniciativa pan-europea de investigación y desarrollo, enfocada estratégicamente para acrecentar la competitividad de la industria farmacéutica europea. Trata de proporcionar apoyo y agilizar la investigación y desarrollo de fármacos más seguros y efectivos para los pacientes. Las organizaciones financiadoras de esta nueva entidad legal son la EFPIA y la Comisión Europea. La asociación es una empresa conjunta (*joint venture*) de 2 billones de € y que está planificada hasta el año 2013. Los objetivos principales de la IMI son mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos, así como la gestión del conocimiento y de la educación en I+D. Inicialmente, esta iniciativa se ha centrado en 5 áreas: cáncer, enfermedades del Sistema Nervioso Central, infecciosas, inflamatorias y metabólicas [12, 13, 21]. La idea general es que la IMI apoye gran parte de los procesos de I+D pre-competitivos, fomen-

tando nuevos enfoques y tecnologías para superar los obstáculos, así como mayores colaboraciones dentro de la industria farmacéutica y con el sector académico [21].

Esta iniciativa ha levantado un gran entusiasmo e interés en toda Europa. El camino a recorrer no será fácil, como no suele serlo la innovación, pero la IMI representa una oportunidad real para reconducir la investigación biomédica en Europa. En última instancia, la IMI no sólo mantendrá el prestigio de la investigación en Europa, sino que tendrá un impacto significativo en las vidas de los pacientes [9]. Falta por comprobar sí en los últimos años se produce "un cambio de suerte" en la I+D de fármacos en Europa, pero el mensaje parece optimista.

Es evidente que los medicamentos han servido y sirven para conseguir importantes avances en la lucha contra la enfermedad y sus consecuencias, pero todavía es imprescindible continuar avanzando en nuevas áreas y patologías sin tratamiento.

El beneficio de la innovación terapéutica es indiscutible para el conjunto de la sociedad, y no se restringe al sector farmacéutico y sanitario, sino que también repercute en el conjunto de la economía.

Bibliografía

1. Cuatrecasas P.: Drug Discovery in jeopardy. The Journal of Clinical Investigation, 2006; 116 (11):2837-2842.
2. Aronson J.K.: Drug development: more science, more education. British Journal of Clinical Pharmacology, 2005; 59 (4):377-378.
3. Paul, S.M.; Mytelka, D.S.; Dunwiddie, T.; Persinger, C.C.; Munis, B.H.; Lindborg, S.R.; Schacht, A.L.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. Nature reviews. Drug Discovery, 2010; 9(March):203-213.
4. Erice statement on drug innovation. British Journal of Clinical Pharmacology, 2007;65(3):440-441.
5. Palella, F.J.; Delaney, K.M.; Moorman, A.C.; Loveless, M.O.; Fuhrer, J.; Satten, G.A.; Aschman, D.J.; Holmberg S.D.: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. The new England Journal Medicine, 1998; 338(13):853-860.
6. Food & Drug Administration Challenge and opportunity on the Critical Path to New Products. Revised version. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/whitepaper.htm> (accessed 28 February, 2005)
7. Mathieu, M.P., ed. Parexel's Bio/Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2008/2009.
8. Peck, R.W.: Driving earlier clinical attrition: if you want to find the needle, burn down the haystack. Considerations for biomarker development. Drug Discovery Today, 2007; 12:289-294.
9. Hunter, A.J.: The innovative medicines initiative: a pre-competitive initiative to enhance the biomedical science base of Europe to expedite the development of new medicines for patients. Drug Discovery Today, 2008; 13(9/10):371-373.
10. Mervis, J.: Productivity counts-but definition is key. Science, 2005; 309:726-727.
11. Schmid, E.F.; Smith D.A.: Is declining innovation in the pharmaceutical industry a myth? Drug Discovery Today, 2005; 10(15):1031-1039.
12. Ormarsdottir, S.; Reginster, J.Y.; Abadie, E.: European regulatory perspectives for innovative therapies. Osteoporosis International, 2008;19:725-731.
13. Kamel, N.; Compton, C.; Middeldelvd, R.; Higenbottam, T.; Dahlen, S.E.: The innovative Medicines Initiative (IMI): a new opportunity for scientific collaboration between academia and industry at the European level. The European Respiratory Journal, 2008; 31:924-926.
14. Kola, I.; Landis, J.: Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? Nature reviews. Drug Discovery, 2004; 3:711-715.
15. Murray, A.; Berndt, E.R.; Cutler, D.M.: Prescription drug spending trends in the United States: looking beyond the turning point. Health Affairs, 2008; w151-w160.
16. Liberti, I.; Breckenridge, A.; Eichler, H.G.; Peterson, R.; McAuslane, N., Walker, S.: Expediting patient's access to medicines by improving the predictability drug development and regulatory approval process. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2010; 87(1):27-31.
17. Shah, V.P.; Besancon, L.J.R.; Stolk, P.; Tucker, G., Crommelin, D.J.A.: The pharmaceutical sciences in 2020: Report of a conference organized by the board of pharmaceutical sciences of the International Pharmaceutical federation (FIP). Pharmaceutical Research, 2010; 27(3):396-399.
18. Committee for Human Medicinal Products. Reflection Paper on Pharmacogenomics in Oncology http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/12843506en_draft.pdf 2008.
19. Innovations-Stagnation. Challenges and opportunities on the critical path to new medical procedures. View from The U.S. Food and Drug Administration, March 2004 and Critical Path opportunity report. US Department of Health and Human Services. FDA. March 2006.
20. IMI Strategic Research Agenda://www.imi-europe.org. Date last updated: September, 15, 2006.
21. Wilkinson, E.: Will the Innovative Medicines Initiative really deliver innovative medicines? Molecular Oncology, 2008; 2:203-205.

Que nos dice la historia de la enfermedad de Parkinson

Mercedes Lorenzo Peña / María D. Cuenca-Lopez

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la degeneración de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y del cuerpo estriado. Los síntomas más típicos de la enfermedad son bradicinesia (lentitud de movimientos voluntarios), acinesia (ausencia de movimiento), rigidez muscular y temblor en reposo.

Aunque esta enfermedad no se describiera hasta principios del siglo XIX por el médico inglés James Parkinson, al que debe su nombre, se han encontrado anteriormente numerosas referencias a lo largo de la historia.



*El cirujano James Parkinson (1755-1824) describe por primera vez la enfermedad en la publicación del libro *An Essay on the shaking palsy* (1817) donde hace referencia a la parálisis agitante, hoy conocida como Enfermedad de Parkinson.*

síntomas del Kampavata: “Temblores de manos y pies; dificultad con los movimientos del cuerpo”. Además también cita varios signos y síntomas asociados actualmente con la enfermedad tales como acinesia, sialorrea, mirada fija, temblor, somnolencia constante, rigidez y demencia. En estos textos se aconsejaba como terapia la utilización de la planta *Mucuna pruriens*, en sánscrito *Atmagupta*, también conocida como “judía terciopelo” u “ojo de buey”. La medicina ayurvédica ha utilizado tradicionalmente esta planta como tratamiento del *kampavata*, para mejorar la actividad mental y el aumento de la libido. Esta planta de la familia de las fabáceas, procedente de zonas tropicales de África y Asia es rica en L-dopa, aproximadamente un 3%, aislándose por primera vez de sus semillas en 1936 por dos científicos indios. Recientemente su estudio ha cobrado mucho interés tanto en la medicina ayurvédica como en la occidental. Algunos sugieren que esta fuente natural de L-dopa (semillas de *Mucuna* en polvo) posee ventajas sobre las preparaciones convencionales de L-dopa para el tratamiento de la EP a largo plazo, ya que su acción es más rápida y prolongada.

ANTIGÜEDAD

Mercedes Lorenzo Peña y
María D. Cuenca-Lopez
Grupo de Neurofarmacología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Castilla-La
Mancha, Avda Almansa, 14.
Albacete-02006. España

-Cultura India

En la India esta enfermedad se conocía desde la antigüedad y se denominaba *Kampavata* (“*kampa*” significa temblor y “*vata*” es el humor corporal que gobierna el movimiento). En los textos vedas aparecen descripciones de personas “temblorosas” con dificultad en la concentración del pensamiento. Estos textos son los más antiguos y sagrados del hinduismo que recogen en sánscrito todo el pensamiento indio que en un principio había sido transmitido oralmente. Son el primer testimonio literario de la humanidad y datan de unos 3.000 años a.C. El *Ayurveda*, medicina tradicional india, deriva originariamente del *Atharvaveda*, uno de los cuatro Vedas clásicos. El *Caraka Samhita*, texto más antiguo del *Ayurveda*, ofrece la siguiente descripción de los

-Cultura Egipcia

Uno de los síntomas de la EP, la sialorrea, aparece descrito en un papiro egipcio de la XIX dinastía (1500-1200 a.C.) en el que se alude a un rey al que “la edad había aflojado su boca, escupía continuamente”.

-Cultura China

Los manuscritos de la medicina tradicional china revelan el diagnóstico de la EP hace más de 2.400 años. Diferentes escritos hacen referencia a esta patología que en su mayoría la defi-

Coordinado por
Dr. Jesús Miguel
Hernández Guijo

Instituto Teófilo Hernando
y Dpto. de Farmacología y
Terapéutica. Facultad de
Medicina. Universidad
Autónoma de Madrid.
Av. Arzobispo Morcillo 4.
28029 Madrid.

nían como una enfermedad relacionada con el “viento” y la “humedad”. Incluso hacían referencia a una “píldora antitemblores” que paliaba los síntomas. En la época pre dinástica, el emperador llamado Huangdi (2696 a.C.), al que se le atribuye la invención de la escritura de sistema de signos gráficos chinos, la cerámica y el calendario, escribió el primer texto clásico de la medicina china. En él mencionó que el temblor y el mareo son resultado de la exposición al viento y que éstos eran consecuencia de una disfunción del hígado, mientras que la rigidez, los espasmos y el agarrotamiento estaban relacionados con la humedad. Estos síntomas son compatibles con la rigidez y el temblor observados en enfermos de Parkinson. Zhang Zihe (1151-1231 a.C.) (Dinastía Jin) en su libro “Ru Men Shi Qin” describió no sólo los temblores, la rigidez y la incapacidad para llevar a cabo tareas motoras, sino también detalles como la inexpresividad del rostro o la falta de destreza en el movimiento de los dedos. Estos últimos síntomas se describieron por primera vez en la literatura china. También enunció síntomas como la irritabilidad y la depresión, según él, motivados por el miedo. El libro llamado “Indagar en la causa de las enfermedades” perteneciente a la Dinastía Sui (605-616 a.C.) explica que “el mecanismo patogénico del trastorno para moverse libremente es la invasión del viento desde la superficie del cuerpo hasta los músculos”. Y añade: “Las personas afectadas por el viento sufrirán de inmovilidad y agarrotamiento”. Durante la Dinastía Tang, Sun Simiao (581-682 a.C.) escribió un libro titulado “Una receta esencial cuesta miles de oros”, considerado la primera enciclopedia sobre medicina de China. En el volumen 8 recomienda para el “mal del viento” tomar vino de Jinya: “para aquellos que durante años se sienten pesados, como si les tiraran de una cuerda cuando levantan un brazo, un pie o el cuerpo, para aquellos que encuentran dificultad para girar, para andar sin arrastrar las piernas y que no pueden impedir caminar como si fueran a arrancar a correr”. En el libro clásico Hua Zhong Zang (220-228 a.C.) (Dinastía 6) en un capítulo titulado “Tesis de la parálisis muscular” se detalla una forma de andar particular: “Un caminar rápido como si fuera a correr involuntariamente y no pudiera parar”. Por último, en los textos sobre medicina de la Dinastía Ming, se describen varios tipos de temblores en la “enfermedad del viento”. Wang Kentang (1549-1613) recomendaba en un compendio de 44 volúmenes titulado “Estándares para el diagnóstico y tratamiento” la “píldora contra el temblor”. Según el investigador Román “esta medicina contenía entre sus numerosos elementos sustancias dopaminérgicas,

anticolinérgicas y antioxidantes que resumen en una sola preparación nuestros conceptos actuales de la terapia de la EP”

-Cultura Clásica

En la época clásica también se encuentran citas sobre esta enfermedad. En la Iliada de Homero (siglo VIII a.C.), el septuagésimo Rey Nestor expresa: “Mis piernas ya no son firmes, mi amigo, ni mis pies, ni tampoco mis brazos, como lo hacían antes...”. Para los griegos la lentitud de movimientos, bradicinesia, era bien conocida. Hipócrates (460-360 a.C.) mencionó en sus escritos el temblor en personas cuyas manos estaban quietas. Según Celio Aureliano, traductor y médico latino del siglo V; Erasístrato de Ceos (310-250 a.C.), anatomista griego y médico real bajo Nicátor Seleuco I de Siria, describió el bloqueo que se produce en la EP.



La planta *Mucuna pruriens* contiene L-dopa y se empleó antiguamente para tratar los síntomas de la EP.

En “los ocho libros de la Medicina” (“De medicina octo libri”), Aulo Cornelio Celso (25-50) aconseja para aquellos que sufrieran temblor: relajación, masaje de los miembros, juegos de pelota, paseos y evitar tanto la administración de drogas que aumenten la micción, como los baños o sudor seco. En este texto hace una diferencia entre el temblor sutil del ordinario, que era independiente del movimiento voluntario; por lo que parece que se refería al temblor de reposo. También indica que este temblor podía aliviarse mediante la aplicación de calor y sangrías.

Dioscorides (40-90), médico, farmacólogo y botánico griego de Sicilia (Asia Menor) vivió en tiempos de Nerón. Escribió “De Materia Medica”, obra precursora de toda las farmacopeas modernas y uno de los libros de hierbas de más influencia en la historia. En él, escribió que una preparación de testículos de castor preparados con vinagre y rosas, tanto bebida como unguida, era útil sólo para los letárgicos si no para los temblores y las convulsiones, y para todas las enfermedades de los nervios.

El médico griego de Marco Aurelio, Claudio Galeno (129-210 a.C.) distinguió el temblor de reposo del producido durante el movimiento.

Observó el temblor como... “una condición lamentable en la cual el movimiento es inestable y no obedece al control voluntario”. Pudo haber observado un temblor esencial, pero las alteraciones de la marcha que lo acompañaban sugieren la EP... “Este tipo de parálisis impide al enfermo deambular con rectitud, como si caminara por una fuerte pendiente”.

- Cultura Judaica y Cristiana

Aunque los israelitas carecían de textos médicos, en la Biblia se pueden encontrar referencias neurológicas. En el Antiguo Testamento, específicamente en el Eclesiastés (300-200 a.C.) podemos leer: “En el día que tiemblen los guardianes de la casa y se encorven los hombres fuertes” (Eclesiastés 12; 3-8). Según la interpretación clásica cada parte del cuerpo está representada de forma simbólica. Así “los guardianes de la casa” y “los hombres fuertes” se refieren a las manos y los hombros, respectivamente. Es decir, esta sentencia refiere el temblor de manos y encorvamiento de hombros propios de la EP. Otra cita menos clara que la anterior “Le corrige (Dios) mediante dolor en su lecho y por un continuo temblor de sus huesos” (Job 34; 19), describe “un temblor continuo” en un paciente con pluripatología. En el Nuevo Testamento, se encuentra la siguiente descripción: “Había una mujer que durante dieciocho años había sido paralizada por un espíritu...dobla da y totalmente incapaz de mantenerse de pie” (Lucas 13:11).

- SIGLO XVI

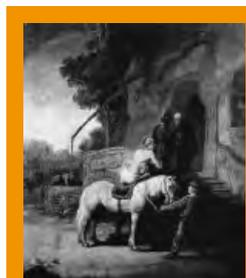
En el Renacimiento, Leonardo da Vinci (1452-1519) advirtió en sus manuscritos de la Colección Real del Castillo de Windsor en Inglaterra, que algunas personas experimentaban simultáneamente movimientos anormales involuntarios y dificultad para realizar acciones volitivas. Relataba “aparece claramente en paráliticos cuyos miembros se mueven sin consentimiento de la voluntad y esta voluntad, con todo su poder no puede impedir que las extremidades tiemblen”. La mezcla de dificultad con movimientos voluntarios y temblor deja poca duda del diagnóstico de EP. Al final de su vida, Leonardo fue incapaz de pintar debido a la falta de control del movimiento de sus manos. Se especula que él mismo sufrió esa enfermedad.

En Enrique VI de Shakespeare (1564-1616), uno de sus personajes, Say, se agita, estremece e inclina la cabeza, de modo semejante a los enfermos de Parkinson. En una escena Dick pregunta intencionadamente a Say “¿porqué tiem-

blas de ese modo?” Y Say contesta “es debido a la parálisis y no al miedo”.

- SIGLO XVII

La pintura “El Buen Samaritano” de Rembrandt (1606-1669), donde la cara y las manos del posadero adoptan una forma típicamente parkinsoniana, hace descartar la idea de que la EP sea consecuencia de la civilización moderna.



“El buen samaritano de Rembrandt” donde se aprecia que el posadero adopta una postura típica de enfermos de Parkinson.

En esta época, Franciscus de le Bœe, llamado Sylvius (1614-1672) realizó varios estudios basándose en los diferentes temblores observados en algunos enfermos. Distinguió los que aparecían en reposo (tremor coactus) de los que ocurrían cuando el individuo realizaba un movimiento (motus tremulous). También, Tulp (1641) en su “Observationes medicae” describe el caso de un herrero que después de una sangría comienza a temblar estando en reposo.

El doctor Hungaro Ferenc Pápai Páriz (1649-1716) fue el primero en describir formalmente en 1690 en su libro “Pax Corporis” los cuatro síntomas principales de la EP: temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. Debido a que su libro fue publicado en Hungaro, su descripción de la EP fue ignorada de la literatura médica a favor de otras posteriores.

- SIGLO XVIII

En este siglo, Francois Boissier de Sauvages de la Croix (1706-1767) estableció claramente que existían temblores de reposo (“palpitaciones” según él), que desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento. También en esta época, el médico David Hieronymus Gaubius (1758) describió la particular forma de caminar de un grupo de pacientes que avanzaban con pequeños pasos cada vez más rápidos sin poder detenerse. Johannes Baptiste Sagar (1732-1813), también, describe a una paciente con festinación.

En 1776, el famoso cirujano escocés John Hunter (1728-1793) comentaba un caso clínico en una reunión científica en Londres: “las manos de Lord L. están perpetuamente en movimiento sin que exista sensación de cansancio.

Cuando el duerme, sus manos están perfectamente quietas, pero cuando el despierta, al poco rato comienzan a moverse”.

- SIGLO XIX

Unos años más tarde, ya en el siglo XIX, un discípulo del curso sobre teoría y práctica quirúrgicas de Hunter, James Parkinson, sería el primero en reconocer la relación entre varios síntomas extraños con una misma enfermedad. En su libro “Ensayo sobre la Parálisis Agitante” publicado en Londres en 1817 a sus 62 años ofreció la primera definición detallada de esta enfermedad que describió como “movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a las partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y una forma de caminar con pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados”. En el prólogo de su ensayo, reconocía que eran unas “sugerencias precipitadas” porque había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva y no había realizado exámenes clínicos rigurosos, ya que no había examinado personalmente ningún paciente que sufriera esta enfermedad. A pesar de eso, fue el primero que logró definir con precisión varios casos típicos. Revisó la historia de seis pacientes londinenses de edades comprendidas entre 50 y 72 años. De los seis pacientes estudiados, sólo dos reunían los rasgos característicos y tres fueron observados superficialmente. El primero era un jardinero de más de 50 años, sin antecedentes mórbidos, sin vicios y con una vida ordenada. Su segundo caso fue un individuo con tendencia al alcoholismo de más de 60 años, asistente de la oficina de un magistrado, al que veía de vez en cuando en la calle. El tercero se trataba de un marinero de 65 años, que atribuía su enfermedad a la humedad.

Parkinson dio como explicación del fenómeno una alteración en el funcionamiento de la médula espinal, que podría extenderse al bulbo, descartando un compromiso más alto, ya que no encontró “modificación del intelecto ni de los sentidos”. Aunque la descripción inicial no es muy completa, ya que no aludió dos características importantes de estos enfermos, la rigidez y el deterioro cognitivo, su mérito está en unificar una serie de síntomas que aparecían aislados. El no mencionar la rigidez se podría deber a que en aquella época el tono muscular no se examinaba. Parkinson suponía que se trataba de un trastorno de la médula espinal en la zona de las vértebras cervicales.

Como tratamiento proponía: “... sangrías en la parte superior del cuerpo. También han de aplicarse ventosas en esta zona y extraer pus mediante la colocación de emplastos de cantáridas. En caso necesario se puede cauterizar para eliminar el pus. Antes de que se conozca la causa verdadera de la enfermedad no se aconseja usar medicamentos. Puede estar también indicada la toma de mercurio, como sucede en otras enfermedades destructivas. La debilidad muscular, o miastenia, se confunde a menudo con una postración general. Sin embargo, una alimentación vigorosa y “medicamentos tónicos” no resultan eficaces, ya que la enfermedad se basa en una interrupción del fluido nervioso hacia las partes del organismo afectadas”.

James Parkinson también es recordado por relatar en 1812 el primer caso de apendicitis (describe la apendicitis y contribuye a determinar la etiología de la muerte por apendicitis). Además de médico, fue geólogo, paleontólogo y comprometido con la política. Consiguió huir de la horca por conspirar contra el rey Jorge III. Murió en Londres en 1824 a los 69 años.

El trabajo de Parkinson quedó en el olvido hasta que varias décadas más tarde en 1880, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot (1825-1893), padre de la neurología clínica, expone por primera vez que los enfermos de Parkinson presentan rigidez y que no todos sufrían temblores y parálisis. En reconocimiento al trabajo de su colega inglés rebautizó a la “parálisis agitante” como “Enfermedad de Parkinson”.

- SIGLO XX

En 1919, Tretiakoff descubrió la parte del cerebro implicada en la EP, localizándola en la sustancia nigra situada en el mesencéfalo, la parte alta del tronco cerebral. En resumen, su patología es debida a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal, que irradian desde la zona compacta de la sustancia nigra hacia el cuerpo estriado.

Paralelamente a los progresos hechos a lo largo de los años 50 y 60 sobre los mecanismos implicados en la biosíntesis de dopamina, los fisiólogos aumentaban su conocimiento sobre fisiología de la EP.

La dopamina, llamada así porque es una monoamina, fue sintetizada por primera vez por Barger and Ewens en 1910 en los laboratorios Wellcome en Londres. Posteriormente, en los mismos laboratorios, Sir Henry Dale descubrió que era un compuesto similar a la epinefrina.



En 1980 en Holanda, Van Der Wereld, un horticultor holandés con la EP, nombró “Dr. James Parkinson” a un tulipán blanco y rojo que fue premiado internacionalmente y convertido en el símbolo mundial de esta enfermedad. Karen Painter, también enferma de Parkinson, diseñó este tulipán con las hojas en forma de las letras “P” y “D” (iniciales de Parkinson’s Disease) como símbolo unitario. En 1997, el día 11 de abril fue declarado por la Organización Mundial de la salud (OMS) Día Mundial del Parkinson, coincidiendo con el aniversario del nacimiento de James Parkinson

Unos 30 años más tarde, Peter Holtz en Alemania descubrió la enzima dopa-decarboxilasa (DDC) que convertía la levodopa (L-dopa), 3,4-hidroxifenilalanina, en dopamina. Este descubrimiento proporcionó el conocimiento de un mecanismo que explicaría la formación de dopamina en el cerebro, ya que la L-dopa, al contrario que la dopamina, sí puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Poco después del descubrimiento de la DDC, Blaschko, en Cambridge, propuso que la L-dopa y la dopamina eran metabolitos intermedios de la ruta metabólica de la formación de las catecolaminas: epinefrina y norepinefrina. Al principio de los 60, Toshiharu Nagatsu, estudiante postdoctoral en el National Institutes of Health (NIH) descubrió la enzima tirosinohidroxilasa, que es la responsable de catalizar la conversión del aminoácido tirosina a L-dopa, precursor de la dopamina. Esta enzima limita la velocidad en la formación de L-dopa, dopamina y de todas las catecolaminas.

En los años 50, el fisiólogo sueco Arvid Carlsson que entonces trabajaba como estudiante postdoctoral en el laboratorio de farmacología cardíaca de Bernard Brodie en USA, mientras investigaba los mecanismos por los que la reserpina disminuía la tensión sanguínea y ralentizaba el ritmo del corazón, observó que los animales tratados con reserpina presentaban una disminución en los niveles de dopamina y una pérdida del control del movimiento. Posteriormente se comprobó que la reserpina poseía un efecto periférico y central. Esta disminución de dopamina se consideraba como responsable de muchos de los efectos producidos por la reserpina en animales, como: sedación, postura encorvada, ptosis y baja temperatura del cuerpo. Estos efectos eran similares a los síntomas de la EP. Al regresar a Suecia y establecerse en su propio laboratorio en la Universidad de Lund, y posteriormente en la Universidad de Göteborg, demostró que la L-dopa revertía los efectos acinéticos de la reserpina en conejos. Carlsson demostró que al administrar L-dopa a conejos reserpizados, éstos pasaban de ser totalmente pasivos a estar alerta. El tratamiento con reserpina redujo los depósitos de dopamina en el cerebro, y la administración de L-dopa causó un agudo incremento de dopamina en éste. Por la misma época, Montagu en Londres demostró, por primera vez, que la dopamina estaba presente en el cerebro. Otro investigador, Oleh Hornykiewicz, en la década de los 60, encontró también una depleción de dopamina en el estriado de pacientes fallecidos de EP. Incluso determinó la relación existente entre el déficit dopaminérgico y el grado

de atrofia nigric. Estas investigaciones aclararon la relación entre los síntomas de la EP y la carencia de dopamina en ciertas áreas del cerebro. Carlsson desarrolló una nueva técnica para medir la cantidad de dopamina en los tejidos cerebrales y encontró, junto con Bertler y Rosengren, estudiantes de su laboratorio, que trabajaban con animales y Sano, colaborador suyo en Japón, que trabajaba con humanos, que los niveles de dopamina en el estriado de los ganglios basales, un área del cerebro importante para el movimiento, eran particularmente altos. La concentración de dopamina encontrada era igual a la de norepinefrina. Carlsson observó que tal paridad no se esperaría si la dopamina fuera simplemente un compuesto precursor y concluyó que la dopamina probablemente tenía una función por sí misma en el cerebro (neurotransmisor) además de actuar como un compuesto precursor. El cerebro utiliza L-dopa para producir dopamina, la cual se almacena dentro de las células hasta que es requerida por el organismo para el movimiento del cuerpo. La dopamina se libera después en la sinapsis (espacio entre las células) y se une al receptor de dopamina de otra célula. De este modo se permite el control y modulación adecuados del movimiento del cuerpo. Carlsson obtuvo el Premio Nobel de Fisiología en el año 2000, junto con Eric Kandel y Paul Greengard, por demostrar que la dopamina era un neurotransmisor de gran importancia para el control de nuestros movimientos y no sólo un precursor de adrenalina y norepinefrina, como se creía.

En la década de 1940, lo primero que se intentó para tratar la EP fue disminuir la actividad colinérgica mediante medicamentos anticolinérgicos. Inicialmente se emplearon extractos de belladona, ricos en los alcaloides: atropina, escopolamina e hiosciamina. La atropina tiene un efecto central y un cierto uso terapéutico eficaz en esta enfermedad; sin embargo, su acción sobre receptores periféricos de diferentes sistemas hacía que el tratamiento tuviera muchas reacciones colaterales. Posteriormente, se han desarrollado muchos fármacos que buscaban sustituir a la atropina y a los anticolinérgicos de uso periférico, pero con menores efectos colaterales. Algunos ejemplos incluyen: Hidroclorato de trihexifenidil, Mesylato de benztropina, Procyclidine, Hidroclorato de biperiden y Etopropazina. En la práctica, de estas sustancias únicamente se usa el trihexifenidil que es un anticolinérgico que tiene mayor efecto central y menor periférico, comparado con los demás anticolinérgicos. Estos medicamentos pueden proporcionar beneficios leves

en el control sintomático de los problemas motores primarios. Se usan sobre todo en el tratamiento del parkinsonismo inducido por medicamentos y son útiles para el tratamiento específico del temblor de reposo.

Como la mayoría de los síntomas de la enfermedad de Parkinson son atribuibles a la falta de dopamina en el estriado del cerebro, la mayoría de los medicamentos antiparkinsonianos están dirigidos a restituir, simular o mejorar temporalmente la dopamina. Puesto que no era posible administrar directamente dopamina, pues se conocía que no pasaba la BHE para alcanzar su lugar de acción, era lógico utilizar algún precursor de la misma. Los intentos con tirosina o fenilalanina fueron infructuosos, ya que la tirosinahidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de la dopamina posee una escasa capacidad y su actividad está reducida en la EP. Otro precursor más idóneo podía ser la L-dopa, que puede pasar la barrera del cerebro y se transforma en los tejidos cerebrales en dopamina, gracias a la acción de la enzima DDC. Esta enzima a diferencia de la anterior, es una enzima ubicua de alta capacidad.

La dopamina es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina y adrenalina. Es sintetizada a partir de tirosina que, por acción de la enzima tirosinahidroxilasa es hidroxilada para convertirse en L-dopa, que posteriormente es descaboxilada por la dopa-descarboxilasa para dar lugar a dopamina.

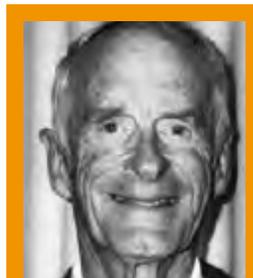
La L-dopa se encuentra de forma natural en plantas tropicales del género *Mucuna* y, por supuesto, en la Vicia faba, fuente inicial de la L-dopa comercial. Desde el punto de vista industrial, la síntesis de L-dopa no fue posible hasta que William S. Knowles desarrollara un método de catálisis asimétrica que permitía la obtención específica del enantiómero L-dopa, ya que aunque la dopamina es una molécula aquiral, la enzima DDC actúa de manera específica sobre el citado enantiómero Levo, por lo que la administración de dopa en forma racémica, que es la que se obtendría sin este tipo de catálisis, produciría una acumulación de D-dopa que no sería metabolizada con los consiguientes efectos secundarios. Desde 1974 la L-dopa se obtiene industrialmente por la compañía Monsanto (USA), para la cual trabajaba Knowles. En el proceso se utiliza un catalizador quiral preparado con un compuesto de fósforo (fosfina quiral) que unido al rodio lleva a cabo la hidrogenación selectiva de la fenilalanina para producir L-dopa con un rendimiento del 97,5%. Como reconocimiento a esta im-

portante contribución a la ciencia, Knowles recibió el Premio Nobel en el año 2001.

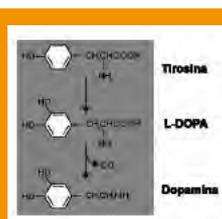
Historicamente, el uso de L-dopa en el tratamiento de la EP comienza en 1961, cuando Birkmayer y Hornykiewicz encontraron que el uso de pequeñas dosis de L-dopa por vía intravenosa aliviaba de forma transitoria algunos de los síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, no fue de valor práctico como tratamiento debido a su toxicidad asociada. El empleo clínico por vía oral de la L-dopa se inició años más tarde, cuando George C. Cotzias convirtió la respuesta transitoria en un tratamiento a larga escala con éxito. Empezando con pequeñas dosis de L-dopa, suministradas oralmente cada dos horas bajo observación continua, y aumentando gradualmente la dosis fue capaz de estabilizar pacientes con dosis suficientemente grandes para causar una remisión dramática de sus síntomas. El primer estudio que muestra mejoras en pacientes por el tratamiento con L-dopa fue publicado en 1968. El resultado fue confirmado pronto por otros investigadores, lo que convirtió a la L-dopa en el primer descubrimiento revolucionario en el tratamiento y estudio de la EP. El éxito de la L-dopa abrió el camino al estudio neuroquímico sistemático del resto de las enfermedades neurodegenerativas. Esta sustancia también se ha investigado para el tratamiento de la demencia, la intoxicación con manganeso, la insuficiencia cardíaca, la encefalopatía hepática y para la diagnosis de los desórdenes de la pituitaria y en fases presintomáticas de la enfermedad de Huntington.

La L-dopa está considerada como el primer fármaco que permite recuperar la pérdida funcional causada por la destrucción de neuronas dopaminérgicas. Sigue siendo el agente más efectivo en el manejo de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero no cura o detiene la progresión de la enfermedad. Los síntomas que mayoritariamente remiten con su empleo son: rigidez, temblor, bradicinesia, marcha, hipomimia y micrografía.

El enfoque farmacológico actual es aquel que trata de restaurar la actividad de la vía dopa-



William S. Knowles recibió el Premio Nobel en 2001 por el descubrimiento de la catálisis asimétrica de la L-dopa que permitió su fabricación industrial.



La dopamina es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina y adrenalina. Es sintetizada a partir de tirosina que, por acción de la enzima tirosinahidroxilasa es hidroxilada para convertirse en L-dopa, que posteriormente es descaboxilada por la dopa-descarboxilasa para dar lugar a dopamina.

minérgica revirtiendo los síntomas apenas aparecen. Esto se puede conseguir:

- Aumentando los niveles de dopamina, bien aumentando su síntesis o su liberación (medicamentos dopaminérgicos)

- Usando agonistas dopaminérgicos sobre el receptor DA₂

- Bloqueando la inactivación de la Dopamina (medicamentos inhibidores enzimáticos)

Los medicamentos dopaminérgicos clave utilizados para tratar la EP son: La L-dopa y los agonistas dopaminérgicos. Ambos medicamentos aumentan los niveles de dopamina en el cerebro, pero lo hacen de formas diferentes.

La L-dopa se administra en combinación con inhibidores de la DDC, como la carbidopa, para disminuir sus efectos secundarios. Como la carbidopa no puede atravesar la barrera cerebral de la sangre, únicamente inhibe la DDC periférica. Como consecuencia, inhibe sólo periféricamente la conversión de L-dopa en dopamina y esto reduce los efectos colaterales causados por dopamina en el SNP y, asimismo, incrementa la concentración de L-dopa y dopamina en el cerebro.

Los agonistas dopaminérgicos, por el contrario, no tienen que ser convertidos en dopamina; sino que, ellos simulan la dopamina y actúan directamente sobre los receptores de ésta en el cerebro. Estos fármacos se utilizan especialmente en pacientes más jóvenes y saludables. Los agonistas dopaminérgicos que se usan con más frecuencia incluyen: Pramipexol, Ropinirol, Pergolide y Bromocriptina. Estudios recientes indican que los agonistas dopaminérgicos pueden ser también neuroprotectores, lo que significa que pueden prevenir o demorar la muerte de las células cerebrales que producen la dopamina. A pesar de que los dos primeros agonistas han sido empleados más ampliamente para varias etapas de la EP que los demás, no hay evidencias rigurosas de que uno sea mejor o más seguro que otro, ya que no se han realizado estudios clínicos para su comparación. La mayoría de los efectos secundarios informados de los agonistas dopaminérgicos son iguales a los que se le atribuyen a la L-dopa. Esto se debe a que tanto la L-dopa como los agonistas dopaminérgicos refuerzan o simulan a la dopamina. Con los agonistas dopaminérgicos también puede ocurrir discinesia (movimiento involuntario), aunque esto se produce con más frecuencia con el uso de la L-dopa.

El sumanirol es un prometedor agonista dopaminérgico ya que una dosis tiene una mayor duración que la de otros agonistas dopaminérgicos. Es posible que este medicamento ayude a evitar la desaparición de los efectos y a disminuir el riesgo de desarrollar discinesia, además de reducir los temblores, la rigidez y la torpeza en los movimientos.

Recientemente, para proporcionar una estimulación más continua de los receptores de dopamina, los científicos han desarrollado un agonista dopaminérgico en forma de un parche (sistema transdérmico de Rotigotina – Parche de dopamina). El parche se aplica en la piel cada 24 horas. Al igual que el sumanirol, el parche de dopamina puede reducir la “desaparición del efecto” y disminuir el riesgo de desarrollar discinesia. Otro beneficio del medicamento es que una persona pueda tomar menos, o posiblemente ningún medicamento oral, mientras esté usando el parche. Un estudio señala que las personas que usaron el parche de dopamina tuvieron una mejoría significativa en la movilidad en comparación con los que utilizaron un placebo.

Otro medicamento considerado tradicionalmente como dopaminérgico es la amantadina. Inicialmente se desarrolló como fármaco antiviral para tratar la influenza y, por casualidad, se descubrió que tenía beneficios sintomáticos en la EP. A pesar del hecho de que se ha estado usando como agente antiparkinsoniano durante muchos años, se sabe poco acerca de su mecanismo de acción precisa en el cerebro. Aunque se considere dopaminérgico, estudios recientes sugieren que puede afectar a otras vías neuroquímicas que contienen los mensajeros químicos como la del glutamato o la de la acetilcolina. La amantadina proporciona sólo alivio sintomático leve y, por consiguiente, se ha usado con más frecuencia cuando se diagnostica la EP por primera vez. Existe un renovado interés en el uso de este medicamento para la EP, ya que estudios recientes muestran que puede tener también propiedades neuroprotectoras. El compuesto puede ayudar a disminuir las fluctuaciones motoras y la discinesia inducidas por la L-dopa pero tiende a causar insomnio y cansancio durante el día. Otros efectos secundarios pueden incluir livedo reticularis (manchas rojas o moradas en la piel, con frecuencia en las piernas), inflamación de los pies, ansiedad, mareos, retención urinaria y alucinaciones.

Otro modo de aumentar los niveles de dopamina se consigue utilizando los medicamentos

inhibidores enzimáticos, tales como los inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa (COMT) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO-B), ya que ambos impiden la descomposición de la L-dopa.

Los inhibidores de la COMT, como la entacapona y tolcapona, bloquean la enzima catecol-o-metil transferasa. Esta enzima está presente en el organismo y convierte la L-dopa ingerida en 3-O-metildopa, sustancia que carece de valor terapéutico para la EP. Al bloquear esta enzima, hay más L-dopa disponible para entrar al cerebro y reducir los síntomas de la EP. Estos agentes sólo son eficaces cuando se usan junto con L-dopa.

Los inhibidores de la MAO-B (un tipo de MAO) actúan bloqueando la enzima monoaminoxidasa que cataliza la destrucción de dopamina en el cerebro. De este modo, se dispone de más dopamina para enviar mensajes. Como nombres comerciales de este tipo de fármacos podemos citar: Eldepryl, Zelapar y Azilect. Las ventajas de los inhibidores de la MAO-B es que permiten reducir la dosis de L-dopa y retrasan la aparición de los efectos secundarios más graves. Los inconvenientes son que tienen reacciones graves con ciertos antidepresivos, tienen numerosos efectos secundarios, como molestias digestivas, síntomas pseudogripales, reacciones cutáneas y dolor articular.

En la EP, los bajos niveles de dopamina pueden afectar el equilibrio de la dopamina y de otro agente químico del cerebro, la acetilcolina. A veces se recetan medicamentos anticolinérgicos en un esfuerzo para restaurar este equilibrio. Estos medicamentos pueden ser útiles para los temblores que no responden a otros medicamentos.

La L-dopa y los agonistas dopaminérgicos siguen siendo los medicamentos más eficaces para el tratamiento de la EP, y se consideran la primera línea de tratamiento. No obstante su empleo crónico se asocia con la aparición de fluctuaciones motoras, describiéndose además una capacidad neurotóxica de la Dopamina. Ello promueve la investigación constante de nuevos fármacos que permitan estabilizar los niveles plasmáticos de la L-dopa y reducir las dosis útiles necesarias. Los medicamentos citados anteriormente como los anticolinérgicos, la amantadina, los inhibidores COMT e inhibidores de MAOB se recetan casi siempre en conjunto con la L-dopa y los agonistas dopaminérgicos. Estos medicamentos se consideran tratamientos de segunda y tercera línea para la EP.

- SIGLO XXI

Recientemente se ha observado que la minociclina, un antibiótico de la familia de la tetraciclina, tenía efectos neuroprotectores sobre las células cerebrales productoras de dopamina en un modelo de EP en ratas. Este descubrimiento hace pensar en la posibilidad del uso de tetraciclinas neuroprotectoras para el tratamiento de la EP, y se someterá indudablemente a su posterior investigación.

También se ha encontrado que otro tipo de sustancias, los factores de crecimiento (GDNF e Inmunofilina) pueden ser utilizados como tratamiento farmacológico en el tratamiento de la EP. Estas sustancias son proteínas que se encuentran de forma natural en el organismo y que ayudan a rescatar y reparar las células cerebrales dañadas para que puedan sobrevivir y crecer. Los factores neurotróficos derivados de las neuroglías (GDNF) parecen desempeñar una función en la supervivencia de las células cerebrales en la sustancia nigra, el área del cerebro afectada por la EP. En modelos animales de EP, los GDNF demostraron la reparación y el crecimiento de células cerebrales productoras de dopamina dañadas. En estudios en humanos, los GDNF fueron inoculados directamente en los ventrículos del cerebro; sin embargo, estos estudios no se continuaron debido a efectos secundarios intolerables y a la posibilidad de que los GDNF no estuvieran llegando a las células cerebrales que los necesitaban. Se continúan investigando nuevas formas de inocular los GDNF directamente a las células de la sustancia nigra. Otros factores neurotróficos de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento del fibroblasto (FGF), el factor neurotrófico de crecimiento ciliar (CNTF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) están también en investigación. Las inmunofilinas son un grupo de proteínas que recientemente se ha encontrado que estimulan el crecimiento de las células cerebrales. La inmunofilina GPI-1046 recibió atención en la prensa popular a finales de la década de 1990 cuando un estudio demostró que producía brotes de células cerebrales en modelos en animales de enfermedades tales como la EP.

En la actualidad se están llevando a cabo estudios sobre el uso de fitofármacos para el tratamiento de la EP. Las plantas Ginkgo biloba y Ginseng han demostrado tener efectos neuroprotectores en modelos de rata de EP, pero no se han estudiado a fondo en seres humanos. También se están haciendo estudios sobre la validez de la cúrcuma para el tratamiento de dicha enfermedad. La variedad de Cúrcuma

peruana es llamada "Cúrcuma Longa", y toma el nombre popular de "Palillo". Se cultiva principalmente en la selva peruana y los estudios recientes indican que es abundante en bisdemetoxicurcumina, un antioxidante que puede combatir la acumulación de proteínas en el cerebro. La curcumina es no sólo eficaz a múltiples niveles sino que puede tener menos efectos laterales y menos toxicidad que muchos otros AINEs, incluyendo ibuprofeno. También se están haciendo estudios sobre el coenzima Q10 (CoQ10) como un posible agente neuroprotector.

No se ha demostrado un efecto neuroprotector de las vitaminas C y E en el tratamiento de la EP, no obstante algunos pacientes comentan una disminución en el tiempo "inactivo" cuando ingieren vitamina C. Es probable que estos antioxidantes sean más beneficiosos cuando se administran juntos que individualmente.

Aunque las siguientes sustancias no son necesariamente nuevos medicamentos en desarrollo, han mostrado tener una relación con la EP en estudios publicados recientemente:

El consumo de cafeína ha sido asociado con una incidencia más baja de la EP. Algunos estudios en animales sugieren que la cafeína puede tener un efecto neuroprotector. Medicamentos nuevos con propiedades similares a la cafeína podrían ser neuroprotectores de las células cerebrales productoras de dopamina.

Desde hace mucho tiempo se ha observado que las personas que fuman cigarrillos tienen una tasa más baja de la EP. Algunos opinan que la nicotina puede proteger de daños a las células productoras de dopamina. Estudios en ratas mostraron que la nicotina protegía con-

tra la muerte inducida con MFTP (metil-feniltetrahidropiridina) de las células productoras de dopamina. Otros han propuesto la posibilidad de que la nicotina pueda regular la liberación de dopamina en el cerebro y pueda mejorar la memoria y el pensamiento. En oposición a estos estudios y teorías, un estudio doble ciego demostró que las personas con EP que utilizaron parches de nicotina no mostraron mejoría en los síntomas motores en comparación con las que recibieron un parche de placebo. Hasta ahora no se sabe bien la relación entre la nicotina y la EP, por lo que es necesaria más investigación.

El hecho de que la EP afecte más a los hombres que a las mujeres podría indicar que las hormonas femeninas, los estrógenos, pueden ayudar a prevenir o demorar su desarrollo. Un estudio reciente comparó las historias clínicas de 72 mujeres con diagnóstico de EP con mujeres de la misma edad que no tenían EP. Los resultados mostraron que las mujeres con diagnóstico de la EP tenían: una tasa significativamente más alta (casi tres veces) de histerectomía, una tasa más alta de menopausia temprana y una tasa más baja de uso de reemplazo hormonal de estrógeno después de la menopausia. Estos hallazgos sugieren que el estrógeno u otras hormonas femeninas pudieran ayudar a proteger las células cerebrales productoras de dopamina y, a su vez, prevenir o demorar el inicio de la EP.

Aunque se seguirán desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento de la EP, las investigaciones más interesantes se centran en el estudio de los agentes neuroprotectores y neurorestauradores. Estos medicamentos representarán el próximo avance importante en el tratamiento de la EP, ya que detendrán o retrasarán la progresión de la enfermedad.

Bibliografía

- Fahn S. The History of Levodopa as it Pertains to Parkinson's Disease. Disponible en: <http://www.movementdisorders.org/education/onlinecme/levodopa/print.pdf>
- García Ruiz P.J. y Meseguer E. Breve historia de la L-Dopa. *Neurología* 2002; 17 (4): 214-7.
- García Ruiz P.J. Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2004; 19 (10): 735-737.
- James Parkinson. Historia de la medicina. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/parkinson.htm>
- Katzenschlager R., Evans A., Manson A., Patsalos P.N., Ratnaraj N., Watt H., Timmermann L., Van der Giessen R. y Lees A.J. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1672-1677
- El símbolo de la enfermedad de Parkinson. Disponible en: http://www.parkinsonsalamanca.org/index.php?option=com_content&view=article&id=50&Itemid=62
- Marjama-Lyons J., Lieberman A.N., Medicamentos para la Enfermedad de Parkinson, 3ra Edición. Editor: Gale Kittle Disponible en: <http://www.parkinson.org/Document.Doc?id=58>
- Reserpina. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Reserpina>
- Tagle P. Historia de la Enfermedad de Parkinson. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/Cuadernos/2005/HistoriaParkinson.pdf>
- Viartis. Enfermedad de Parkinson. La Historia de la Enfermedad de Parkinson. Disponible en: <http://viartis.net/parkinsons.disease/history.htm>
- Zhang, Z.; Dong, Z. y Román, G. C. Early Descriptions of Parkinson Disease in Ancient China. *Archives of Neurology*. 2006;63:782-784.

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

ANGINA DE PECHO

La ranolazina (*Ranexa*®, Menarini) es un agente antianginoso autorizado como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio). Actúa inhibiendo selectivamente la corriente tardía de entrada de sodio (I_{Na}) relativa al pico de I_{Na} , que resulta en una disminución de Na^+ y de la sobrecarga de Ca^{2+} intracelular y una atenuación de los efectos eléctricos y mecánicos perjudiciales asociados a la sobrecarga de calcio. Todo ello se traduce en una reducción de los requerimientos de oxígeno por parte de los cardiomiocitos y permite al corazón desarrollar el mismo trabajo pero con menor consumo de oxígeno. Al reducir la sobrecarga de sodio reduce también la de calcio, lo cual es un factor crucial para el desarrollo de la isquemia miocárdica y, eventualmente, de la muerte de las células musculares cardíacas. La ranolazina desarrolla sus efectos antianginosos sin afectar significativamente al ritmo cardíaco, a la presión arterial ni a la contractilidad ventricular y tampoco se asocia a un efecto vasodilatador.

Por otro lado, la ranolazina es un inhibidor parcial de la oxidación de ácidos grasos, como consecuencia de la inhibición del enzima *3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga*, al igual que la trimetazidina, con la que está relacionada química y farmacológicamente. La consecuencia de ello es un incremento de la oxidación de la glucosa, que se acompaña de una mayor producción de ATP y una mejor utilización del oxígeno que llega al corazón. El proceso es particularmente importante en situación de isquemia; no obstante, este mecanismo inhibitorio de la oxidación de los ácidos grasos por la ranolazina parece ser relevante solo cuando la concentración del fármaco es superior a los niveles que se logran con dosis terapéuticas antianginosas.

Los estudios clínicos controlados con placebo han mostrado que la ranolazina es capaz de reducir levemente (menos de una crisis por semana) la incidencia de crisis anginosas en pacientes inadecuadamente controlados. Asimismo, mejora moderadamente la resistencia al ejercicio físico y reduce la necesidad de emplear terapia antianginosa complementaria (nitroglicerina u otros nitratos de acción inmediata).

Los resultados son más marcados en los pacientes peor controlados; es decir, con mayor número de crisis anginosas; en este sentido, son especialmente relevantes en aquellos con una media superior a 4,5 por semana. Por otro lado, existe una diferencia notable en cuanto a la respuesta en función del sexo de los pacientes, respondiendo notablemente peor las mujeres que los hombres.

A pesar de sus efectos positivos sobre el consumo miocárdico de oxígeno, no ha podido demostrarse hasta el momento ningún efecto sobre la mortalidad cardiovascular o general en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST del electrocardiograma, ni tampoco la incidencia de eventos cardiovasculares graves. Sin embargo, considerando población específica de pacientes con angina estable, las diferencias favorecen a la ranolazina *vs* placebo en los parámetros clínicos, pero no las tasas de muerte de origen cardiovascular, mortalidad general y arritmias cardíacas.

Coordinado por
Dr. Santiago Cuéllar
Director del Departamento
Técnico del Consejo General de
Farmacéuticos.
C/Villanueva, 11 . Madrid
e.e.: scuellar@redfarma.org

Es un fármaco con un buen perfil de tolerabilidad, con efectos adversos leves y transitorios, mayoritariamente consistentes en mareos, náuseas, estreñimiento, fatiga, astenia y edema periférico. Aunque es susceptible de prolongar el intervalo QT, no parece que ello se traduzca en arritmias clínicamente manifiestas.

Puede considerarse una nueva opción terapéutica para pacientes con angina de pecho estable que no consigan controlar adecuadamente su condición mediante los fármacos actualmente al uso. Una de las ventajas que se asocia al tratamiento – no hay que olvidar que es un tratamiento adyuvante – es la práctica ausencia de efectos sobre la presión arterial o el ritmo cardiaco.

No obstante, la ranolazina presenta un perfil cinético complejo, de carácter no lineal con sistemas saturables de eliminación, asociado a un intenso metabolismo por varios isoenzimas del citocromo P450 (CYP 3A4 y CYP2D6) que produce un buen número de metabolitos. Esto supone una importante fuente de interacciones farmacológicas. Por otro lado, atendiendo al hecho de que sus mecanismos de eliminación son saturables, existe un riesgo real de acumulación del fármaco e incremento notable de la toxicidad, sin una mejora en paralelo de la respuesta terapéutica. De hecho, la dosis de 1000 mg/12 h está asociada a una incidencia notablemente mayor de efectos adversos que la de 750 mg/12 h.

Por último, cabe destacar la incorporación de un nuevo mecanismo de acción antianginoso, que además parece tener opciones antiarrítmicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(3): 309-16.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Ranexa. EMEA/H/C/805. European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/> (visitada el 11 de noviembre de 2009).
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT+ (actualizado al 7 de octubre de 2009). www.portalfarma.com.
4. Fox K, et al. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2009; 27: 1341-81.
5. Keating GM. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs*. 2008; 68(17): 2483-503.
6. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007; 297(16): 1775-83.
7. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang LZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(3): 566-75.
8. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cardiopatía isquémica. Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica, modulo I. Plan Nacional de Formación Continuada, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2008; pp. 237-56.
9. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buross JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(17):1510-6.

ASMA

La **ciclesonida** (*Alvesco*®, Nycomed) es un agente antiasmático con actividad antiinflamatoria bronquial, de naturaleza glucocorticoide, autorizada para el tratamiento de mantenimiento del asma persistente en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La ciclesonida está estrechamente relacionada con otros glucocorticoides antiasmáticos y especialmente con la budesonida. Se trata de un profármaco que tras su administración por inhalación se metaboliza localmente a la forma activa, la C₂₁-desmetilpropionilciclesonida. El metabolito activo tiene una afinidad por el receptor glucocorticoide 100 veces mayor que la propia ciclesonida y 12 veces mayor que la dexametasona.

La eficacia y la seguridad clínicas de la ciclesonida en las indicaciones autorizadas han sido adecuadamente contrastadas mediante diversos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doblemente ciegos, doblemente enmascarados y controlados tanto con placebo como con comparadores activos (budesonida, fluticasona). Los resultados obtenidos muestran que la ciclesonida es significativamente mejor que el placebo y no es inferior a sus comparadores activos, en los principales parámetros clínicos valorados: *Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo*, *Flujo Espiratorio Máximo*, *Capacidad Vital Forzada* (CVF; FVC,

Forced Vital Capacity), así como en otros parámetros como la tasa global de síntomas asmáticos, la cantidad de días sin síntomas asmáticos, el porcentaje de pacientes con crisis asmáticas y porcentaje medio de días en los que los pacientes no experimentaron despertares asociados a síntomas asmáticos. Desde el punto de vista toxicológico, tampoco presenta diferencias significativas con respecto a otros corticoides en inhalación, con efectos adversos infrecuentes, generalmente leves y transitorios. En algunos ensayos clínicos se ha observado, no obstante, una ligera menor incidencia de candidiasis orofaríngea y se ha constatado en pruebas de hasta un año de duración la ausencia de efectos significativos sobre la velocidad de crecimiento infantil y una menor activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHR), con menor producción adrenal de cortisol que la inducida por budesonida. Aunque este tipo de problemas no son comunes en la práctica clínica con los corticosteroides actualmente en uso, el hecho de que la ciclesonida sea activada localmente en el mismo tejido donde desarrolla sus efectos antiinflamatorios reduciría la circulación sistémica de la forma activa y, con ello en cierto grado, el riesgo de efectos sobre el eje HHR y de sobrecrecimiento de *Candida*. En cualquier caso, los corticoides actualmente en uso tienen un margen de seguridad bastante amplio y no parece motivo suficiente para sustituirlos por ciclesonida si los resultados actuales son satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Alvesco. <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70372&formato=pdf&formulario=FICHAS> (visitada el 30 de septiembre de 2009).
2. Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, Freudensprung U, Smau L, Engelstätter R. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008; 21(2): 264-75.
3. Berger WE, Kerwin E, Bernstein DI, Pedinoff A, Bensch G, Karafilidis J. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in subjects with mild-to-moderate asthma not currently using inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(3): 304-14.
4. Knox A, Langan J, Martinot JB, Gruss C, Häfner D. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(10): 2387-94.
5. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ Ciclesonida versus otros esteroides inhalados para el tratamiento del asma crónica en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, Lawo JP, Hellwig M, Engelstätter R. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. *J Asthma.* 2007; 44(7): 555-63.
7. Meltzer EO, Korenblat PE, Weinstein SF, Noonan M, Karafilidis J. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in mild-to-moderate persistent asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(3): 293-303.
8. Pedersen S, Engelstätter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A, Weber H, Vermeulen J. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(3): 214-20.
9. Pedersen S, García García ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(10): 954-61.
10. Skoner DP, Maspero J, Banerji D; Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics.* 2008; 121(1): e1-14.
11. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med.* 2007; 101(10): 2182-91.
12. von Berg A, Engelstätter R, Minic P, Sréckovic M, García García ML, Lato T, Vermeulen JH, Leichtl S, Hellbardt S, Bethke TD. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18(5): 391-400.

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El **gefitinib** (*Iressa*®, AstraZeneca) es un inhibidor específico y selectivo de la *tirosina cinasa* acoplada al receptor del *Factor de Crecimiento Epidérmico* (EGFR), implicado en diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento celular neoplásico, tanto en lo que se refiere a la proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración y angiogénesis. Ha sido autorizado para tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.

El gefitinib actúa competitivamente con el ATP uniéndose reversiblemente al sitio correspondiente en los dominios intracelulares de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (*EGFR*, *HER-1*, *ErbB1*, *c-erbB*), que se expresa tanto en la superficie de células normales y cancerígenas. La inhibición competitiva del receptor impide la autofosforilación y la cascada de señales que interviene en la proliferación celular, lo que conduce a la apoptosis de la célula tumoral. El gefitinib está estrechamente relacionado con otros antineoplásicos de la serie de inhibidores de la *tirosina cinasa* y, especialmente, con el erlotinib.

Los ensayos clínicos disponibles indican que el gefitinib no es inferior a la combinación de

carboplatino y docetaxel en pacientes orientales no fumadores no tratados anteriormente con quimioterapia, con valores medios de la supervivencia global de 18,6 meses y 17,3 meses, respectivamente, pero con una marcada diferencia entre los pacientes con presencia de mutación del EGFR (EGFR+), que mostraron valores medios de supervivencia libre de progresión de 9,5 y 6,3 meses, frente a los pacientes con EGFR-, con valores de 1,5 y 5,5 meses. Como tratamiento de segunda línea también ha demostrado no ser inferior al docetaxel, y superior a placebo, aunque solo en pacientes con estatus de EGFR+.

Por otro lado, el gefitinib no ha conseguido demostrar ser más eficaz que el placebo como tratamiento de continuidad en pacientes con estabilización tumoral previa, ni en combinación con otros antineoplásicos (gemcitabina, paclitaxel, carboplatino) en primera línea de quimioterapia del cáncer avanzado de pulmón no microcítico.

Desde el punto de vista de la seguridad presenta un perfil moderado, en línea con otros inhibidores de la *tirosina cinasa*, con predominio de los efectos digestivos (diarrea) y cutáneos (erupciones exantemáticas, acné, prurito). En general, presenta una tolerabilidad mejor que taxanos y complejos de platino.

Muchos pacientes con cáncer de pulmón de células no microcítico recidivante pueden obtener una adecuada paliación de los síntomas de una masa tumoral localizada. Es poco común observar metástasis pulmonares solitarias de un carcinoma broncogénico inicialmente tratado por resección. El pulmón es con frecuencia el sitio de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con cánceres primarios de pulmón. Por otro lado, el uso de quimioterapia ha producido respuestas objetivas y una leve aunque significativa mejoría en supervivencia en los pacientes con enfermedad metastásica. Con docetaxel, la mediana de supervivencia fue 27,4 semanas en los pacientes tratados cada tres semanas y de 26,1 semanas para los pacientes tratados semanalmente. Por otro lado, se ha demostrado que el pemetrexed no es inferior al docetaxel en esta indicación.

Las tasas objetivas de respuestas para erlotinib y gefitinib son, en general, bastante discretas aunque son más altas en pacientes que nunca han fumado, mujeres y pacientes asiáticos orientales de adenocarcinoma. Las respuestas están relacionadas con una mutación sensibilizadora en el dominio de la *tirosina cinasa* del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR+) y con la ausencia de mutaciones *K-RAS*.

No se dispone de estudios clínicos directamente comparativos entre gefitinib y erlotinib. El erlotinib prolonga moderadamente, en comparación con placebo, la supervivencia y el tiempo transcurrido hasta que se presentan síntomas de deterioro después de quimioterapia de primera o segunda línea. La supervivencia global es de 6,7 y 4,7 meses, respectivamente. Usado en combinación con carboplatino/paclitaxel o cisplatino/gemcitabina, el erlotinib no ha demostrado mejorar las tasas de respuestas. Hasta en eso se parece al gefitinib.

BIBLIOGRAFÍA

- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Iressa. EMEA/H/C/1016. European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/> (visitada el 19 de febrero de 2010).
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT+ (actualizado al 19 de febrero de 2010). www.portalfarma.com.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 777-84.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 785-94.
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, Lau DH, Crowley JJ, Gandara DR. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15): 2450-6.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008; 372(9652): 1809-18.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361(10): 947-57.
- Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(13): 4493-8.
- Sanford M, Scott IJ. Gefitinib: a review of its use in the treatment of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2009; 69(16): 2303-28.

EPILEPSIA

La **lacosamida** (*Vimpat*®, UCB) es un agente antiepiléptico autorizado para el tratamiento coadyuvante de las crisis epilépticas parciales y crisis epilépticas generalizadas, en pacientes epilépticos a partir de los 16 años. Reduce la actividad de los canales del sodio presentes en la membrana neuronal, implicados en los procesos de transmisión de los impulsos eléctricos interneuronales y, en consecuencia, reduce la transmisión de la onda eléctrica epileptógena a partir del foco. Concretamente, aumenta de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, estabilizando así las membranas neuronales hiperexcitables. Adicionalmente, la lacosamida parece intervenir en el desarrollo de las células nerviosas que han resultado dañadas en episodios epilépticos previos. En este sentido, el fármaco se une selectivamente a una proteína mediadora de la respuesta a colapsina de tipo 2 (CRMP-2), una fosfoproteína expresada en el sistema nervioso que parece estar implicada en la diferenciación neuronal, polarización y control del crecimiento axonal.

Los datos obtenidos en los ensayos clínicos controlados con placebo indican unas tasas de respuesta significativamente superiores con lacosamida que con placebo (porcentaje de pacientes que redujeron al menos un 50% la frecuencia de crisis convulsivas), en torno a un 40% con la dosis de 400 mg/día y del 34% con la de 200 mg, frente a un 23% con placebo. La tasa de respuesta a la dosis de 600 mg es similar a la de 400 mg, pero produce una incidencia de efectos adversos notablemente superior. Los efectos favorables parecen mantenerse a largo plazo, sin que se observen disminuciones en la tasa de respondedores en al menos dos años.

En cuanto a la tolerabilidad, parece tener un perfil relativamente benigno, al menos en comparación con otros agentes antiepilépticos, siendo la mayor parte de carácter leve o moderado, y transitorios. Los más comunes son mareos, cefalea, náuseas y diplopía. A largo plazo menos del 10% de los pacientes tratados requieren dejar el tratamiento. Se ha observado un cierto potencial para incrementar la duración del intervalo PR del ECG, lo que se asocia a un riesgo de bloqueo aurículo-ventricular; no obstante, estas observaciones han sido realizadas en pacientes con dolor neuropático y no en los estudios clínicos realizado con pacientes epilépticos. En cualquier caso, esta observación aconseja claramente sobre la necesidad de hacer una estrecha observación en pacientes con graves enfermedades cardiovasculares de base.

La lacosamida presenta un mecanismo relativamente nuevo, al potenciar la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes del voltaje, pero sin afectar a la inactivación rápida como hacen carbamazepina, fenitoína, o lamotrigina, por ejemplo. A pesar de ello, en algunos modelos animales el comportamiento de lacosamida ha sido prácticamente idéntico a la fenitoína y a la lamotrigina, por lo que se ignora por el momento cuáles son las auténticas repercusiones de esta relativa novedad mecanística.

En definitiva, un nuevo antiepiléptico con una relativa novedad farmacológica, una eficacia contrastada frente a placebo pero no frente a otras terapias activas, en pacientes con historial de crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria. A su favor, un perfil toxicológico aceptable y un bajo potencial de interacciones farmacológicas, algo relevante considerando su utilización en pacientes polimedicados con fármacos antiepilépticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. *Drugs Today (Barc)*. 2008; 44(1): 35-40.
2. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48(7): 1308-17.
3. Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9(1): 33-42.
4. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). *Vimpat*. EMEA/H/C/863. European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/> (visitada el 16 de febrero de 2010).
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT+ (actualizado al 16 de febrero de 2010). www.portalfarma.com.
6. Cross SA, Curran MP. Lacosamide: in partial-onset seizures. *Drugs*. 2009; 69(4): 449-59.
7. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzi ska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009; 50(3): 443-53.
8. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep*. 2009; 61(2): 197-216.
9. Scottish Medicines Consortium. Lacosamide, 50mg, 100mg, 150mg and 200mg tablets, 15mg/ml, syrup and 10mg/ml solution for intravenous infusion (*Vimpat*®), No. (532/09).. <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/lacosamide%20Vimpat%20FINAL%20January%202009%20for%20website.pdf>

ANEMIA

La **epoetina theta** (*Eporatio*®, Ratiopharm) es una forma recombinante de la eritropoyetina humana. Ha sido autorizada para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y de la anemia sintomática en pacientes adultos con neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia. La eritropoyetina es un factor estimulante de la diferenciación y maduración de precursores de eritrocitos.

En los pacientes con insuficiencia renal (sometidos o no a hemodiálisis), la epoetina theta produce respuestas dependientes de la dosis, con incrementos semanales en la concentración de hemoglobina de 0,2-0,6 g/dl, manteniéndose una vez alcanzados los niveles de referencia. Asimismo, la tasa de respuesta (con incrementos de los niveles de hemoglobina superiores a 2 g/dl) en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica se sitúa en torno al 65-70%, con una significativa reducción de los requerimientos transfusionales en este tipo de pacientes, en relación al placebo. En ambas indicaciones, las tasas de respuesta no son inferiores a las obtenidas con epoetina beta y significativamente superiores al placebo.

El perfil toxicológico de la epoetina theta no parece presentar diferencias sustanciales con el de otras epoetinas recombinantes. En torno al 9% de los pacientes experimentaron una reacción adversa, siendo las más frecuentes: cefalea, hipertensión, trombosis de comunicación arterio-venosa, reacciones cutáneas, artralgia y síndrome gripal.

Con todo, conviene no olvidar que la eritropoyetina (y todas sus formas recombinantes) es un factor de crecimiento que estimula la producción de células eritroides. Sus receptores biológicos pueden expresarse también sobre la superficie de diversas células tumorales y ello, junto con el riesgo de trombosis, ha cuestionado su utilización en pacientes con cáncer. De hecho, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una nota¹ en la que indicaba, entre otras cosas, lo siguiente: *“Debido a que el uso de epoetinas en pacientes con cáncer se ha asociado a progresión de la enfermedad y acortamiento de la supervivencia, las transfusiones sanguíneas deben ser la opción preferente para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer en pacientes en tratamiento con quimioterapia y con un buen pronóstico de la enfermedad. Deberá considerarse en primer lugar el uso de epoetinas solo en aquellos casos en los que los beneficios, en términos de calidad de vida del paciente, superan el posible riesgo de progresión de la enfermedad”*.

No obstante, los datos procedentes de los estudios clínicos realizados con epoetina theta sobre pacientes con cáncer no han mostrado efectos negativos sobre la supervivencia, siendo, de hecho, la mortalidad menor en el grupo tratado con epoetina theta (6,9%) que en el tratado con placebo (10,3%).

Con la epoetina theta ya son siete las formas recombinantes y derivados de la eritropoyetina humana que han sido comercializadas en España. Actualmente, están aceptadas algunas de las siguientes indicaciones de forma individual para las epoetinas:

- Anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica.
- Anemia y reducción de los requisitos de transfusión en pacientes adultos que reciben quimioterapia por tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y que presentan riesgo de transfusión.
- Para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación.
- Para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin deficiencia de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva.
- Prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 a 1.500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas.

Sin embargo, solo coinciden todos las epoetinas en la indicación de anemia asociada a insuficiencia renal. Por su parte, epoetina theta tiene menos indicaciones autorizadas que la epoetinas alfa, beta y zeta. Por otro lado, la posibilidad de utilizar en la fase de mantenimiento una única administración semanal no es diferente de lo que se hace con darbepoetina. En definitiva, una nueva forma recombinante de eritropoyetina, que no parece aportar innovación farmacológica alguna.

¹Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Comunicación sobre riesgos de medicamentos por profesionales sanitarios. Nota informativa 2008/10: Profesional tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a apoetinas: nuevas recomendaciones de uso. 26 de junio de 2008.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Eporatio. EMEA/H/C/1033. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 21 de abril de 2010).

Interacción de Clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso

(Nota informativa de la AEMPS 2010/04, de 27 de abril de 2010)

Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol o con otros inhibidores de CYP2C19, excepto cuando se considere estrictamente necesario

En junio de 2009, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó a los profesionales sanitarios sobre la posible interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones (ver nota informativa 2009/07¹).

Se informaba sobre los resultados de algunos estudios observacionales publicados que indicaban una reducción en la efectividad de clopidogrel cuando se administraba conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones (IBP), argumentándose como posible mecanismo de esta interacción la inhibición de la isoenzima CYP2C19, una de las isoenzimas implicadas en la transformación del clopidogrel en su metabolito activo. Aunque los datos eran más consistentes para omeprazol que para el resto de los componentes de esta clase farmacológica, se recomendaba, como medida de precaución, evitar el uso concomitante de clopidogrel e IBP, excepto cuando se considerase estrictamente necesario.

Posteriormente se han realizado nuevos estudios y análisis sobre la farmacodinamia de clopidogrel cuando se asocia a IBP y la posible repercusión clínica de esta interacción. Estos datos han sido evaluados recientemente por las agencias europeas de medicamentos en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en su reunión de marzo de 2010, concluyéndose lo siguiente:

Los estudios realizados confirman que omeprazol puede reducir los niveles del metabolito activo de clopidogrel y reducir su efecto antiagregante, apoyando la existencia de una interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.

No existen suficientes datos para hacer extensiva esta precaución al resto de los IBP.

Por ello, se ha sustituido la precaución introducida anteriormente para todos los IBP, indicándose que sólo se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol.

En esta revisión se han tenido en cuenta los datos procedentes de los nuevos estudios disponibles, que se resumen a continuación.

Datos analizados

Efectos sobre la agregación plaquetaria

Dos estudios recientes revisados por las agencias europeas de medicamentos, sobre la influencia de omeprazol en la farmacocinética y el efecto antiagregante de clopidogrel, muestran que la asociación de clopidogrel con omeprazol reduce de forma significativa la inhibición de la agregación plaquetaria de clopidogrel y la biodisponibilidad de su metabolito activo, incluso separando 12h la administración de ambos fármacos.

No todos los componentes del grupo inhiben en la misma extensión la isoenzima CYP2C19; estudios *in vivo* indican que la mayor inhibición de esta isoenzima se observa con omeprazol o esomeprazol.

Los datos disponibles respecto otros IBP diferentes a omeprazol en la reducción del efecto antiagregante de clopidogrel son escasos y presentan cierta heterogeneidad. Mientras algunos estudios muestran una reducción en la inhibición de la agregación plaquetaria cuando se asocian IBP (sin especificar) con clopidogrel³, otros no muestran una diferencia significativa cuando se asocian otros IBP diferentes a omeprazol⁴⁻⁶. Por ello, se ha considerado que no se dispone de datos concluyentes respecto al resto de IBP diferentes a omeprazol o esomeprazol.

Repercusión clínica de la interacción

Estudios observacionales posteriores a los comentados en la **nota informativa 2009/07**⁷ muestran un incremento de los acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados simultáneamente con clopidogrel e IBP^{7,8}. Sin embargo, también se dispone de análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados ya realizados, que no confirman estos resultados^{3, 9-11}. Hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos controlados, diseñados para evaluar si existe un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular relacionado con esta interacción.

Por lo tanto, la evidencia disponible respecto a la repercusión clínica de esta interacción no es homogénea entre estudios observacionales y análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados. Se considera que esta inconsistencia entre distintos estudios puede ser debida a la diferente metodología utilizada, así como a la posibilidad de que el perfil cardiovascular de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos no represente completamente el riesgo de los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.

En consecuencia, la evaluación realizada ha concluido que los datos disponibles no apoyan una reducción clínicamente relevante de la eficacia de clopidogrel como consecuencia de la posible interacción con los IBP estudiados.

Teniendo en cuenta la información disponible actualmente, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

En pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. En este último caso, no se recomienda espaciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.

Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos.

Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel junto con otros inhibidores de CYP2C19 diferentes a omeprazol o esomeprazol como son fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y clorfenicol, excepto que se considere estrictamente necesario.

Estas recomendaciones no se aplican al resto de IBP diferentes a omeprazol o esomeprazol, ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia actualmente disponible no apoya esta precaución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2009/07 de 3 de junio de 2009: "Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones". Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm
2. European Medicines Agency. Public statement 17 march 2010: "Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines". Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>
3. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97
4. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, LiYG, Brandt JT et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*, 2008; 48:475-84
5. Siller.Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilam B. Effect of pantoprazol and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148-5
6. Sibbing D et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-719
7. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented at SCAI 32nd Annual Scientific Sessions. Las Vegas NV, 2009.
8. Yasuda, et al. Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *Intern Medicine* 2009; 48: 1725-1730
9. Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT-1). Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics conference Sept 21-26, 2009; San Francisco, CA, USA. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921>
10. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008;118:815A (abstract)
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj AB, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 2009;361:1045-1057.

Queratitis y depresión

Esther Martín Auriolés, Francisca Padín López, José P. de la Cruz Cortés, José A. González Correa*.*

*Unidad de Gestión Clínica "Rosaleda-La Roca". Distrito Sanitario Málaga. Grupo *LIAIT. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.*

El ojo seco es una patología oftalmológica frecuente. El signo más característico del ojo seco es la queratitis punctata que se suele observar más frecuentemente en el tercio inferior de la córnea. El diagnóstico etiológico diferencial es amplio y es conveniente no olvidar los medicamentos para establecer la causa.

CASO CLÍNICO:

Motivo de consulta:

Mujer que acude a urgencias por dolor intenso y sensación de cuerpo extraño en ojo izquierdo.

Antecedentes:

Paciente de 55 años, sin hábitos tóxicos. Alergia a tramadol y diclofenaco. No presenta enfermedades crónicas, salvo depresión. Menopausia a los 47 años (toma complejo de calcio-vitamina D). Intervenida de hipermetropía bilateral (agudeza visual lejana ojo izquierdo 0,15, agudeza visual lejana ojo derecho 0,50) con lasek en junio de 2007, reintervenida del ojo izquierdo en noviembre de 2007. Ojo seco secundario y un episodio de queratitis punctata bilateral autolimitada en 2008, por lo que usa de forma habitual lágrimas artificiales.

Cuadro de depresión diagnosticado en junio de 2008 por el que estuvo tomando amitriptilina 75 mg/día y bromazepam 1.5 mg/día durante 9 meses, continuando el tratamiento con bromazepam hasta la actualidad.

En septiembre de 2009 acude a su médico de familia con cuadro compatible con recaída de su proceso depresivo relacionado con un problema de índole familiar, por lo cual se inicia tratamiento con sertralina 50 mg al día. Un mes después, ante la falta de respuesta al tratamiento se incrementa la dosis de sertralina a 100 mg/día. Al referir como queja principal insomnio de conciliación se le añade al tratamiento zolpidem 10 mg un comprimido por la noche.

En noviembre de 2009 la paciente acude a Urgencias hospitalarias por cuadro de dolor ocular intenso en ojo izquierdo junto a sensación de cuerpo extraño.

En la exploración por oftalmólogo con lámpara de hendidura se objetiva úlcera corneal a las 3, con bordes nítidos y sin infiltración, una segunda úlcera longitudinal a las 9 y piqueteado generalizado corneal que se tiñen con fluoresceína. No se evidencian cuerpos extraños. Tonometría normal. Fondo de ojo normal. Se le diagnostica de queratitis punctata difusa de ojo izquierdo y se inicia tratamiento con pomada epitelizante y lágrimas artificiales.

Un mes después, persisten las molestias y la paciente es reevaluada en la consulta externa de oftalmología. En la exploración ocular no se objetivan signos de infección (no exudado, no opacidad estromal), persistiendo las lesiones ulcerativas no infiltradas por lo que se pauta tratamiento con corticoides tópicos y ciclopléjicos tópicos junto a lubricantes oculares.

Un mes después la paciente continua sintomática, acudiendo a revisión a la clínica donde fue intervenida quirúrgicamente de la hipermetropía, donde se le prescribe colirio con ciclosporina al 0.05%, y se valora la utilización de suero autólogo.

Ante la persistencia de las molestias, la paciente es reevaluada por el oftalmólogo. Se retira tratamiento con ciclosporina y se reinstaura uso de pomada epitelizante, manteniéndose el uso de lágrimas artificiales. Por parte del médico de familia, se retira trata-

*Esther Martín Auriolés,
Francisca Padín
López, José P. de la
Cruz Cortés*, José A.
González Correa*.
Unidad de Gestión
Clínica "Rosaleda-La
Roca". Distrito Sanitario
Málaga. Grupo *LIAIT.
Departamento de
Farmacología y Pediatría.
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga.*

*Coordinado por
José A. González Correa
Dpto. de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga.
c.e.:correa@uma.es*

Tabla 1. Causas de ojo seco ⁽¹⁾.

Congénitas
Ausencia congénita de glándula lagrimal, ausencia de núcleo lagrimal, neoplasia endocrina múltiple, Síndrome de Riley Day.
Adquiridas
<ul style="list-style-type: none"> · Agentes físicos: Trauma, extirpación quirúrgica de la glándula lagrimal y radioterapia de la misma. · Reacciones inmunes: Síndrome de Sjögren, trasplantes de médula ósea y enfermedad injerto - receptor en trasplantes de médula ósea. · Infección: HIV, hepatitis B y C, sífilis, tracoma y tuberculosis. · Infiltración: Linfoma, amiloidosis, hemocromatosis y sarcoidosis. · Atrofia senil de la glándula lagrimal. · Hiposecreción neuroparalítica: Lesiones del tronco cerebral, lesiones del ángulo pontocerebeloso y del peñasco, lesiones de la fosa media y del ganglio eseno-palatino. · Hiposecreción por fármacos: Antihistamínicos, diuréticos, betabloqueantes, metildopa, anticolinérgicos, opiáceos, benzodiazepinas, inhibidores de la MAO, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ciclobenzaprina, metocarbamol, efedrina, inhibidores de la anhidrasa carbónica. · Estados cicatriciales de la conjuntiva: Tracoma, causticaciones, eritema multiforme, penfigoide. · Alteraciones de la extensión y evaporación: Contaminación aérea, aire acondicionado, lentes de contacto, alteraciones en el parpadeo, queratitis herpéticas y neutróficas.

Los antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden interaccionar con otros receptores, entre ellos el colinérgico

miento con zolpidem y bromazepan y se reduce la dosis de sertralina a 50 mg/día. Quince días después la sintomatología ha remitido gradualmente, encontrándose asintomática transcurrido un mes.

Discusión:

El ojo seco es la patología oftalmológica más frecuente. Se calcula que hasta un 30% de las personas que acuden a consulta oftalmológica lo hacen por este motivo, sobre todo personas mayores, si bien se manifiesta con gravedad en un porcentaje mucho menor (1).

Se define el ojo seco como una alteración en la película lagrimal que motivaría el daño en la superficie interpalpebral ocular suficiente para producir molestias y discomfort ocular (1).

El principal síntoma es la sensación de cuerpo extraño, de sequedad ocular, sobre todo al levantarse por las mañanas, con dificultad pa-

ra abrir los ojos. Otros síntomas frecuentes son picor y escozor.

Aunque inicialmente es muy frecuente encontrar signos de blefaritis, con enrojecimiento y escamas en el borde libre, el signo más característico del ojo seco es la queratitis punctata que se suele observar más frecuentemente en el tercio inferior de la córnea (tras una tinción con fluoresceína).

El diagnóstico etiológico diferencial es amplio (tabla 1) y es conveniente no olvidar los medicamentos para establecer la causa (tabla 2).

La queratitis epitelial puntiforme es típica de infecciones víricas (células epiteliales puntiformes que se tiñen bien con rosa de bengala y poco con fluoresceína y son visibles sin tinción).

La queratitis por herpes simple en fase inicial es una úlcera lineal-ramificada cuyo lecho se tiñe con fluoresceína y las células cargadas del virus en el borde la úlcera captan el rosa de Bengala. Hay disminución de la sensibilidad corneal.

La queratitis que aparece en el 5% de los casos de rosácea puede tener la forma de epitelopatía puntiforme pero afecta a los dos tercios inferiores de la córnea y se acompaña de otros signos oculares (conjuntivitis, blefaritis posterior crónica, chalazion, orzuelo). La edad de esta señora es típica pero el contexto clínico no coincide.

Las queratitis bacterianas y fúngicas tienen otra forma de presentación clínica totalmente diferente; al igual que con las relacionadas con enfermedades del colágeno.

Hay úlceras atópicas que no responden a estos tratamientos médicos ni tampoco a los quirúrgicos (colgajo conjuntival, trasplante de córnea) porque la etiología es inmunológica y, por tanto, no se trata el origen de la úlcera. Si el proceso inmunológico no se detiene antes, estos ojos están condenados a la perforación ocular y, en muchos casos, a su pérdida por sobreinfección asociada. En estos casos puede ser útil la utilización de inmunosupresores por vía tópica (2).

En el síndrome de ojo seco la composición de la lágrima se altera y cuando se desencadena el proceso inflamatorio aparecen, además, nuevos elementos como son los factores asociados con la respuesta inflamatoria.

Tabla 2. Fármacos implicados en el diagnóstico diferencial de ojo seco⁽¹⁾.*Vía sistémica:*

- Ansiolíticos: Diazepam, Bromazepam, Clorazepato dipotásico.
- Antidepresivos: Imipramina, Amitriptilina.
- Antipsicóticos: Clorpromazina, Haloperidol, Levomepromazina, Flufenazina.
- Antiparkinsonianos: Biperideno, Trihexifenidilo, Levodopa + Benserazida.
- Antihistamínicos: Hidroxizina, Astemizol, Prometazina, Dexclorfeniramina, Cetirizina.
- Anticolinérgicos: Atropina.
- Espasmolíticos: Pitofenona, Escopolamina.
- Antihipertensivos arteriales: Espironolactona, Metildopa, Amilorida+ Hidroclorotiazida, Clortalidona, Furosemida.
- Antiestrógenos: Tamoxifeno.
- Contraceptivos: aunque hay controversia en los resultados, en ocasiones en portadoras de lentillas la toma de contraceptivos provoca alteraciones en la lágrima que hacen que no las toleren.

Vía tópica:

- Anestésicos.
- Antimicrobianos.
- Anticolinérgicos.
- Beta-Bloqueantes: Timolol.
- Corticoides.

Aunque para otros hipnóticos como zopiclona, se han descrito reacciones adversas como la sequedad de boca, no ocurre este hecho para zolpidem ni lorazepam (fenómeno descrito para otras benzodiazepinas: diazepam, bromazepam, clorazepato dipotásico)

La película lagrimal pierde así sus propiedades y si se trata de un ojo seco grave, el tratamiento con lágrimas artificiales convencionales resulta claramente insuficiente. En estos casos se acude a la utilización del suero autólogo. El suero es el sobrenadante resultante de la centrifugación de la sangre.

El suero autólogo se considera fórmula magistral y debe prepararse de acuerdo a protocolos estrictos. Además, debe incluir condiciones específicas de almacenamiento ya que se

trata de un preparado altamente inestable. Incluye una serie de factores que se encuentran asociados a efectos beneficiosos resultando particularmente de gran interés aquellos relacionados con el crecimiento y mantenimiento de las células epiteliales (factor de crecimiento epitelial, el factor de crecimiento transformante, los factores de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento tipo insulina. Además de éstos también cabe destacar distintos componentes como la vitamina A, la fibronectina, la albúmina, la α -2 macroglobulina y neuropéptidos como la sustancia P) (3).

La relación encontrada entre la retirada de benzodiazepinas, zolpidem y reducción de la dosis de sertralina con la mejoría clínica de la paciente, reafirma la idea de iatrogenia farmacológica en el presente caso clínico.

Los antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden interactuar con otros receptores, entre ellos el colinérgico. Si bien la paroxetina es el ISRS que presenta mayor efecto anticolinérgico, la sertralina también lo posee. Aunque para otros hipnóticos como zopiclona, se han descrito reacciones adversas como la sequedad de boca, no ocurre este hecho para zolpidem ni lorazepam (fenómeno descrito para otras benzodiazepinas: diazepam, bromazepam, clorazepato dipotásico). En líneas generales los siguientes fármacos pueden producir hiposecreción: antihistamínicos, diuréticos, betabloqueantes, metildopa, anticolinérgicos, opiáceos, benzodiazepinas, inhibidores de la MAO, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ciclobenzaprina, metocarbamol, efedrina, inhibidores de la anhidrasa carbónica.

En relación con el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia, la relación causal es posible (puntuación de 5), si bien, consideramos que debe ser atribuida a la asociación de sertralina, bromazepam y zolpidem.

Bibliografía

1. Gálvez JF, Lou MJ, Andreu E. Ojos seco: diagnóstico y tratamiento. Inf Ter Sis Nac Salud 1998; 22: 117-122.
2. Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A, Nagata Y, Hasegawa J, Inoue Y. Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. Ophthalmology 2008; 115: 988-92.
3. Herrero-Vanrell R, Molina-Martínez I. Suero autólogo en el tratamiento del síndrome de ojo seco. Aspectos tecnológicos. Arch Soc Esp Oftalmol 2008; 83: 521-4.

Estudio RE-LY: comparación de dabigatrán con warfarina en pacientes con fibrilación auricular

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.
N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.

Los anticoagulantes orales clásicos (acenocumarol y warfarina) son antagonistas de la vitamina K ampliamente utilizados en diferentes enfermedades en las que está aumentado el riesgo de trombosis, como profilaxis del embolismo en la cardiopatía reumática y la fibrilación auricular, profilaxis tras la colocación de una válvula cardíaca protésica, profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa y de la embolia pulmonar y accidentes isquémicos transitorios. Pero tienen el inconveniente de que la respuesta al tratamiento es muy variable y se ve afectada por cambios dietéticos o por interacciones medicamentosas, por lo que se precisa un control exhaustivo del INR para ajustar la dosis para lo que el paciente debe acudir con frecuencia a hacerse análisis. Además, el riesgo de hemorragias es bastante alto.

Debido a estos inconvenientes, se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que son inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (rivaroxabán) que se pueden dosificar con facilidad sin necesidad de monitorización analítica y con menos riesgo de efectos adversos. Por ahora, estos fármacos se han autorizado para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa porque ha sido la primera indicación en la que se han evaluado y han demostrado una eficacia al menos similar a las heparinas de bajo peso molecular, con la ventaja de su administración por vía oral. No obstante, donde podrían ser realmente útiles es en la administración a largo plazo por lo que ahora se están realizando ensayos clínicos en otras indicaciones como el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa o en pacientes con fibrilación auricular crónica.

La fibrilación auricular incrementa de forma importante el riesgo de ictus y muerte, y se ha demostrado que los anticoagulantes orales reducen en más de un 60% el riesgo de ictus. Por este motivo, se planteó este ensayo clínico para demostrar que el dabigatrán es al menos tan eficaz como la warfarina. Se incluyeron 18.113 pacientes con fibrilación auricular y riesgo de ictus definido por la presencia de al menos uno de los siguientes factores: accidente isquémico transitorio o ictus previo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40%, insuficiencia cardia-

ca sintomática, y edad mayor de 75 años o entre 65 y 74 años si se asociaba a diabetes mellitos, hipertensión o enfermedad coronaria. Se excluyeron los pacientes con enfermedad valvular grave, ictus grave en los 6 meses previos, alto riesgo de sangrado, aclaramiento de creatinina <30 ml/min, o enfermedad hepática activa.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con warfarina ajustando la dosis para mantener el INR entre 2 y 3, o una dosis fija de dabigatrán (110 o 150 mg dos veces al día). El estudio era ciego para la dosis de dabigatrán. El seguimiento medio de los pacientes fue 2 años.

Los tres grupos de tratamiento eran similares. La edad media de los pacientes fue de 71 años y el 64% eran hombres. Un 20% de los pacientes había tenido un accidente isquémico transitorio o un ictus previo. El 23% eran diabéticos, el 79% hipertensos, el 32% padecían insuficiencia cardíaca y el 17% habían sufrido un infarto de miocardio previo. Casi todos los pacientes tomaban varios tratamientos concomitantes: 40% aspirina, 66% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina, 63% beta-bloqueantes, 44% estatinas y 14% inhibidores de la bomba de protones. Antes de empezar el estudio el 50% ya tomaban anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol).

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

La variable principal de eficacia fue la incidencia de ictus o embolismo sistémico. La incidencia fue de 1.69% al año en el grupo de warfarina comparado con 1.53% en el grupo de 110 mg de dabigatrán (diferencias no significativas) y 1.11% en el grupo de 150 mg de dabigatrán (una reducción estadísticamente significativa del 36% con respecto a warfarina). El dabigatrán a la dosis alta produjo una reducción estadísticamente significativa del ictus, tanto isquémico como hemorrágico (tabla 1). Sin embargo, se encontró un pequeño incremento de la incidencia de infarto de miocardio y embolismo pulmonar, aunque en este caso no fue estadísticamente significativo. Estas diferencias se podrían explicar porque la warfarina sea más eficaz a nivel coronario. No obstante, el dabigatrán a dosis de 110 mg redujo significativamente la necesidad de ingreso y a dosis de 150 mg las muertes de causa vascular. La mortalidad también fue más baja con dabigatrán (tabla 1), aunque no se alcanzó la significación estadística (p=0.13 para 110 mg y p=0.051 para 150 mg).

La dispepsia fue el único efecto adverso que fue más frecuente con dabigatrán ya que apareció en el 5.8% de pacientes que recibieron warfarina frente al 11.8% con dabigatrán 110 mg y el 11.3% con dabigatrán 150 mg. Como un fármaco del mismo grupo terapéutico (ximelagatrán) se retiró del mercado por hepatotoxicidad, se vigiló especialmente la función hepática y no se encontraron diferencias entre los 3 grupos de tratamiento; por lo tanto, el dabigatrán no parece hepatotóxico, aunque se requirieron estudios a más largo plazo para confirmarlo. No obstante, la tasas de abandono del tratamiento fueron mayores con dabigatrán (21% a los 2 años) que con warfarina (17% a los dos 2 años). Entre las causas de abandono, solo hubo diferencias significativas, aunque pequeñas, en el porcentaje de pacientes que abandonaron por efectos adversos graves: 2.7% con dabigatrán y 1.7% con warfarina.

Si consideramos el beneficio clínico neto como la suma de incidencia de eventos vasculares mayores (ictus, embolismo sistémico, embolismo pulmonar, infarto de miocardio), hemorragia mayor o muerte, el dabigatrán a dosis de 150 mg/12 h fue más eficaz que la warfarina, produciendo una reducción de la suma de todos estos parámetros de un 10% (tabla 1).

Los beneficios del dabigatrán se pueden explicar en parte por la administración dos veces al día. Como su vida media es de 12 a 17 h, la administración dos veces al día reduce la variabilidad en el efecto anticoagulante porque sus concentraciones se mantienen muy estables. Se administra como dabigatrán etexilato que es un profármaco que se convierte rápidamente por las esterasas séricas a dabigatrán, que es un inhibidor potente, directo y competitivo de la trombina. Aunque su biodisponibilidad es muy baja (6.5%), prácticamente no se metaboliza en el hígado y el 80% se elimina por la orina. Por este motivo tiene poco riesgo de interacciones medicamentosas y su efecto es más predecible si lo comparamos con los anticoagulantes orales clásicos que son difíciles de controlar. De hecho, en este estudio entre los tratados con warfarina solo el 64% de las veces el INR estuvo dentro del rango de 2-3. Por el contrario, el tratamiento con dabigatrán no requiere una monitorización estrecha.

También debemos destacar que el dabigatrán presenta menos riesgo de sangrado. La warfarina inhibe ampliamente la coagulación a través

Tabla 1: Comparación de los tres grupos de tratamiento del estudio RE-LY

Porcentaje de pacientes al año	Warfarina (n = 6022)	Dabigatrán 110 mg/12 h (n = 6015)	Dabigatrán 150 mg/12 h (n = 6076)
Ictus o embolismo sistémico	1.69%	1.53%	1.11%*#
Ictus	1.57%	1.44%	1.01%*#
- ictus hemorrágico	0.38%	0.12%*	0.10%*#
- ictus isquémico	1.20%	1.34%	0.92%*#
- ictus invalidante o mortal	1.00%	0.94%	0.66%*#
Infarto de miocardio	0.53%	0.72%	0.74%*
Embolismo pulmonar	0.09%	0.12%	0.15%
Hospitalización	20.8%	19.4%*	20.2%
Muerte de causa vascular	2.69%	2.43%	2.28%*
Muerte por cualquier causa	4.13%	3.75%	3.64%
Hemorragia mayor	3.36%	2.71%*	3.11%
Hemorragia que amenaza la vida	1.80%	1.22%*	1.45%*
Hemorragia intracraneal	0.74%	0.23%*	0.30%*
Hemorragia menor	16.37%	13.16%*	14.84%*
Ictus, embolismo sistémico, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, muerte o hemorragia mayor	7.64%	7.09%	6.91%*

* estadísticamente significativo con respecto a warfarina, # estadísticamente significativo con respecto a dabigatrán 110 mg

En cuanto a la seguridad, la incidencia de hemorragia mayor fue significativamente más baja en el grupo de 110 mg de dabigatrán (2.71% al año) que en el de warfarina (3.36%) o en el de 150 mg de dabigatrán (3.11%, no diferente de warfarina). Las incidencias de hemorragia intracraneal, hemorragia que amenaza la vida y hemorragia menor fueron menores en los dos grupos de dabigatrán que en los tratados con warfarina (tabla 1).

de la inhibición de la síntesis de factores II, VII, IX, y X y proteínas C y S. Sin embargo, el dabigatrán solo inhibe la trombina, por lo que puede tener una gran eficacia antitrombótica mientras se mantienen algunos de los otros mecanismos homeostáticos del sistema de la coagulación, con lo que el riesgo de sangrado sería menor.

El dabigatrán tiene un inicio del efecto rápido, pero presenta el inconveniente de que no existe antídoto si tenemos que revertir el efecto anticoagulante de forma rápida. Como no tiene metabolismo hepático, el riesgo de interacciones es muy pequeño; no obstante, es un sustrato de la glicoproteína P por lo que podría interactuar con los inhibidores de este transportador como la quinidina, la amiodarona o el verapamilo. Se ha comprobado que estos fármacos producen un aumento de las concentraciones de dabigatrán, por lo que podrían aumentar su eficacia pero también el riesgo de sangrado.

Es posible que en un futuro cercano el dabigatrán, y otros anticoagulantes orales nuevos como el rivaroxabán, desplacen a los anticoagulantes orales clásicos por las ventajas de dosifi-

cación y monitorización. No obstante, son necesarios más estudios para confirmar su eficacia y seguridad en varias indicaciones. De momento, los pacientes que estén bien controlados con acenocumarol o warfarina no deberían cambiar el tratamiento porque el dabigatrán produce más efectos adversos, principalmente dispepsia. Además, debemos ser prudentes y vigilar la seguridad a largo plazo en un gran número de pacientes porque hace algunos años un fármaco similar (el ximelagatrán) fue retirado del mercado al poco de comercializarse por hepatotoxicidad.

En definitiva, el estudio RE-LY demuestra que en pacientes con fibrilación auricular el dabigatrán a una dosis de 110 mg/12 h presenta una eficacia similar a la warfarina con un menor riesgo de hemorragias mayores. La dosis de dabigatrán de 150 mg/12 h se asoció a un menor riesgo de ictus y embolismo sistémico que la warfarina, pero con un riesgo similar de sangrado. El principal beneficio del dabigatrán, aparte de la facilidad de dosificación, es que reduce la incidencia de hemorragia intracraneal a cualquiera de las dos dosis.

Francisco ABAD SANTOS

I EDICIÓN



Máster UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA
POSGRADO OFICIAL DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
ORGANIZA: DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA

ABIERTO EL PERIODO DE PREINSCRIPCIÓN PARA EL CURSO 2010-11
¡INFÓRMATE YA!

[HTTP://WWW.UAM.ES/FARMACOLOGÍA](http://www.uam.es/farmacología) | CONCHA.PEIRO@UAM.ES



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

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

¿Adherencia o adhesión?

El doctor Hacibe Hallal (Hospital Morales Meseguer, Murcia) me escribe con la idea de esclarecer si la **adherencia** del paciente a un determinado tratamiento farmacológico sería más adecuado transformarla en **adhesión**. Hasta ahora se hablaba de cumplimiento terapéutico, término que reflejaba el de **compliance** en inglés. Todavía se escucha esa horrible palabra, “**complianza**”.

Correspondencia:

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

Coordinado por

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

Pero en el mundo anglosajón, la palabra **compliance** se ha desplazado últimamente por la más precisa **adherence**, que hemos traducido perezosamente y sin pensar por **adherencia**.

Me dice el doctor Hallal que hizo una consulta a la Real Academia Española y me envía la respuesta de esta docta institución:

<< En efecto, **adherencia** es en este contexto un calco censurable del inglés **adherence**, pues, en español, **adherencia** es la cualidad de lo adherente mientras que, para significar la acción y efecto de adherirse a algo (en el sen-

tido aquí de convenir en ello y apoyarlo), se emplea el sustantivo **adhesión**.

En el ámbito médico, con este término se pretende aludir a la implicación y participación del paciente en el tratamiento, que va más allá de su mera observancia o cumplimiento.

De ahí que se se haya buscado un término diferente de estos dos recién citados, del mismo modo que el inglés ha empezado a emplear **adherence** en lugar de **compliance**.>>

Nos quedamos, pues, con **adhesión al tratamiento**. Suena mejor y es más precisa.

UN COLOR AZUL PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En el siglo XIX, el eminente bacteriólogo alemán ganador del premio Nobel de Medicina en 1908 Paul Ehrlich, introdujo su descubrimiento de unos años antes en sus investigaciones con respecto a las vías del sistema nervioso: inyectó Azul de Metileno (AM) en las venas de conejos a fin de estudiar la enfermedad del sueño. A estas alturas, Paul Ehrlich no imaginaba que su simple tinción para el estudio de diferentes tipos celulares, iba a ser utilizada años más tarde como fármaco de primera línea en el tratamiento de metahemoglobinemias, encefalopatías inducidas por ifosfamida, además de su rutinaria utilización en procedimientos quirúrgicos como antiséptico y cicatrizante interno.

En estas últimas décadas se han llevado a cabo muchas investigaciones sobre los efectos del AM. Entre ellas, podemos hacer un hincapié especial en su relación con infecciones virales y bacterianas, así como en el estudio de la actividad terapéutica en el desarrollo de las fenotiazinas. Además de todas las investigaciones con respecto de las potenciales propiedades terapéuticas del AM, la relación entre AM y Enfermedad de Alzheimer (EA) ha llamado la atención del mundo científico desde que se ha visto que este compuesto es capaz de ralentizar la progresión del déficit cognitivo de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Han transcurrido aproximadamente 100 años desde que Alois Alzheimer describiera la presencia de placas de amiloide y de ovillos neurofibrilares en la forma de demencia que luego se conocería como EA. En la actualidad se reconoce que los depósitos extracelulares del péptido beta amiloide (A β) y la formación intracelular de ovillos neurofibrilares son las características anatomopatológicas distintivas del trastorno. Se ha demostrado que el AM es capaz de disminuir la formación de ambas de una manera dependiente de la concentración.

Además de la formación de las placas seniles, los procesos como la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo contribuyen a la disfunción de la neurotransmisión y al deterioro de las funciones cognitivas en la EA, aunque aún no ha podido demostrarse si estos meca-

nismos son inducidos por toxicidad directa de los depósitos de A β . Lo cierto es que, en estos casos hay una disfunción metabólica que puede ser generada por actividad mitocondrial. Investigaciones sobre el metabolismo mitocondrial y AM han demostrado que este compuesto es capaz de mejorar la función mitocondrial por actuar en la cadena respiratoria como donador de electrones. También se ha demostrado que el AM es capaz de inhibir la actividad de óxido nítrico sintasa (NOS) y guanilato ciclasa, y de ser un activador de citocromo c-oxidasa (COX).

Los cambios de conducta que aparecen en las fases avanzadas de la EA afectan a diferentes sistemas de neurotransmisores como el colinérgico, el serotoninérgico y el glutamatergico. Sin embargo, la presencia de una gran pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert se tuvo en cuenta para la investigación y el desarrollo de fármacos para la EA. De ahí que la utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa sea el tratamiento de primera línea en esta enfermedad. La modulación de la transmisión colinérgica por AM ocurre a múltiples niveles. A nivel de receptor, el AM es capaz de desplazar competitivamente la unión de antagonistas de receptores muscarínicos para la acetilcolina, además de disminuir la actividad de la acetilcolinesterasa. Sin embargo, no se conocen los efectos del AM en los receptores nicotínicos y muscarínicos a nivel neuronal. Recientemente, un estudio de comportamiento llevado a cabo en la Universidad de Aberdeen, Escocia, por el grupo del Dr. Riedel y Dr. Wischik, demostró que el AM fue capaz de revertir los déficits cognitivos inducidos por la administración del potente antagonista muscarínico escopolamina. Además, cuando se combinó con rivastigmina (un inhibidor de la acetilcolinesterasa), el efecto del AM se potenció, sugiriendo que muchos de los efectos colaterales de la rivastigmina pueden ser evitados por la utilización de bajas dosis de dicho fármaco con AM (para más información Deiana et al., *Methylthioninium chloride reverses cognitive deficits induced by scopolamine: comparison with rivastigmine*, *Psychopharmacology* 2009; 202:53-65).

El AM presenta muchas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que animan su investigación en la EA. Entre ellas podemos hacer hincapié en su alta solubilidad

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

en medio acuoso, su baja toxicidad, además de tener la capacidad de pasar la barrera hematoencefálica y membranas celulares y estar aprobado para su uso en humanos. El AM ya se encuentra en estudio de fase clínica. El medicamento se llama Rember de la farmacéutica TauRx, y en su primera prueba en 321 pacientes, mostró un excelente rendimiento retrasando el deterioro de las funciones cognitivas. Según Clive Ballard, jefe de investigaciones de la Sociedad de Alzheimer del Reino Unido, el resultado demostrado es la primera prueba de un nuevo medicamento que puede mejorar el proceso cognitivo de los pacientes. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar los posibles efectos secundarios del compuesto.

Juliana M. Rosa
ITH

LA COMBINACIÓN DE DOS VACUNAS INEFICACES REDUCE EL RIESGO DE CONTAGIO DE SIDA

El pasado mes de septiembre el director general de la coalición de apoyo al desarrollo de la vacuna contra el SIDA (AVAC por sus siglas en inglés), Mitchel Warren, anunciaba los resultados del último ensayo llevado a cabo por el ejército estadounidense y el ministerio de sanidad tailandés en un grupo de más de 16000 personas.

Este ensayo, el mayor llevado a cabo hasta la fecha, fue financiado por el NIH y la US Army Medical Research y se realizó en Tailandia donde se estima que hay 400.000 infectados. De los dos grupos de 8200 personas a los que se les suministró o la vacuna o el placebo, los primeros fueron infectados alrededor de un 30% menos, diferencia que resultó significativa aunque insuficiente para llevar esta vacuna hasta el mercado. Es la primera evidencia de que una vacuna contra el sida podría ser eventualmente eficaz en la lucha contra esta pandemia. La vacuna no fue capaz de causar enfermedad ni de reducir la carga viral de los individuos a los que se le suministró; en cambio, redujo el porcentaje de infección: 51 infectados frente a 74.

Rv 144, como se llamaba la vacuna estudiada, era una combinación de Alvac-HIV y Aidsvax, dos vacunas que resultaron un fracaso al no mostrar reducción significativa en los niveles de infección de VIH al usarse cada una por separado.

Aidsvax fue la primera vacuna que llegó a fase III en 2001 y su fórmula llevaba distintas for-

mas de la proteína de la envoltura vírica gp120 (provenientes de las cepas más comunes del virus). Alvac-HIV es un virus recombinante (canarypox virus) que no es capaz de infectar humanos. Este virus, genéticamente modificado, lleva tres genes que codifican distintos epítomos inmunogénicos del virus de la inmunodeficiencia adquirida.

Ya que no existe cura para el sida, la búsqueda de una vacuna es una parte importante de las aproximaciones médicas llevadas a cabo para combatir la enfermedad; otros abordajes contemplan la educación social en prevención y tratamientos antiretrovirales altamente activos. La dificultad de desarrollar una vacuna contra este virus, que ha matado a 25 millones de personas desde 1981, se debe a que el VIH es un virus con una alta tasa de mutación (es capaz de responder rápidamente a la presión impuesta por el sistema inmune variando la estructura de las proteínas de su envuelta); además existe una alta variabilidad entre los distintos subtipos y cepas del virus. Además la diana celular del VIH es el linfocito T cd4 responsable de coordinar la respuesta humoral (mediada por anticuerpos) que es el brazo inmune estimulado por la vacuna.

Estos resultados marcan un hito en la investigación contra el sida además de impulsar y reorientar los esfuerzos en la búsqueda de un método eficaz para erradicar la enfermedad.

Marcos Maroto
ITH

FINGOLIMOD PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La FDA ha otorgado el estatus de "revisión prioritaria" al fármaco Fingolimod (FTY720) para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Con esta consideración, el período habitual de revisión de diez meses de la FDA se verá reducido a seis. Novartis, la compañía que ha registrado el fármaco, ha conseguido dicho estatus tras aportar esperanzadores resultados obtenidos en ensayos clínicos en cuanto a reducción de recidivas, lesiones cerebrales y progresión de la discapacidad.

El Fingolimod es un derivado químico del myriocin, un metabolito del hongo *Isaria sinclairii*, cuyo efecto linfopénico se conoce desde la antigüedad. En la sangre, se fosforila rápidamente y se acopla a los receptores SIP para la esfingosina bloqueando la señal que ésta transmite para iniciar la migración de los linfocitos a

los tejidos. Con ello se evita la destrucción de los oligodendrocitos, las células del sistema nervioso central que sintetizan la mielina que recubre los axones de las neuronas y se reduce la neuroinflamación y la desmielinización en el cerebro y en la médula espinal característicos de esta patología.

En enero de 2010, la revista *New England Journal of Medicine* publicó los resultados de los estudios FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) y TRANSFORMS (TRial Assessing injectable interferoN vS FTY720 Oral in RrMS) en los que se evalúan los efectos de este nuevo fármaco administrado de forma oral frente a un placebo y frente al interferón Beta-1a respectivamente. En ellos se demuestra que el Fingolimod presenta eficacia sostenida y buena tolerabilidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante, reduciendo la progresión de la discapacidad y las lesiones cerebrales en una cuantía similar o superior al tratamiento con interferón. La ventaja frente a él sería la posibilidad de la administración oral, que puede suponer una mayor comodidad para los pacientes y limitar las reacciones adversas asociadas a la inyección. Sin embargo, también durante los ensayos se han observado algunos efectos secundarios importantes (bradicardia, edema macular, incremento de los niveles de enzimas hepáticos, hipertensión...) y dos muertes tras infecciones herpéticas asociadas al consumo de este fármaco.

El proceso para que el Fingolimod pueda convertirse en una alternativa a los tratamientos actuales continúa, y serán los neurólogos los encargados de valorar el cociente beneficio-riesgo en cada caso particular si este fármaco consigue salir al mercado.

Matilde Yañez

LLEGA A ESPAÑA IRESSA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO CON EGFR POSITIVO

El pasado día 6 de Mayo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en su informe mensual la autorización para la salida al mercado de un nuevo medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM y también *NS-CLC -Non Small Cell Lung Cancer-* por sus siglas en inglés) de nombre comercial *Iressa* del laboratorio multinacional AstraZeneca.

Este tipo de cáncer representa casi el 80% del total de los cánceres de pulmón. Se extiende

más lentamente que el de células pequeñas y, ocasionalmente, puede aparecer en personas que no fuman aunque su causa más común es el tabaquismo. El fármaco, ya aprobado por la EMEA el pasado año, está indicado para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva en el gen EGFR-TK (receptor del factor de crecimiento epidérmico dependiente de tirosinasa) en todas las líneas de tratamiento. GefitinibTM actúa como un potente inhibidor, ATP-competitivo, de este receptor con una CI_{50} de 0,033 μ M. La unión del ligando fisiológico (EGF) produce la dimerización y autofosforilación del receptor que activa toda una cascada de transducción de señales que han sido implicadas en procesos de proliferación celular, inhibición de apoptosis, angiogénesis y metástasis.

La carrera de este fármaco no viene exenta de polémica y controversia. Tras su aprobación por parte de la Agencia Japonesa del Medicamento (MHWL/PMDA) en 2002, la FDA, un año más tarde, lo autorizó bajo el programa de aprobación acelerada¹, basándose en un ensayo clínico fase II con 216 pacientes y dos dosis de estudio, pese a que sólo el 10,6% (que es, curiosamente, el porcentaje aproximado de pacientes con la mutación en esta proteína) de los pacientes que recibieron la dosis apropiada (250 mg/día) del fármaco durante el ensayo clínico mostraron una significativa reducción del tumor de al menos el 50%. Dosis mayores no aportaron mejoras adicionales.

Una vez en el mercado, algunos artículos publicaron la aparición de serias complicaciones en pacientes que tomaban *Iressa*; incluso, algunos pacientes reclutados en ensayos clínicos en Japón fallecieron tras desarrollar enfermedad pulmonar intersticial. A principios de 2005, dos ensayos clínicos demostraron fehacientemente que pacientes tratados con el fármaco no vivían más que aquellos cuyo tratamiento era la quimioterapia tradicional. Aún así, muchos oncólogos veían mejoras significativas en cuanto a tamaño del tumor así como en esperanza de vida en pequeños subgrupos de pacientes. Así pues, a finales de ese mismo año la FDA revisó la nueva información compilada y restringió severamente el uso de GefitinibTM a aquellos pacientes con más probabilidad de beneficiarse del tratamiento.

Con estos precedentes la EMEA no quiso dar pasos en falso y retrasó la aprobación del fármaco hasta el año 2009 como indicado sólo para pacientes con mutación en el gen EGFR y de diagnóstico avanzado y/o tumores con metástasis.

El ejemplo del desarrollo clínico de Iressa viene a recalcar la necesidad de una correlación entre el origen o subtipo de enfermedad y la respuesta al tratamiento, es decir, una investigación en biomarcadores, así como en estudios de farmacogenética que aumentan los porcentajes de pacientes que mejoran con el tratamiento, evitando tanto el gasto innecesario en pacientes con poca probabilidad de respuesta al fármaco como los posibles efectos adversos que puedan sufrir. En conclusión, el camino hacia la medicina personalizada es árduo pero indudablemente eficaz en la consecución del éxito en un tratamiento contra cualquier enfermedad.

Marcos Maroto Pérez
ITH

UNA ESPERANZA TÓPICA PARA LA PSORIASIS

Muy recientemente, se han comunicado los exitosos resultados de un ensayo clínico en fase IIb de un compuesto tópico, el INCB 18424, de *Incyte Corporation*, el cual puede llegar a establecerse como el primer inmunomodulador tópico para la psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad crónica cutánea de carácter inflamatorio, con una gran variabilidad clínica, que se caracteriza por la presentación de lesiones escamosas, engrosadas e inflamadas; puede llegar a ser dolorosa y se puede asociar a otras patologías autoinmunes como la artritis. Aunque es una patología relativamente frecuente, no se conoce con exactitud su etiopatogenia; no obstante se sostiene que esta enfermedad es multifactorial y tiene una herencia poligénica. Se ha demostrado que, por causas aún desconocidas, en la dermis aparecen infiltrados de linfocitos tipo Th1 CD4+, los cuales liberan citocinas proliferativas que inducen un aumento anormal en la velocidad de la mitosis de la capa germinativa de la epidermis.

Actualmente, la psoriasis tiene un tratamiento generalmente paliativo en forma de medicamentos tópicos, entre los que destacan corticoesteroides en crema, ungüentos con derivados de la vitamina D (calcipotriol) o de retinoides (tazaroteno), emolientes y queratolíticos y antibióticos donde se sospechen infecciones secundarias.

En los casos más graves y asociados a otras patologías autoinmunes, está recomendado el uso de medicación oral, como retinoides (etretinato, acitretina), aunque se evita la administración de corticoides orales por el riesgo de aparición de brotes. No obstante, en la actualidad se abo-

ga por el tratamiento con diversos inmunomoduladores, en concreto metotrexato, ciclosporina A y anticuerpos monoclonales anti TNF- y anti-CD4+, aunque siempre es preciso controlar exhaustivamente la aparición de los efectos secundarios, que pueden ser muy graves, como infecciones graves o leucoencefalopatía multifocal progresiva. Para reducir la gravedad de estos efectos secundarios, en ocasiones de carácter sistémico, es esencial desarrollar fármacos inmunomoduladores que permitan su aplicación local directamente. La forma de presentación tópica de estos compuestos, generalmente de naturaleza proteica, supone un gran desafío para la galénica, pero los laboratorios *Incyte Corporation* han demostrado mediante un ensayo clínico la eficacia del INCB 18424, un inhibidor de JAK1/JAK2 que bloquea una de las vías de señalización más implicadas en la psoriasis. Este compuesto se toleró bien, no causó efectos clínicos relevantes y disminuyó significativamente las lesiones de enfermos de psoriasis, con respecto al placebo. Actualmente, se está llevando a cabo el ensayo clínico en fase III del INCB 18424, para el tratamiento tanto de la psoriasis como de la mielofibrosis.

El éxito en el desarrollo de un fármaco de estas características supone una gran esperanza para todos los pacientes de psoriasis.

Ana José Moreno Ortega
ITH

NUEVA VACUNA PARA LA MENINGITIS

La meningitis es una inflamación de las meninges, tal y como su nombre indica. Aunque puede ser debida a numerosas causas, lo más frecuente es una infección bacteriana, siendo el meningococo *Neisseria meningitidis* el que más infecciones graves causa. De hecho, se han contabilizado unos 500.000 nuevos casos anualmente en todo el mundo, causando la muerte a más de 50.000 pacientes; no obstante, lo más preocupante no es sólo que uno de cada siete pacientes muera, sino que uno de cada cinco supervivientes tiene secuelas irreversibles, desde amputaciones de extremidades a las más diversas afectaciones neurológicas. Por ello, la prevención resulta la mejor medida, especialmente si es llevada a cabo en adolescentes, que son el grupo de población más vulnerable.

Hace unas semanas, la FDA ha aprobado la comercialización de una nueva vacuna llamada "Menveo" (Novartis). Se trata de una vacuna conjugada con oligosacárido meningocócico,

para la inmunización de personas entre 11 y 55 años; estaría indicada para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* con serogrupos A, C y W-135. Esta aprobación se basó en los resultados de un ensayo en fase III, con unos resultados significativamente mejores, comparada con otra vacuna conjugada meningocócica ACWY, con licencia en Estados Unidos.

Gracias a esta nueva comercialización, se espera que la gran mayoría de adolescentes en situación de riesgo sean inmunizados, llevando a la reducción de casos de meningitis. No obstante, aún se desconoce si se comercializará en Europa.

Ana José Moreno Ortega
ITH

ACOXSEL: UNA NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA EL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO CRÓNICO

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial. Esta experiencia se inicia por la estimulación de los nociceptores en el sistema nervioso periférico, o por daños o mal funcionamiento del sistema nervioso central o periférico. El dolor es el principal motivo de consulta médica en muchos países, lo que interfiere significativamente con la calidad de vida y el funcionamiento general de las personas en todo el mundo, causando discapacidad progresiva y un coste socioeconómico alto.

El dolor puede ser caracterizado de acuerdo a su incidencia en: dolor agudo y dolor crónico o persistente. El dolor agudo es un síntoma de alerta bien establecido y caracterizado, que tiene la función biológica de preservación de la integridad y la defensa frente a una lesión o daño tisular inminente, que se considera necesaria para mantener la homeostasia del cuerpo y es considerada como un signo vital. Su control suele ser posible después de la eliminación del agente causal. El dolor persistente o crónico es considerado como una de las principales causas de deterioro funcional.

Se estima que el 40% de los pacientes manifiestan dolor musculoesquelético crónico en algún momento de su vida. En ese contexto, trabajos recientes confirman que entre el 10 y el 23% de los españoles sufre algún dolor crónico de origen musculoesquelético. A pesar de que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han

demostrado ser el tratamiento más eficaz en el control de estas afecciones, sabemos que muchos de los AINE producen efectos secundarios gastrointestinales (irritación directa o indirecta del tracto gastrointestinal).

Los AINE son un grupo de fármacos químicamente dispares que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre. Todos ejercen sus efectos mediante la inhibición de la acción de la isoenzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX es una enzima que cataliza la reacción de la síntesis de prostaglandinas (mediadores de la inflamación que causan la percepción del dolor) a partir del ácido araquidónico, derivados de la bicapa lipídica de la membrana celular por la acción de la fosfolipasa A₂. La acción analgésica de los AINE es en gran parte un efecto periférico relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la región donde se tiene la percepción del dolor. La gran variedad de actividades moleculares de los subtipos de la COX ha llevado a postular la hipótesis de que la COX-1 sería "constitutiva", es decir, siempre estaría en el cuerpo y es responsable de importantes funciones fisiológicas, y que la COX-2 es "inducida", figura en la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, se cree que la inhibición de la COX-2 se encuentra implicada en la parte de acción de efectos anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos de los AINE y que los efectos secundarios tradicionales de los AINE (COX-1 y COX-2 no selectivos) se deben probablemente a la inhibición de la COX-1. Los AINE disponibles en el mercado inhiben la actividad de ambas COX-1 y COX-2 y muchos de ellos causan la aparición de sangrado gastrointestinal y úlceras, probablemente debido a la inhibición de la isoenzima COX-1.

En este contexto, los laboratorios Faes Farma ha lanzado en España Acoxsel® (etoricoxib), un AINE que inhibe selectivamente la COX-2 (aproximadamente 106 veces más selectivo frente a la inhibición de la COX-2 en relación a la inhibición de la COX-1) con un perfil de tolerabilidad digestiva mejorada en comparación con AINE tradicionales (COX no selectivos). Datos recientes han demostrado que el tratamiento con Etoricoxib reduce la incidencia de efectos adversos gastrointestinales en un 50% cuando se compara con AINE no selectivos. Acoxsel® ha sido autorizado en España para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y el dolor así como los signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Mauricio Peña Cunha
ITH

EL RINCÓN DEL LECTOR

Recogemos en esta sección una selección de novedades editoriales

La enfermedad en el arte

Autor: profesor Antonio Ruiz Torres

Aportación cultural: Fernando Perlado

Prólogo: profesor Antonio García



La Fundación Teófilo Hernando acaba de editar el libro "LA ENFERMEDAD EN EL ARTE: diagnóstico ocular razonado", escrito por el profesor Antonio Ruiz Torres, contando con la aportación cultural de Fernando Perlado y el prólogo del profesor Antonio García.

El libro hace énfasis en la relevancia asistencial que tiene la observación previa al diagnóstico del paciente. Mediante la observación de un retrato o escultura se pueden detectar signos de relevancia médica, que interpretados con el razonamiento científico conducirían al diagnóstico de una posible enfermedad. Esto mismo debe suceder cuando una persona se sienta por primera vez ante un médico en su consulta, y éste le observa antes de comenzar el interrogatorio. Si estos dos pasos, observar y razonar, han sido realizados adecuadamente ha ahorrado tiempo y dinero, ya que poco falta para verificar el valor médico de la conclusión a la que ha llegado. Este libro muestra este tipo de actividad con la ayuda de la obra de arte, no estando su utilidad solo restringida al ámbito de la Medicina, sino también es de interés cultural gracias a las anotaciones que se acompañan a cada obra.

A. Ruiz Torres, 1933. Es un médico dedicado por igual a la clínica, docencia e investigación. Tras la licenciatura en Madrid, se doctora en Hamburgo y realiza la trayectoria universitaria en medicina clínica en Berlín que culmina con el nombramiento de Profesor. Llega a ser Jefe de un departamento médico, Decano de Medicina y Director del Hospital Clínico de Charlottenburg. Durante este periodo publica un libro sobre la patogenia del síntoma (en alemán) editado por G. Thieme que constituye el antecedente más significativo de este libro.

Al cabo de 23 años de estancia en el extranjero regresa a Madrid como Jefe de Servicio Hospitalario y Director de un Instituto Universitario de Investigación del Envejecimiento.

Su faceta investigadora, ininterrumpida hasta la actualidad, es rica en trabajos, pero no es menos la actividad dedicada al pregrado y a la formación continuada del postgrado como, por ejemplo, de director de una revista bimensual de enseñanza médica durante unos diez años y autor de un centenar de artículos especialmente sobre técnicas de diagnóstico que son muestra innegable de una amplia experiencia en la práctica de la Medicina.

Es autor de varios libros sobre temas biomédicos de actualidad, así como de una veintena de capítulos en otros libros y de más de un centenar de trabajos originales de investigación en revistas internacionales.

Arturo García de Diego
Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
c.e.: arturo.garcia@uam.es

Terflunomida reduce el número de lesiones en la esclerosis múltiple

Los resultados de un estudio en fase II presentado en el Congreso anual del American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis indican que el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente con terflunomida, de Sanofi-Aventis, en combinación con interferón beta mejora significativamente el control de la enfermedad y logra una reducción de las lesiones cerebrales. Mediante resonancia magnética, se han comparado los resultados del tratamiento estándar basado en interferón beta en combinado con terflunomida (7 ó 14 mg), frente al combinado con placebo. Los resultados mostraron una reducción significativa (86%) del número de lesiones cerebrales en los grupos que recibían terflunomida en comparación con el 82,8 % del grupo que no recibió terflunomida. ❖

Iressa para el cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR

El 85% de los 2000 casos anuales de cánceres de pulmón en España se trata de cáncer de pulmón no microcítico y, el 10-15% presentan una mutación determinada del gen EGFR, que favorece el crecimiento tumoral y la diseminación. Para estos pacientes AstraZeneca lanza getinib, el primer inhibidor de la tirosina quinasa que ha demostrado ser más eficaz en monoterapia que un doblete de quimioterapia para el tratamiento de este cáncer. Se trata de un fármaco oral que actúa bloqueando la señal de EGFR. Desde el servicio de oncología médica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid se indica que "Getinib demuestra la superioridad en supervivencia libre de progresión de un tratamiento específico contra una diana terapéutica frente a la quimioterapia convencional en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que no han sido tratados". ❖

Aprobación de Tarceva como terapia de mantenimiento en cáncer de pulmón no microcítico avanzado

La FDA ha aprobado el uso de Tarceva (Erlotinib) como terapia de mantenimiento para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado cuya enfermedad no ha progresado tras cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino. Desde el grupo Roche se ha indicado: "Erlotinib es el primer medicamento de administración oral que consigue luz verde para ser administrado como terapia de mantenimiento, dando al paciente la posibilidad de seguir recibiendo el fármaco sin esperar a que la enfermedad vuelva a progresar". ❖

Bemiparina aumenta la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón

Los resultados del estudio ABEL demuestran que el tratamiento con bemiparina, registrada como Hibor por Rovi, aumenta el tiempo de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer microcítico de pulmón limitado de 249 a 410 días, en comparación con la terapia estándar de quimioterapia basada en platino y radioterapia. El estudio que incluyó a 39 pacientes de 10 hospitales españoles, demostró además que después de 18 meses de seguimiento la tasa de supervivencia alcanzó el 77% en los pacientes tratados con bemiparina, frente al 20% del grupo control, sin observarse un incremento en la incidencia de hemorragias. ❖

Avastin para cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en fase avanzada

El estudio Sail, desarrollado con 2.170 pacientes de todo el mundo, ha confirmado la seguridad y eficacia del antiangiogénico bevacizumab, comercializado como Avastin por Roche, como tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en fase avanzada. ❖

Primer fármaco sin receta para la acidez

Pantoprazol (20 mg), con el nombre de Pantoloc Control, de Novartis, es el primer inhibidor de la bomba de protones aprobado en la Unión Europea para ser dispensado en farmacia sin necesidad de receta. Durante la presentación de este medicamento se ha indicado que es una vía de trabajo para síntomas tan frecuentes como el reflujo, que tiene que ver con los hábitos de vida, y que hasta ahora no existían medicinas que permitieran su prevención, sólo su tratamiento sintomático. Pantoprazol, en un solo comprimido al día, logra suprimir la secreción de ácido gástrico hasta 24 horas, aliviando y mejorando la calidad de vida de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (la mitad de las personas que padecen esta patología presentan lesiones endoscópicas). Esta medida permitirá a los pacientes beneficiarse de una mayor y más fácil accesibilidad al mismo. Está clínicamente comprobado que el producto tiene menor potencial de interacción con otros fármacos, comparado con otros inhibidores de la bomba de protones, por lo que se recomienda en pacientes polimedicados. ❖

Cervarix podría reducir la incidencia de cáncer de cérvix un 92%

Los recientes resultados presentados en el European Congress of Obstetrics and Gynaecology indican que Cervarix podría reducir entre un 81 y un 92 % la incidencia de cáncer de cérvix en Europa. El modelo también predice que la protección cruzada frente a los otros tipos de virus de papiloma humano que causan cáncer además del 16 y el 18, podría jugar un importante papel y potencialmente contribuiría a una reducción adicional de 8-22%. ❖

Yondelis ya está disponible en España para cáncer de ovario

El pasado mes de mayo tuvo lugar el simposio de presentación en España de yondelis, fármaco desarrollado por PharmaMar, S.A., en la indicación cáncer de ovario recurrente y ya lanzado en sarcomas de tejidos blandos. Se destacó el beneficio que aporta la combinación de yondelis y doxorubicina liposomal pegilada en el grupo de pacientes con enfermedad sensible a platino, especialmente en el grupo de sensibilidad intermedia, prolongando significativamente tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global. ❖

Aprobada la comercialización de Prolia

Amgen ha anunciado que la Comisión Europea ha concedido la aprobación para la comercialización de Prolia (denosumab) para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo aumentado de sufrir fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de sufrir fracturas. La aprobación en Europa de Prolia supone la primera aprobación del producto en todo el mundo. ❖

Prasugrel, fármaco para el síndrome coronario agudo

Ya está disponible en España prasugrel, desarrollado por Daiichi Sankyo y Lilly. Es un nuevo fármaco para el tratamiento del síndrome coronario agudo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con o sin colocación de un stent. El estudio Triton TIMI 38 demostró que la administración de prasugrel, junto a ácido acetilsalicílico, ayuda a este tipo de pacientes a prevenir eventos cardiovasculares recurrentes. ❖

Cabazitaxel mejora la supervivencia global del cáncer de próstata avanzado hormonoresistente

Sanofi-aventis ha anunciado los resultados del estudio fase III Tropic que demuestran que cabazitaxel, combinada con prednisona/prednisolona, mejora significativamente la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonoresistente cuya enfermedad progresó con la quimioterapia con docetaxel, en comparación con una combinación activa de quimioterapia de mitoxantrona y prednisona/prednisolona. La combinación de cabazitaxel y prednisona/prednisolona redujo significativamente el riesgo de muerte un 28%. ❖

Nueva indicación de valsartán para el tratamiento de niños y adolescentes con hipertensión arterial

La Comisión Europea ha otorgado a Diovan (valsartán) una nueva indicación pediátrica para el tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes entre 6 y 18 años. La indicación pediátrica debe implementarse a través de las Autoridades Nacionales Competentes en la UE antes de que Diovan esté disponible para uso pediátrico tanto en la formulación actual en comprimidos, como en una solución oral de nuevo desarrollo. ❖

Boehringer Ingelheim, laboratorio del año en prevención del riesgo cardiovascular

Micardis (telmisartan) ha sido reconocido como fármaco del año en la prevención cardiovascular con el Premio Especial de Prevención en el Deporte. Micardis ha recibido la aprobación de la Agencia Española del Medicamento de una nueva indicación, que lo sitúa como el primer y único fármaco de su grupo terapéutico que ha demostrado la reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o arteriopatía periférica) o diabetes mellitus de tipo 2 con lesión de órgano diana documentada. ❖

Aprobación en Europa del stent de cromo-platino Taxus Element

Boston Scientific Corporation ha anunciado la aprobación de la Comunidad Europea para su nuevo stent liberador de paclitaxel Taxus Element. Esta aprobación incluye una indicación específica para el tratamiento de pacientes con diabetes. El stent Taxus Element incorpora una aleación de cromo-platino junto con un diseño innovador y un avanzado sistema de liberación. Dean Kereiakes, director médico del Christ Hospital Heart and Vascular Center y del Lindner Research Center en Cincinnati ha indicado que "... la aleación de cromo-platino y el nuevo diseño del stent Taxus Element ofrecen una mayor flexibilidad, visibilidad y navegabilidad...". ❖

Roflumilast abre una vía terapéutica en el tratamiento de la EPOC

El tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 4, a los que pertenece Roflumilast (Nico-med), abre una vía para los pacientes con EPOC. Klaus F. Rabe, vicepresidente de la European Respiratory Society, experto en enfermedades respiratorias y especialista en EPOC, ha manifestado que este fármaco supone una novedosa clase terapéutica ya que aporta un tratamiento específico contra la inflamación crónica de las vías respiratorias que define la enfermedad, mejora la función pulmonar y ofrece un potencial de mejora de la enfermedad a largo plazo. ❖

Abbott recibe la aprobación europea para administrar Kaletra

Abbott ha anunciado que ha recibido la autorización de comercialización de la Comisión Europea para la administración una vez al día de Kaletra (lopinavir/ritonavir) en comprimidos, un inhibidor de la proteasa del VIH, en pacientes adultos con experiencia previa al tratamiento. Kaletra en comprimidos, en combinación con otros antirretrovirales, está ahora aprobado para administración una vez al día y dos veces al día en pacientes adultos infectados por el VIH, lo que brinda a los médicos más opciones cuando deciden la pauta posológica más conveniente para esta infección. ❖

Prometedoras investigaciones de GSK en malaria

Investigaciones realizadas por GlaxoSmithKline (GSK) y publicadas en la revista Nature identifican prometedoras nuevas moléculas para desarrollar medicamentos contra la malaria. Estas investigaciones se basan en el cribado, durante más de un año, de los más de 2 millones de compuestos de la colección de GSK, con el fin de identificar aquellos que pudieran inhibir el parásito de la malaria.

El artículo de Nature describe las estructuras y el análisis de los más de 13.500 compuestos más potentes. Entre los compuestos con mecanismo de acción previamente conocido, los más numerosos son los inhibidores de kinasas. Los autores sugieren que estos compuestos abren la puerta a estrategias terapéuticas innovadoras contra la malaria. ❖

El antihistamínico Ebastel cumple 20 años

El antihistamínico Ebastel (de laboratorios Almirall), cuyo principio activo es la ebastina, cumple 20 años.

Este producto está indicado para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica, estacional y perenne, asociada o no a conjuntivitis alérgica así como para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática y de la dermatitis alérgica. Ebastel tiene presencia en más de 30 países y se estima que, desde su lanzamiento, se han administrado más de 3.500 millones de unidades.

En España, Ebastel, es líder en el mercado de antihistamínicos, tanto en valores como en unidades. ❖

Pfizer mantendrá su planta de fabricación de fármacos en España

Pfizer ha anunciado los resultados de la primera fase de su estrategia de la Red de Plantas de Pfizer, que fue diseñada para mejorar la competitividad, reducir costes y alinear capacidad y demanda de medicamentos, tras la adquisición en 2009 de la compañía Wyeth.

Como parte de ese proceso, la compañía ha anunciado planes para discontinuar las actividades en ocho plantas y reducir el tamaño de otras seis, de su red mundial, durante los próximos años. ❖

La UE resuelve que los estados sí pueden incentivar la prescripción de determinados medicamentos

Eva M^a Pérez Sacristán

Las actividades de promoción que regula la Directiva se entienden orientadas a agentes con interés comercial, es decir laboratorios, y tienen el objetivo de garantizar a médicos y farmacéuticos una práctica profesional conforme a la ética y la deontología

Desde hace varios años la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica mantenía una diferencia de opinión con la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido. A través de esta última el Servicio de Salud británico había establecido unas pautas de prescripción para los médicos cuando actúan con cargo a fondos públicos con la intención de contener el gasto del Estado en medicamentos.

Así pues, los médicos habían recibido guías de prescripción orientativa por patología en las cuales se indicaban los medicamentos preferentes, que son genéricos, en los casos en los que se disponga de él, o no genéricos pero valorados como óptimos por el Sistema Nacional de Salud. Los médicos que aplicasen estas recomendaciones serían premiados con un sistema de puntos por objetivos que serían reembolsados por incentivos para la clínica y para el prescriptor.

Este problema surgió específicamente por prescripción de estatinas y, dado que éstas se recetan como anticolsterolémico a un amplio grupo de pacientes, suponemos que el perjuicio económico percibido por los laboratorios sería alto. Por ello, en junio de 2006 se dirigen por escrito a la Agencia Reguladora de Medicamentos, sustentando su queja en varios artículos de la legislación europea y nacional.

Como soporte legal comunitario acudieron a la Directiva europea de medicamentos de 2001¹ que declara que toda regulación debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública y, en su Título VIII (y VIII bis) sobre publicidad define que *“se entenderá por «publicidad de medicamentos» toda forma de oferta informativa, de prospección o de incitación destinada a promover la prescripción, la dispensación, la venta o el consumo de medicamentos”*² ya sea destinada al público o a los profesionales que prescriben y dispensan y que también se considera como publicidad la incitación a prescribir o dispensar mediante el ofrecimiento de ventajas económicas relevantes. De hecho, estos

ofrecimientos están taxativamente prohibidos³ y son los Estados Miembros los garantes de que así se cumpla⁴.

Su legislación nacional, al ser dependiente de la de la UE abunda en este tema en términos muy similares, pero también les sirve como apoyo a su petición.

La Agencia Reguladora respondió que, según su interpretación, toda la legislación por ellos argumentada se refiere exclusivamente a lo referido a intereses comerciales, es decir a Industria Farmacéutica y que la misma Directiva comunitaria reconoce a los Estados la competencia sobre regulación por motivos sanitarios, económicos o sociales⁵.

Llegado a este punto la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica, que agrupa a 70 laboratorios que operan en Gran Bretaña, solicitó que el Tribunal de Justicia de Luxemburgo clarificase la interpretación.

La opinión previa⁶ del Abogado General puntualizaba que no es un caso contra la prescripción de genéricos, como pudiera parecer, sino una consulta sobre la pertinencia de los incentivos a los facultativos por desviar sus prescripciones hacia equivalentes terapéuticos indicados por el Sistema Nacional de Salud. Opina además que es una recomendación de marcado carácter político, amparada en la autonomía de los Estados para regular la prestación sanitaria, lo cual supone una excepción (legal) a las normas relativas al mercado interior de la UE (que ampara la libre circulación de mercancías) con la finalidad de reducir el gasto en medicamentos, pero también recuerda que, por encima de ello, la aproximación de legislaciones sobre este tema debe proporcionar una elevada protección de la salud y tener en cuenta de manera especial los avances científicos⁷.

Entiende que el ofrecimiento de incentivos económicos es una forma de promocionar el consu-

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

Es precisamente competencia de los Estados la racionalización del gasto público asignado a la política de medicamentos

Las Autoridades están capacitadas, en el marco de sus competencias, para determinar, basado en evaluaciones terapéuticas y en estudios de coste-efectividad, los medicamentos preferibles para ser sostenidos a cargo de fondos públicos

mo de unos medicamentos frente a otros y que bajo ese punto de vista sí debería considerarse una práctica no permitida⁸.

Esta decisión prejudicial fue ampliamente difundida por la Prensa y comentada por el interés que la cuestión suscita para la Industria Farmacéutica Innovadora de todos los países ya que los gobiernos de todos los países pertenecientes a la UE están aplicando algún método de contención presupuestaria sobre los medicamentos.

Pero finalmente, el Tribunal de Justicia resolvió⁹.

En la sentencia aclaró varios puntos, por ejemplo: que las actividades de promoción que se regulan en la Directiva de Europea de Medicamentos se entienden orientadas a agentes con interés comercial, es decir laboratorios, con el objetivo prioritario de garantizar a médicos y farmacéuticos una práctica profesional conforme a la ética y la deontología. Tendrán un carácter especial cuando dichos laboratorios preparen campañas informativas a instancias de la Administración, por ejemplo en casos de epidemias y desde luego no será aplicable a la información que la Administración sanitaria curse a los facultativos recomendando determinadas pautas de tratamiento con el objetivo de contener el gasto, pues es precisamente su competencia la racionalización del gasto público asignado a la política de medicamentos.

En este sentido, un incentivo que premie a los médicos por el seguimiento de las políticas de contención propuestas, no puede considerarse con finalidad comercial.

Naturalmente, las Autoridades están capacitadas, en el marco de sus competencias, para determinar, basado en evaluaciones terapéuticas y en estudios de coste-efectividad, los medicamentos preferibles para ser sostenidos a cargo de fondos públicos, sean genéricos o no, o incluso formu-

lados con el mismo principio activo o diferente, siempre que pertenezcan a la misma clase terapéutica y ello no ha de poner el sistema en sospecha puesto que son precisamente las Autoridades Sanitarias las garantes de la Salud Pública. Pero sí se requiere que la decisión final tomada de inclusión o no de un determinado medicamento en el sistema se comunique con claridad y transparencia a los profesionales de la Industria¹⁰ y se garantice que no existe discriminación entre medicamentos nacionales y los pertenecientes a otros estados miembros¹¹, que la opción final sea pública así como públicos deben ser las evaluaciones terapéuticas que llevaron a dicha decisión.

Respecto de los médicos prescriptores, recuerda que sólo pueden ejercer su arte bajo el control directo o indirecto de las autoridades públicas de salud y que estas se encuentran efectivamente capacitadas para establecer recomendaciones pero que, en casos puntuales en los que el medicamento propuesto no fuese adecuado para un paciente singular podrá objetivamente abstenerse de prescribirlo¹², a pesar del sistema de incentivos públicos.

Con esta sentencia cobra fuerza legal la recomendación que en 2001 hacía la OMS de promover los medicamentos genéricos, como herramientas óptimas para la contención de gastos públicos, a través de cuatro instrumentos: la elaboración de leyes y reglamentos acordes, la garantía de calidad de dichas terapias, la aceptación tanto por los pacientes como por los profesionales y los incentivos económicos y la información para los prescriptores (así como para los pacientes)¹³.

Tiene, además, una gran transcendencia pues al haberse acudido a una instancia Comunitaria, como es el Tribunal de Justicia de la Unión Europea, establece jurisprudencia aplicable a todos los estados miembros de la Unión y aclara dudas puntuales que pudieran surgir. Nunca olvidemos que nuestra normativa también depende en gran medida de la dictada desde la UE.

¹ DIRECTIVA 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (6-11-01) por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DOCE 28-11-01) Art. 95

² Id. art 86.1

³ Id. art. 94.1 y 94.2

⁴ Id. art. 99

⁵ Id. art 4.3

⁶ Conclusiones del Abogado General, Sr Niilo Jääskinen sobre el Asunto C-62/09 (presentadas el 11 de febrero de 2010)

⁷ Tratado Constitutivo de la Comunidad Europea. Art 95.3 (Roma 23-03-57) Vers consolidada tras Tratado de Amasterdam 1997. No-vigente. Actualmente se encuentra traspuesto como art 114 en el Tratado de Funcionamiento de la UE (consol 30-03-10)

⁸ Conclusiones del Abogado General, Sr Niilo Jääskinen sobre el Asunto C-62/09. Pto 80.

⁹ Sentencia del Tribunal de Justicia (Sala cuarta) Asunto C-62/09 22-abril-2010 (DOUE 19-06-10) ES-161/11

¹⁰ Directiva 89/105/CEE del Consejo de 21 de diciembre de 1988 relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad. Art. 6 (DO n° L 40 de 11. 2. 1989, p. 8)

¹¹ Sentencias de 12 de junio de 2003, Comisión/Finlandia, C-229/00, Rec. p. I-5727, apartado 39, y A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite y otros, C-352/07 a C-356/07, C-365/07 a C-367/07 y C-400/07, Rec. p. I-0000, apartado 19 y jurisprudencia citada.

¹² Amparándose en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (6-11-01) por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano Considerando 50. (DOCE 28-11-01)

¹³ Organización Mundial de la Salud: Estrategia revisada en materia de medicamentos (Informe de la Secretaria) 54ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD A54/17 (10 de abril de 2001) Pto 10.

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

1. DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS:

ENTIDAD	OFICINA	D.C	NÚM. CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	D.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA:	
D.N.I.			

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 FARMACOLOGIA.

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio 30 Euros

Socio Joven (hasta 30 años)..... 15 Euros

Remitir a:

Sociedad Española de Farmacología. C. Girona 52 ppal. 2ª. 08009 Barcelona (socesfar@socesfar.com)

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

ABBOTT LABORATORIES · ALMIRALL PRODEFARMA · BIOIBERICA · BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA ·
BRISTOL-MYERS SQUIBB · FAES FARMA · FARMAINDUSTRIA · GLAXO SMITHKLINE · GRÜNENTAL ·
GRUPO FERRER · GRUPO URIACH · IPSEN PHARMA · LABORATORIOS DR. ESTEVE ·
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A. · LABORATORIOS LÁCER, S.A. ·
LABORATORIOS MENARIN, S.A. · LABORATORIOS SALVAT · LILLY ·
MADAUS, S.A. · MSD ESPAÑA · NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. · PFIZER · SANOFI-AVENTIS

XXXII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



Matilde Sierra Vega
Presidenta del
Comité Organizador

Carta de presentación

Durante los días 15, 16 y 17 de septiembre de 2010 se va a celebrar en León el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología. Es la primera vez que nuestra ciudad acoge este acontecimiento y que el equipo, o parte del mismo, participa en su organización, pero este hecho no supone para nosotros un inconveniente, sino muy al contrario, representa un fuerte estímulo en el deseo de que os llevéis un recuerdo muy positivo a su finalización.

El Comité Científico está trabajando para lograr un programa atractivo, en el que se incluirán temas que nos incumben a todos, como es la problemática de trasladar la investigación que hacemos en nuestro laboratorio a un nivel de aplicación práctica. También se expondrán nuevas formas de terapéutica farmacológica; se analizará la relación entre la innovación y la tradición en el uso de productos naturales y se expondrán los avances en Neuropsicofarmacología. Por otra parte, contaremos con la presentación de las últimas novedades terapéuticas y con la ya clásica mesa de docencia, en la que se hará un análisis de la ubicación de la Farmacología no sólo en los grados, sino también en el resto de niveles de educación superior. Finalmente deciros que también os presentaremos un apartado que, para la mayoría de vosotros, es poco co-

nocido, la Farmacología Veterinaria. Esperamos que con los temas que vamos a incluir tengáis una perspectiva de su realidad e interés no sólo para nosotros, sino para el resto de la sociedad.

Por otra parte, no estamos descuidando el apartado cultural. Nuestra ciudad cuenta con edificios tan emblemáticos como la Catedral, San Isidoro o San Marcos que le han dado un lugar y un reconocimiento dentro del antiguo patrimonio artístico y cultural de nuestro país. A su rico pasado se unen nuevas construcciones, como el museo de Arte Contemporáneo o el Auditorio, e infraestructuras, que le dan una imagen de ciudad moderna.

Esperamos que con el programa de actos sociales que estamos elaborando podáis analizar debidamente este apartado y que al finalizar el Congreso os llevéis una idea clara de todo lo bueno que encierran León y su gente.

Muchas gracias por dedicarme vuestra atención. Necesitamos de vuestra presencia y participación para hacer realidad esta propuesta, y por ello os solicito que dediquéis parte de vuestro tiempo y esfuerzo a este acontecimiento.

Un cordial saludo y hasta pronto.

Comité Organizador

Presidenta	Matilde Sierra Vega	
Vicepresidenta	M ^a José Díez Liébana	
Secretaria	Ángela Pilar Calle Pardo	
Vocales	Demetrio Carriedo Ule Santiago Cuéllar Rodríguez Raquel Díez Láiz M ^a Nélida Fernández Martínez	Felipe Fernández Vázquez Luís Hernández Echebarria Juan José Ortiz de Urbina González Ana M ^a Sahagún Prieto

XXXII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

PROGRAMA PRELIMINAR

Miércoles 15 de septiembre

8:30	Recogida de documentación
9:30 - 10:30	<p>SESIÓN 1</p> <p>VISIÓN ACTUAL DE LA FARMACOLOGÍA VETERINARIA Moderador: Manuel San Andrés Larrea. Profesor Titular de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid.</p> <p>Ponencias</p> <p>1. Desarrollo de medicamentos veterinarios: particularidades y tendencias Ramón Esteban Gavín Director Regional de la Unidad de Porcino, Pfizer Salud Animal</p> <p>2. Limitaciones, necesidades y retos en la terapia de animales salvajes y de zoo Jesús Fernández Morán Director División Zoología. Grupo Parques Reunidos</p> <p>3. Medicamentos veterinarios: Implicaciones en Salud Pública, Sanidad Animal y Medio Ambiente Consuelo Rubio Montejano Subdirectora General de Medicamentos de Uso Veterinario. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)</p>
10:30 - 11:00	Visita pósteres
11:00 - 11:30	Café
11:30 - 12:30	<p>Conferencia inaugural*</p> <p>Valentín Fuster Carulla Director de la Unidad de Cardiología del Centro Médico Monte Sinaí. Nueva York (EEUU)</p>
12:30 - 13:00	Inauguración oficial del Congreso
13:00 - 14:00	Comunicaciones orales y pósteres (I)
14:00 - 15:30	Almuerzo

Miércoles 15 de septiembre

15:30 - 17:00	<p>SESIÓN 2</p> <p>PRODUCTOS NATURALES: TRADICIÓN O INNOVACIÓN Moderador: Antonio Zarzuelo Zurita. Catedrático de Farmacología. Universidad de Granada</p> <p>Ponencias</p> <p>1. Isoflavonas y salud ósea Estanislao Beltrán Montalbán Jefe de Sección de Obstetricia y Ginecología Hospital Clínico San Cecilio. Granada</p> <p>2. Biocompuestos del aceite de oliva y cáncer de mama Javier Abel Menéndez Menéndez Director del Instituto Catalán de Oncología. Girona</p> <p>3. El mar: una fuente de medicamentos contra el cáncer Carlos M. Galmarini. Gerente del Departamento de Biología Celular. Pharmamar. Madrid</p>
17:00 - 18:30	Comunicaciones orales y pósteres (II)
18:30 - 19:00	Visita pósteres
20:30	Recepción

Jueves 16 de septiembre

9:00 - 11:00	<p>SESIÓN 3</p> <p>LA FARMACOLOGÍA EN EL CONTEXTO DE LAS ENSEÑANZAS RENOVADAS Moderador: Agustín Hidalgo Balsera. Catedrático de Farmacología. Universidad de Oviedo.</p> <p>Ponencias</p> <p>1. Docencia de Farmacología en nuevos Grados y Postgrados Inmaculada Bellido Estevez Profesora Titular de Farmacología. Universidad de Málaga</p> <p>2. Grados y posgrados en el contexto del RD 1393/2007 Laureano González Vega Catedrático de Álgebra. Universidad de Cantabria. Coordinador de Evaluación de Enseñanzas e Instituciones de la ANECA.</p> <p>3. Objetivos y estructura de potenciales másteres en Farmacología Victoria Clos Guillén Profesora Titular de Farmacología Universidad Autónoma de Barcelona</p> <p>4. Enseñanza no presencial en Farmacología Pilar D'Ocón Navaza Catedrática de Farmacología. Universidad de Valencia</p>
--------------	--

<i>Jueves 16 de septiembre</i>	
11:00 - 11:30	Café
11:30 - 13:00	<p>SESIÓN 4</p> <p>INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Moderador: Santiago Cuéllar Rodríguez. Jefe del Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España</p> <p>Ponencias</p> <p>1. Agomelatina: Un abordaje diferencial de la depresión Cecilio Álamo González Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá de Henares</p> <p>2. Cilostazol: las mayores evidencias en el tratamiento farmacológico de la claudicación intermitente José Emilio Ruiz Olivar Asesor Médico. Grupo Ferrer</p> <p>3. Denosumab Jesús González Macías Catedrático y Jefe de Medicina Interna Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.</p> <p>4. Prasugrel Teresa Huete Muñoz Departamento Médico. Lilly</p> <p>5. Rosuvastatina Juan Luis Tamargo Menéndez Catedrático de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid</p>
13:00 - 14:00	Comunicaciones orales y pósteres (III)
14:00 - 15:30	Almuerzo
13:30 - 17:00	<p>SESIÓN 5</p> <p>AVANCES EN NEUROPSICOFARMACOLOGÍA Moderador: Maria Isabel Cadavid Torres Catedrática de Farmacología. Universidad de Santiago de Compostela</p> <p>Ponencias</p> <p>1. Conexión molecular entre receptores acoplados a proteínas G y glutamato NMDA en enfermedades afectivas y psicosis Javier Garzón Niño Jefe del Grupo del Laboratorio de Neurofarmacología Instituto Cajal del CSIC de Madrid</p> <p>2. Identificación y validación de dianas terapéuticas innovadoras en Psiquiatría Jose María Palacios Brainco Biopharma S.L. Bilbao</p> <p>3. Neuroinflamación y nuevas dianas en psiquiatría Juan Carlos Leza Cerro Profesor Titular de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid</p>

Jueves 16 de septiembre

	<p>4. Nuevos fármacos antidepresivos Elsa Valdizán Ruiz Investigadora Cibersam Universidad de Cantabria.</p> <p>5. Antidepresivos-analgésicos, ¿una nueva categoría farmacológica? Juan Antonio Micó Segura Catedrático de Farmacología Universidad de Cádiz</p>
17:00 - 18:30	Comunicaciones orales y pósteres (IV)
18:30 - 19:00	Visita pósteres

Viernes 17 de septiembre

9:00 - 10:30	<p>SESIÓN 6</p> <p>NUEVOS RETOS, NUEVAS TERAPIAS Moderador: Juan Luis Tamargo Menéndez. Catedrático de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid.</p> <p>Ponencias</p> <p>1. Células madre epidérmicas en bioingeniería cutánea Marcela del Río Nechaevsky Jefa de la Unidad de Medicina Regenerativa U714 CIEMAT, Madrid</p> <p>2. Terapia Celular e Ingeniería Tisular aplicada al Aparato Locomotor Lluis Orozco Delclós Director Científico del Institut de Teràpia Regenerativa Tisular. Centro Médico Teknon, Barcelona</p> <p>3. Células progenitoras y angiogénicas en la reparación vascular Santiago Redondo Blasco Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid</p> <p>4. Células madre mesenquimales para reparación del daño cerebral y medular Jesús Vaquero Crespo Catedrático de Neurocirugía Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda-Madrid</p>
10:30 - 11:00	Café
11:00 - 12:30	<p>SESIÓN 7</p> <p>DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA INDUSTRIA Moderador: Francisco Zaragoza García. Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá de Henares.</p>

Viernes 17 de septiembre

	<p>Ponencias</p> <p>1. Política de financiación I+D+i Juan Casado Canales. Director General de Universidades e Investigación Junta de Castilla y León</p> <p>2. Investigación traslacional: desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento en cardiología intervencionista. Felipe Fernández Vázquez Jefe de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital de León</p> <p>3. La colaboración Universidad-Empresa: una sinergia necesaria Pere Berga Martí Director de I+D Laboratorios Almirall</p>
12:30 - 13:30	<p>Conferencia de Clausura Las patentes como vehículo de transferencia del conocimiento de la universidad a la empresa y, en último término, a la sociedad global Manuel Illescas Taboada Agente Europeo y Español de Patentes GBI (González-Bueno & Illescas)</p>
13:30 - 14:00	Clausura del Congreso
14:00 - 15:30	Almuerzo
15:30 - 17:00	Exposición de pósteres seleccionados
17:00 - 18:30	Asamblea de la SEF

* Nota.- La conferencia inaugural correrá a cargo del Profesor Valentín Fuster Carulla, Director de la Unidad de Cardiología del Centro Médico Monte Sinaí. Nueva York (EEUU). Probablemente la impartirá el jueves 16 de septiembre a las 13:00 horas, pero la fecha y el horario definitivos están pendientes de confirmación.

*Blood cells and cytokines
as emerging targets
for cardiovascular
pharmacology*

19 July 2010: 12.45 - 14.15

WORKSHOP ORGANISER: SPANISH PHARMACOLOGY SOCIETY

WORKSHOP COORDINATOR: TERESA TEJERINA

Speaker 1

M^a José Alcaraz (Spain): Cytokines and inflammatory disease

Speaker 2

Christian Weber (Germany): Chemokines as therapeutic targets in atherosclerosis

Speaker 3

Santiago Redondo (Spain): Cell response of TGF-beta takes central stage in therapeutical design

Speaker 4

Vicente Andrés (Spain): Tumour suppressor genes and cardiovascular disease

Speaker 5

Francisco Fernandez-Aviles (Spain): Stem cell therapy for cardiac repair. Facts and hopes from a clinical point of view

SPEAKER 1

Cytokines and inflammatory disease

M. J. Alcaraz. Department of Pharmacology. University of Valencia, Spain.

Cytokines play a central role in the regulation of the immune response and inflammatory processes resulting in tissue damage or repair. Cytokines interact with specific receptors in target cells to activate intracellular signal transduction pathways that ultimately regulate gene transcription. Pro-inflammatory cytokines are involved in the up-regulation of inflammatory reactions through cell proliferation and activation, production of cytokines, growth factors, eicosanoids, matrix metalloproteinases, etc. On the contrary, anti-inflammatory cytokines can exert regulatory effects on signalling pathways and transcription factors to control the inflammatory response. The progression of a number of diseases is accompanied by a sustained pro-inflammatory response, where a complex network of cytokines participate in either autocrine or paracrine positive feedback loops to amplify and perpetuate the inflammatory state. Cytokines can induce vascular cell growth and migration, apoptosis, tissue remodelling, angiogenesis and the adhesion of immune cells to endothelial cells. In addition, there is a cross-talk with reactive oxygen species leading to the enhancement of the inflammatory response and tissue injury. Understanding the regulation of the inflammatory process by cytokines would provide the basis for the development of new therapeutic approaches.

SPEAKER 2

Chemokines as therapeutic targets in atherosclerosis

Christian Weber, IMCAR, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arterial wall that is characterized by a disturbed equilibrium of immune responses and lipid accumulation, leading to the development of plaques. The atherogenic influx of mononuclear cells is orchestrated by chemokines and their receptors. Studies using gene-deficient mice and antagonists based on peptides and small molecules have generated insight into targeting chemokine-receptor axes for treating atherosclerosis, which might complement lipid-lowering strategies and risk factor modulation. Combined inhibition of multiple chemokine axes could interfere with the contributions of chemokines to disease progression at specific cells, stages or sites. In addition, the recently characterized heterophilic interactions of chemokines might present a novel target for the treatment and prevention of inflammatory diseases such as atherosclerosis.

SPEAKER 3

Cell response of TGF-beta takes central stage in therapeutical design

Santiago Redondo, MD, PhD. Department of Pharmacology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Spain. Service of Hematology, Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain.

Transforming growth beta (TGF beta) is considered as a key regulator of a wide variety of cell processes, such as proliferation, adhesion, survival, apoptosis and differentiation. A significant amount of these processes are deregulated in atherosclerosis by means of molecular pathophysiological pathways in resident and bone marrow-originated vascular cells. The TGF beta signalling pathway is complex and possesses a large number of crosstalks among many other signalling pathways. Genetic, epigenetic and environmental factors may determine the way blood and vascular cells respond to TGF beta and the way TGF beta signalling takes place. This plays a key role in cell biology, which subsequently creates a high-risk vessel and a high-risk blood and eventual clinical cardiovascular disease. Of note, cell response of TGF beta can be regulated by a wide variety of traditional and target-designed cardiovascular drugs. A current amount of experimental and clinical data suggests that blood and vascular cell response of TGF beta may be regarded as a useful tool for experimental research, not only for target identification but also for the release, evaluation and monitoring of emerging cardiovascular drugs.

SPEAKER 4***Tumor suppressor genes and cardiovascular disease*****V. Andrés, Spanish National Cardiovascular Research Center (CNIC), Spain**

Atherosclerosis is a chronic inflammatory process triggered by the accumulation of blood leukocytes within the artery wall. Activated neointimal leukocytes produce numerous cytokines that initiate and sustain the excessive hyperplastic growth of macrophages and vascular smooth muscle cells (VSMCs). We have investigated the role in atherosclerosis of the tumor suppressors ARF (human p14ARF, mouse p19Arf) and p27. Genetic disruption of either p19Arf or p27 aggravates atherosclerosis in atherosclerosis-prone apolipoprotein E (apoE)-null mice coinciding with reduced apoptosis in p19Arf-null atheroma and enhanced proliferation in p27-null atheroma. We also investigated the role in atherosclerosis of p27 phosphorylation at serine 10 (S10), a key post-translational modification involved in the regulation of p27 function. We find that atherosclerotic vessels from human subjects and from apoE-null mice exhibit markedly reduced p27 phosphorylation at S10 compared to non-atherosclerotic tissue. Remarkably, both global and hematopoietic cell-restricted expression of the non-phosphorylatable p27S10A mutant accelerate atherosclerosis in apoE-null mice, coinciding with decreased p27 protein levels in macrophages, but without affecting macrophage proliferation in advanced atheromas. Macrophages deficient for p27 phosphorylation at S10 exhibit enhanced RhoA activity and increased uptake of modified lipoproteins, an essential feature of atherosclerosis. Notably, pharmacological inhibition of RhoA/ROCK signaling blunts increased lipoprotein internalization in p27S10A macrophages. In summary, our results demonstrate that lack of p19Arf reduces neointimal cell apoptosis and aggravates atherosclerosis. They also identify reduced p27 phosphorylation at S10 as a major factor contributing to atherosclerosis development, at least in part through increased macrophage foam cell formation via activation of the Rho/ROCK signaling pathway.

SPEAKER 5***Stem cell therapy for myocardial repair*****Francisco Fernández-Avilés, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Spain.**

Recent advances in reperfusion strategies have dramatically reduced early mortality after acute myocardial infarction, but as a result there is a higher incidence of heart failure among survivors. Optimal medical therapy and device implantation can improve the prognosis and the quality of life of these patients. Nevertheless, mortality and rehospitalization rates are still high and entail an overwhelming cost.

The field of cardiac cell therapy has emerged as a new alternative in this situation, and has made rapid progress. Phase I and II clinical trials indicate that cell therapy is a safe treatment which can improve cardiac function after acute myocardial infarction and in the chronic phase of coronary artery disease. Parallel investigations have shattered the concept of adult stem cell plasticity and highlighted the possible importance of paracrine effects.

Trial results are not uniform, however, probably due to a lack of standardization and optimization of cell isolation and delivery protocols. Thus, ongoing clinical trials are addressing these limitations in an attempt to develop reproducible protocols that can be applied more widely, improving clinical outcome. In the bench side of the field, secretome analyses of different stem cells are being carried out to identify the paracrine factors with therapeutic potential on neovascularization, inflammation, wound healing and cardiac resident cell activation.

Finally, after these new clinical trials and last meta-analysis, stem cell therapy will be ready to take the next step. Large randomized clinical trials with clinical endpoints (phase III clinical trials) are just around the corner. In this precise and crucial moment of moving forward, the characteristics of these promising large clinical trials are of extreme importance, in order to reach a new understanding of the pathobiology of cardiovascular disease and to obtain unequivocal clinical results.

Normas para los autores de colaboraciones

Basadas en las "normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas", redactadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) es una revista de educación continuada que persigue informar y formar a los profesionales del medicamento, sobre los aspectos más actuales de la farmacoterapia. Por ello, publica solo artículos de revisión y actualización sobre los más variados aspectos de las propiedades de los fármacos, siempre en el contexto de su aplicación en la profilaxis y terapéutica de las enfermedades humanas. La información y contenido de sus distintas secciones se fundamentará en estudios serios y objetivos y se apoyará siempre en el más completo rigor científico. Todas sus secciones se editarán en lengua castellana.

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. Se redactarán siguiendo las instrucciones a los autores que se describen más abajo y se remitirán por *correo electrónico* a la siguiente dirección: luis.gandia@uam.es

Los manuscritos se acompañarán de una carta en la que se especificará que el trabajo no ha sido publicado, ni está en fase de publicación, en ninguna otra revista.

Los trabajos deben atenderse 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

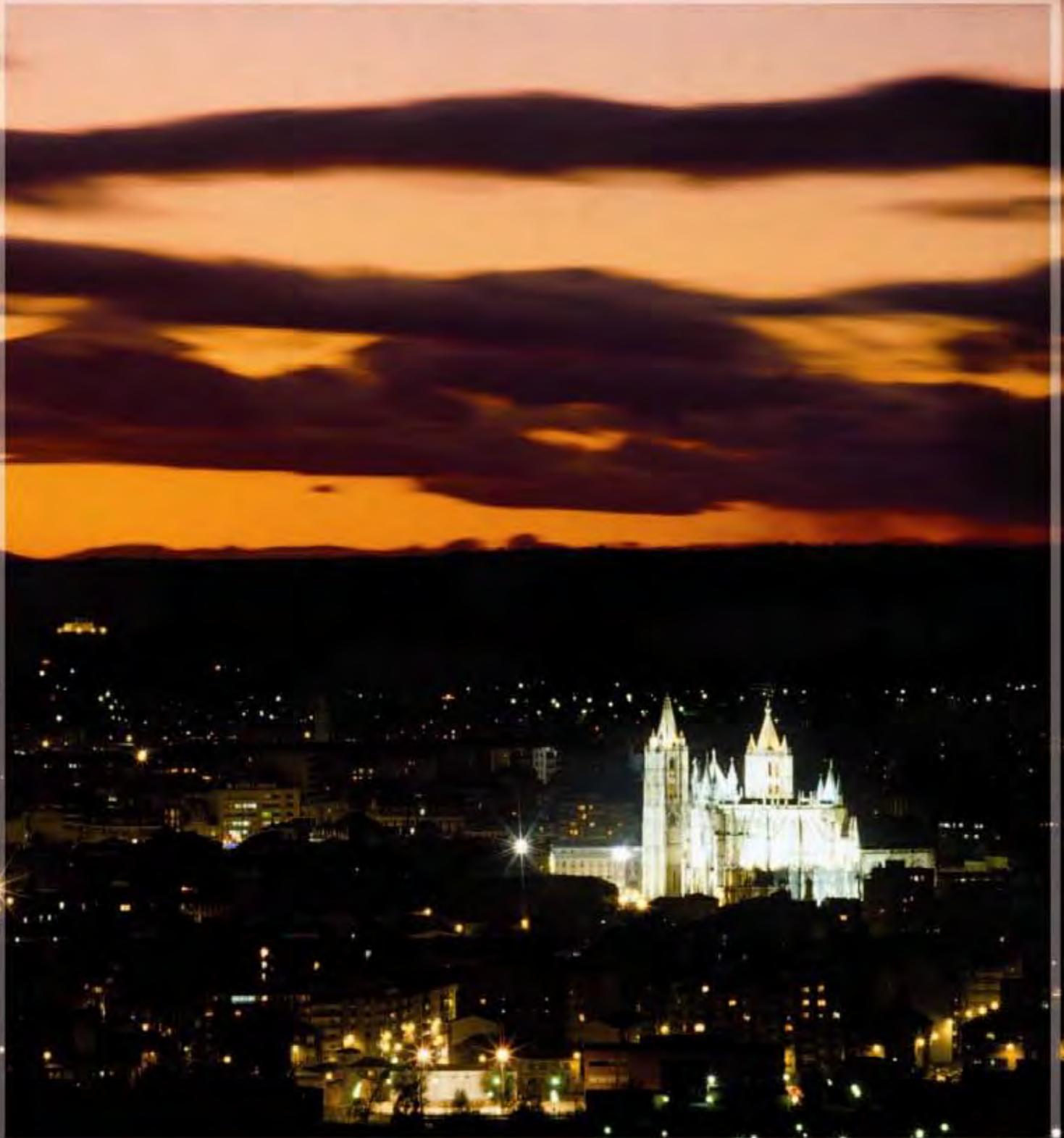
28029-Madrid

Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20

c.e.: luis.gandia@uam.es

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

León, 15, 16 y 17 de Septiembre de 2010



www.congresofarmacologialeon.com