

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT Vol.8 N°4

DICIEMBRE 2010

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ

Nuevos medicamentos

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

EECC comentados

El fármaco y la palabra

Fronteras en terapéutica

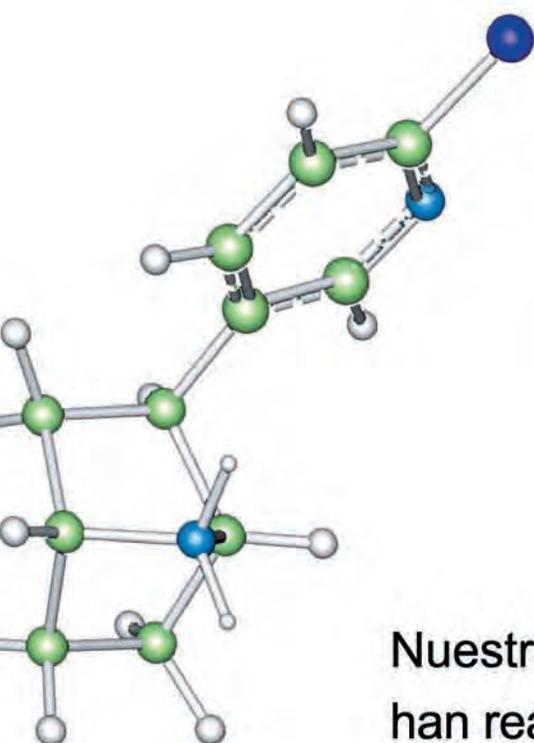
Noticias

La SEF informa

***Ratones modificados genéticamente:
una revolución en la investigación biomédica***



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

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



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



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'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

Zaida Herranz Adria

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

Producción Gráfica: PyN Producción Gráfica

Imprime: PyN Producción Gráfica

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: socesar@socesar.com

http://www.socesar.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.socesar.com
www.iqb.es/farmacologia/revista/
www.ifth.es

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Clara Faura Giner

Teresa Millán Rusillo

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 Saldares 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 Saldares 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 Carmona 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 Imitirizaldu (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°4

ÍNDICE

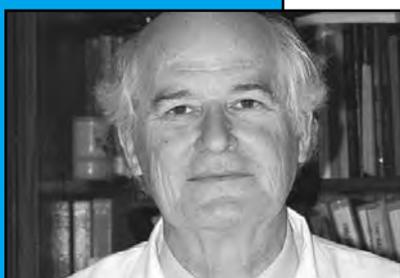


235 *Editorial del vicepresidente*
"El fiel de la balanza"

237 *Editorial del Director*
La SEF en León

235

240 *Editorial Invitado*
Efectos terciarios



244 *Actualidad en torno al medicamento*
Nuevas dianas terapéuticas: Aterosclerosis y HDL (I)

237

253 *Cultura y fármacos*
Ratones modificados genéticamente: una revolución en la investigación biomédica



261 *Nuevos medicamentos*
Nuevos medicamentos en España

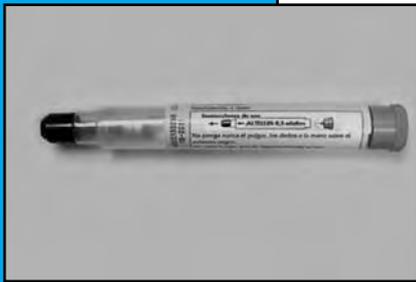
253

269 *Farmacovigilancia*
Notas de la AEMPS

DICIEMBRE 2010

274 Casos farmacoterápicos

*Ablación de la fibrilación ventricular idiopática.
Cuando la farmacología no es suficiente.*



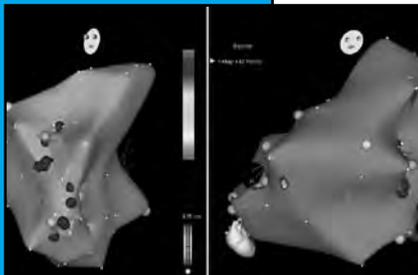
277 Ensayos clínicos comentados

Estudio DURATION-2: comparación de la eficacia y seguridad de 3 antidiabéticos asociados a la metformina

269

281 Consultas terapéuticas

Errores en la dosificación de Colchicina



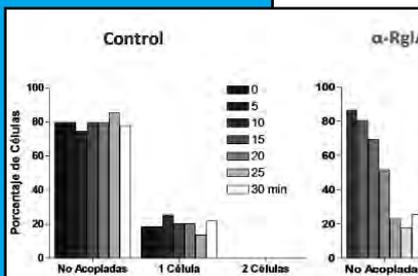
283 Fronteras en terapéutica

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

274

285 Noticias

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



288 Legislación farmacéutica

El "informe abril" y la política de medicamentos

291

291 La SEF informa

292 Comunicaciones orales premiadas

298 Póster premiados

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



José Pedro de la Cruz
Vicepresidente de la SEF
Departamento de
Farmacología.
Facultad de Medicina.
Málaga.

“El fiel de la balanza”

Os invito a que pongáis un mapa de España delante de vosotros y señaléis aquellos sitios en los que resida y trabaje alguien relacionado con el mundo de la Farmacología y que consideréis amigo, compañero o colega con el que establecéis una buena relación. Espero que podáis poner muchas señales. Ahora reunidlas todas en la ciudad del próximo congreso de la SEF. Yo también lo he hecho y estoy deseando que llegue el momento para poder dar un abrazo a todos ellos. Ese es uno de los motivos por los que acudimos a nuestros congresos anuales, posiblemente el principal aunque no el único, pero reconozcamos que sí el más importante e intenso.

Una reunión anual de farmacólogos estimula la parte de nuestra personalidad que en el día a día escondemos o al menos disfrazamos con mayor o menor intensidad. Al menos una vez al año es bueno sacar afuera la capacidad de alegrarnos en el encuentro, aunque solo sea por vernos. Pero además lo científico. Posiblemente la edad sea la que equilibre esa balanza hipotética que oscila entre lo personal y el interés por la investigación. Muchos de vosotros poseáis un platillo lleno de ciencia que adornáis con algo de amistad. Otros tenéis el fiel de la romana hacia el lado contrario. El transcurrir de los años balanceará este binomio con toda seguridad. Cuando nos vemos en nuestro congreso, cada uno saca esa balanza y a ciencia cierta que en la reunión del próximo año ese equilibrio cambie.

Todo esto se ha plasmado fielmente en el congreso de León, el pasado mes de septiembre. Ciencia y humanidad han ido cogidas de la mano de una forma magistral y eso ha sido obra de un equipo sobradamente

reconocido y que ha capitaneado con innegable acierto la Prof^a. Matilde Sierra Vega. Fueron unos días inolvidables en lo personal y enriquecedores en lo profesional. A todos ellos nuestros agradecimientos y admiración por una labor bien hecha, lo cual no ha sido sorpresa para los que les conocemos desde hace años. ¡Enhorabuena a todos vosotros por un congreso excelente!

El arraigo de los jóvenes a la Sociedad Española de Farmacología constituye uno de los pilares básicos de los objetivos y la gestión de esta Sociedad. Las reuniones congresuales anuales pueden ser una buena base para conseguirlo, pero desde la Junta Directiva os animamos a que organicéis reuniones temáticas, regionales o con cualquier objetivo que creáis oportuno, a fin de establecer vínculos de colaboración y puesta al día de la labor científica que desarrolláis y planeáis llevar a cabo. Por experiencia propia os puedo decir que las dos reuniones de jóvenes farmacólogos de Andalucía han sido altamente satis-

factorias y con un proyecto de futuro interesante e ilusionante. Cualquier actividad de este tipo contará sin duda con la colaboración y apoyo de la Junta Directiva de la SEF y por ende, de la Sociedad Española de Farmacología en su conjunto.

Otro aspecto que me gustaría destacar en este momento es la puesta en marcha de comisiones de trabajo nuevas y reactivación de otras ya existentes. Estamos convencidos que estos órganos de discusión pueden aportar mucha luz en algunos temas que, ya sea por desidia o por falta de ocasión, no le dedicamos el tiempo necesario. El análisis y la redacción de recomendaciones en campos como la docencia, los nuevos avances farmacológicos o el posicionamiento terapéutico en algunas enfermedades de alta prevalencia, no solo servirá para aumentar el bagaje de nuestro conocimiento, sino que se pretende sentar las bases para una mejor puesta en práctica de nuestras actividades, así como dar a conocer al resto de la comunidad científica, sanitaria y social de nuestra postura y recomendaciones en un terre-

no que constituye la esencia de nuestra especialidad: el fármaco y sus aplicaciones.

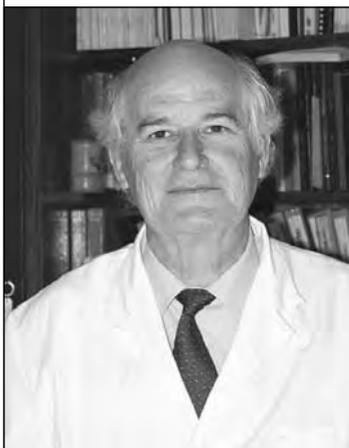
En definitiva, son tres las ideas que he querido traer a esta editorial de las muchas que podremos ir plasmando en estas líneas en futuros números de la revista: el atractivo que puede generar nuestro congreso anual, la importancia de los jóvenes farmacólogos en el futuro de nuestra Sociedad y el peso específico de las comisiones en la estructura de nuestra especialidad. No son temas nuevos, pero creo que merece la pena traerlos a colación y meditar sobre ellos de vez en cuando. Al fin y al cabo, no está mal recordarnos a nosotros mismos qué somos, qué queremos y hacia dónde vamos. Posiblemente descubramos nuevos caminos o recobremos algunos olvidados. Esperamos vuestras sugerencias, ideas, proyectos y todo aquello que creáis que podamos poner en marcha para el mejor funcionamiento de esta Sociedad, que es patrimonio de todos nosotros.

José Pedro de la Cruz Cortés



Un paciente metabolizador extensivo no deja de ser una mala traducción del inglés "extensive metabolizer".

¿No les suena mejor que un determinado paciente, con una determinada duplicación de un gen CYP, sea un metabolizador rápido?



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.

Llamó mi atención el hecho de que se estén explorando algunas proteínas de la exocitosis como dianas para la esquizofrenia

La SEF en León

El pasado septiembre me acerqué a León para participar en el congreso anual número 32 de la SEF (Sociedad Española de Farmacología). Me agradaron especialmente las sesiones de comunicaciones orales y los carteles. Por dos razones: (1) las presentaron, en su mayoría, jóvenes investigadores; y (2) contienen el trabajo original que han realizado. Así, en la sesión de neuropsicofarmacología escuché conceptos relacionados con la expresión de receptores nicotínicos del subtipo $\alpha 9$ en la célula cromafín, y el aumento de su expresión durante el estrés (Luis Olivos-Oré) y el perfil bloqueante de los receptores nicotínicos del nuevo compuesto neuroprotector ITH33 (Luis Gandía). Y en el terreno de la neuroprotección me gustó saber que el acetato de hidrotirosilo, un componente del aceite de oliva, presta protección a las neuronas del hipocampo privadas de oxígeno y glucosa, un modelo in vitro que remeda la isquemia cerebral (Elena Gallardo). También escuché una ponencia relacionada con ligandos de receptores sigma que bloquean los canales de calcio activables por el voltaje (L. G. González) y otra sobre los cambios conformacionales de los receptores 5-HT_{2A} producidos por los antipsicóticos típicos y atípicos (S. Lage).

Otrora excluido, hoy gana peso la idea de que el glutamato puede estar implicado en la depresión y la esquizofrenia. Entre otras pruebas que apoyan esta hipótesis se encuentra la demostración de la existencia de una conexión molecular entre receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G y los receptores ionotrópicos para el glutamato del tipo NMDA (Javier Garzón).

En relación con la depresión escuché un concepto llamativo relacionado con la plasticidad sináptica que, al parecer, la modulan todos los fármacos antidepresivos (Elsa Valdizán). Por otra parte, se están explorando con fervor los efectos analgésicos de los clásicos y nuevos antidepresivos, que no tienen relación con sus efectos antidepresivos ya que las dosis analgésicas de, por ejemplo, la amitriptilina (25 mg) son sustancialmente más bajas que las utilizadas para tratar la depresión (Juan Antonio Micó). También

llamó mi atención el hecho de que la neuroinflamación pudiera estar implicada en la patogénesis de la depresión y de otras enfermedades neuropsiquiátricas (Juan Carlos Leza) y el hecho de que se estén investigando algunas de las proteínas de la maquinaria de la exocitosis (por ejemplo, la Munc-18) como nuevas dianas para el desarrollo de nuevos fármacos para la esquizofrenia (José María Palacios).

Resulta difícil resumir los contenidos de los 34 carteles de neuropsicofarmacología que se presentaron. Únicamente mencionaré que versaban sobre memoria, opioides, mitocondria y neuroprotección, discinesia por L-DOPA y receptores metabotrópicos para el glutamato, modulación por la taurina de los canales de calcio o por la esfingosina de la exocitosis, los receptores P2x7 y la formación de neuritas, varias historias sobre neuroprotección, o nuevos ansiolíticos y antidepresivos.

Se ha construido un remedio de piel con el cultivo de células madre epidérmicas, que podría ser útil para tratar las quemaduras extensas

En el curioso simposio sobre farmacología veterinaria, escuché estudios farmacocinéticos en peces y otras especies animales

Un joven periodista me pidió que le resumiera los avances en farmacología cardiovascular; se enteró de que el profesor Julio Cortijo y yo habíamos moderado una sesión de comunicaciones orales y me formuló la típica pregunta sobre los avances recientes y las conclusiones emanadas del congreso en el área cardiovascular. Cuando intenté explicarle que el terutroban, un antagonista de los receptores de tromboxano, mejoraba la permeabilidad vascular en un modelo murino de retinopatía diabética y que parecía ser más potente que la aspirina en su efecto antitrombótico (Nuria Jebrouni), el periodista comenzó a inquietarse al escuchar mi vocabulario farmacológico. Seguidamente le comenté que el óxido nítrico y los receptores adrenérgicos parecían modular la angiogénesis en anillos arteriales mantenidos en una especie de cultivo organotípico (Diana Vicente) y que la angiotensina 1-7 produce vasodilatación por activar un receptor denominado MAS (Laura Villalobos) y es un mediador de la producción de óxido nítrico inducida por estradiol (Carlos Hermenegildo). El periodista tomaba notas con rapidez y me pedía aclaraciones sobre algunos términos médicos. Me insistía en que destacara el avance más notable pero yo le resumí las dos comunicaciones restantes de la sesión cardiovascular, una sobre los efectos antiplaquetares del ibuprofeno (María Isabel Ruiz Moreno) y la otra sobre los cambios en la expresión de receptores adrenérgicos durante el cultivo de células musculares lisas y cardiomiocitos (F. Montó). Tenía prisa porque quería acudir a la conferencia del profesor Valentín Fuster (la estrella del congreso) y le dije que él podría explicarle con más criterio los avances más llamativos en prevención del riesgo cardiovascular y la polipíldora. No sé si el joven periodista entendió algo de lo que le expliqué, pero no debió enfadarse conmigo porque quiso hacerme una foto delante de un quijote metálico ubicado a la entrada del Rectorado de la Universidad de León. Tampoco sé qué artículo escribiría (si es que lo hizo) con la mezcolanza de flurbiprofeno, terutroban, óxido nítrico, angiotensina 1-7, angiogénesis y retinopatía diabética. Si me viera de nuevo, por ejemplo en la SEF 33 de Málaga, seguro que me esquivaría para no tener que volver a escuchar tantos términos farmacológicos extraños. Los 20 paneles cardiovasculares presentados trataban sobre modelos animales de diabetes, remodelado vascular, efectos de aspirina de liberación gradual en pacientes con enfermedad coronaria crónica, inflamación vascular y aterosclerosis.

Asistí a un simposio sobre células madre, cuya utilización creciente como herramientas terapéuticas ha ocasionado también una extensa legislación para regular su uso en la clínica. Cultivando

las células madre epidérmicas se ha logrado construir un remedio de piel con potencialidad para realizar transplantes en quemados, o para tratar la epidermolisis bullosa, la xerodermia o la cicatrización de heridas (Marcela del Río). Por otra parte, con células madre procedentes de la médula ósea se intenta regenerar hueso en la atrofia maxilar o en fracturas complejas, así como en la necrosis de cadera, la degeneración del disco intervertebral o incluso en la artrosis (Lluís Orozco). También se investiga la posibilidad de reparar el miocardio, en pacientes que han sufrido un infarto, con células progenitoras endoteliales precedentes de la médula ósea (Santiago Redondo) o lo que es más trascendente, reparar la médula espinal lesionada por un traumatismo con células estromales de médula ósea tras su diferenciación a células de estirpe neuronal (Jesús Vaquero).

Celebrándose el congreso en la histórica ex-facultad de veterinaria, tenía que haber un simposio sobre fármacos en medicina veterinaria. Anoté en mi cuaderno algunas curiosidades sobre vacunas para el micoplasma porcino o para la leishmania, AINE de duración hasta 1 mes, antibióticos para administrar quincenalmente, mejoría de los excipientes (el perro toma la medicación de la mano de su dueño), y hasta una vacuna para evitar el olor desagradable de la carne, debido a la androstendiona (Ramón Esteban, Pfizer). También fue interesante la presentación de Jesús Fernández Morán (Grupo Parques Reunidos) quien mencionó la chytridiomicosis que afecta a los anfibios del planeta; su propagación, dijo, se debe probablemente al calentamiento que sufre, siendo la causa principal de la extinción de especies. Presentó curiosas imágenes de los procedimientos farmacológicos que se utilizan en Kenia y Tanzania para la inmovilización de rinocerontes o elefantes, a base de butorfanol, etorfina y ketamina, para intervenciones quirúrgicas o inseminación artificial. Puso el ejemplo de que con un rifle para disparar dardos se puede anestesiarse a un elefante con solo 3-5 ml de un anestésico, a 70 metros de distancia. También se refirió a otras técnicas curiosas como la vacunación de gorilas, los estudios de farmacocinética en animales del zoo, o el tratamiento con antimicóticos de los delfines. Finalmente habló de las necesidades del sector que abarcaban los estudios farmacocinéticos, el desarrollo de vacunas contra el moquillo, influenza o lengua azul, fármacos de duración prolongada, reproducción y contracepción y mejora de la palatabilidad de formulaciones orales.

Me interesé también por una sesión de comunicaciones orales un tanto heterogénea. Supe así

Descubrí que el condroitin sulfato, un glucosaminoglicano dotado de propiedades antiinflamatorias, que se utiliza en la artrosis, induce la producción de factores angiogénicos

que el condroitín sulfato, un glucosamino-glicano dotado de propiedades antiinflamatorias que se utiliza en el tratamiento de la artrosis, induce la producción de factores angiogénicos (Eulalia Montell). Otras tres comunicaciones versaron sobre el remodelado del epitelio bronquial cuya transformación en fibroblastos y células mesenquimales, constituye el inicio de la fibrosis pulmonar. La primera versó sobre la regulación colinérgica de una curiosa transición de fibroblastos pulmonares a miofibroblastos (Adela Serrano); la segunda a la reversión parcial por los antioxidantes N-acetilcisteína y apocinina de la transición epitelial mesenquimal inducida por el tabaco (Teresa Peiró); y la tercera a los efectos de la tetrahidro-biopterina sobre la fibrosis pulmonar producida por bleomicina (Patricia Almudéver). No podían faltar los principios activos de orden natural y Elisa Giner, tras hacer un escarceo poético con un poema de Pablo Neruda dedicado a los olivos, contó su trabajo sobre el efecto antiinflamatorio de la oleuropeína en un modelo murino de colitis.

Hubo varios simposios sobre nuevos fármacos o educación médica pero, desgraciadamente, no pude seguirlos ya que dediqué más tiempo al largo centenar de paneles. Por cierto, reparé en uno que recogía el impacto de los descubrimientos de Paul Ehrlich a través de los artículos publicados en The New York Times (E. Serés, F. Bosch). La prensa internacional se hizo mucho más eco del descubrimiento del salvarsán que del premio Nobel concedido a Ehrlich a principios del pasado siglo.

Me gustó volver a León, una ciudad limpia, acogedora y monumental, con su gótica catedral que tiene "más vidrio que piedra, más luz que vidrio, más fe que luz", en palabras de Juan XXIII. Tuvimos suerte el día soleado de la visita que nos

ayudó a entender esa frase del papa bueno. También me impresionaron los kilométricos jardines que se extienden a lo largo del Río Bernesga, y que anduve con frecuencia para acudir a la sede del congreso, en la antigua e histórica Facultad de Veterinaria, hoy Rectorado de la Universidad de León. La profesora Matilde Sierra nos trató a cuerpo de rey, con sus comidas de trabajo (yo diría que trabajosas) y la cena de clausura en el incomparable marco del renacentista Hostal de San Marcos, el cóctel en el Palacio de los Guzmanes y la visita a la catedral, con concierto de órgano incluido. También hicimos una visita al Barrio Húmedo que, hasta que no supe su significado, me intrigó. Pensé que estaría formado por casas con filtraciones de agua procedentes del Río Bernesga, o a un humedal natural ubicado en un emplazamiento cercano a la catedral. Más de uno de los 250 asistentes al congreso hicieron deducciones similares. Al final supimos que el tal barrio era la zona de copas y tapeo, y que la susodicha humedad la producía la ingestión de cerveza y vino en las abundantes tascas del área.

La ciencia farmacológica y la amistad se encontraron una vez más. Matilde y sus colaboradores hicieron un trabajo estupendo. Fueron merecedores de los elogios de todos, vertidos a lo largo del congreso y en la opípara cena de clausura. Hasta Málaga 2011, en donde podremos acercarnos a nuestros "hermanos" farmacólogos clínicos. Al profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, que tanto trabajó para hermanar a la SEF y a la SEFC, le hubiera gustado ver esta magnífica oportunidad para unir las inseparables actividades de farmacólogos básicos y clínicos. Ojalá que esa unión cristalice en años venideros.

Antonio G. García
Director



Pero bueno, ¿no habíamos quedado que la ratio de dos números era su razón o cociente? ¿entonces por qué seguimos "rationando" sin razón?



Ricardo Borges Jurado,
Catedrático de
Farmacología
Universidad de la
Laguna
(rborges@ull.es)

*** La Food and Drug Administration (FDA) es la agencia norteamericana responsable de la regulación de alimentos, suplementos alimenticios, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos y en general cualquier producto biológico para su uso tanto animal como humano**

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

Efectos terciarios

Que pueda hoy descubrir en mi saber cosas que ayer no sospechaba, porque el arte es grande, pero el espíritu del hombre puede avanzar siempre más adelante.
Moshé ben Maimón (Maimónides) 1135-1204

UNO

La noticia había saltado tres semanas antes: el Rotrenil, la joya de la corona de Venyl* Pharma, había sido retirado del mercado por la FDA, la Food and Drug Administration (FDA) es la agencia norteamericana responsable de la regulación de alimentos, suplementos alimenticios, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos y en general cualquier producto biológico para su uso tanto animal como humano, acción seguida pocos días más tarde por la Agencia Europea de Medicamentos al descubrirse doce casos de muerte por hepatitis fulminante.

El Rotrenil, todo lo que había rodeado al fármaco desde que la noticia de su descubrimiento cuatro años atrás fue pasionalmente seguido por la prensa, fuera ésta profesional o no. Aquel fármaco: el “acontecimiento sanitario del siglo” había sido descubierto por un pequeño grupo de investigación de la Universidad de Belfast, un centro poco conocido fuera del Reino Unido. Un fármaco cuya patente intentaron robar tres multinacionales del sector y que motivó una movilización social sin precedentes protagonizada por los internautas de medio mundo. El fármaco “para la Humanidad”, que demostraba que “otra industria farmacéutica era posible”.

¿Qué era el Rotrenil?

Unos años atrás y casi por una casualidad Ron McRollister y Andy Stuart habían descubierto que dos beta-hidrolactonas incrementaban la actividad de las HDL, las lipoproteínas que llevan el colesterol desde los tejidos al hígado -el colesterol bueno-. A la postre, varios días de tratamiento hacían que también el colesterol total terminara cayendo de forma más

que notoria. Aunque el mecanismo de acción no estaba del todo aclarado, las consecuencias eran impresionantes. En dos semanas de tratamiento no sólo caían las cifras de los lípidos sanguíneos: también las lesiones arteriales comenzaban a revertir.

La historia era bien conocida. Ron McRollister había estado trabajando con un método para solubilizar unas nuevas estatinas. Las estatinas, es la forma coloquial de denominar a los potentísimos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la enzima que sintetiza el colesterol. Además presentan muchas acciones adicionales sobre el metabolismo del colesterol que las hacen el tratamiento fundamental de las hipercolesterolemias y uno de los fármacos más recetados en la actualidad. Además se describen constantemente otras acciones beneficiosas de las estatinas, que habían sintetizado el grupo de investigación de Stuart. Las beta-hidrolactonas eran los excipientes revolucionarios que para convertir a la cuasi insoluble BU-348 (el código BU provenía de Belfast University) en algo perfectamente administrable por vía oral. Como consecuencia, el perfil lipídico de sus conejos hipercolesterolémicos había mejorado de una manera impresionante y tanto la acumulación del colesterol tisular y de los triglicéridos se normalizaba tras dos días de tratamiento. Ron estaba eufórico, calculó que su eficacia era cien veces superior a la atorvastatina y además era muy bien tolerada. Subió con aquel manojito de papeles de análisis sanguíneos a la tercera planta del vetusto edificio para compartirlo con Andy Stuart “el mejor químico de síntesis del mundo y casi del Ulster” como él mismo solía presentarlo. Andy Stuart no estaba de tan buen humor aquella mañana. Lo dejó hablar antes de replicarle con una mirada de extrañeza.

–Ron, la BU-348 no es una estatina. Fue un error de síntesis y además no cambia nada la síntesis natural de colesterol, ni su transporte, ni su metabolismo ni su eliminación: es completamente inactiva. Lo acabamos de comprobar *in vitro*.

–Pues ya me contarás cómo ha podido, en sólo dos días, dejar a los “bugs” como nuevos. Debe tratarse de un profármaco. ***

Los bugs eran los conejos de Ron sometidos a una dieta altísima en colesterol. Al contrario que los humanos, los conejos no saturan su absorción intestinal de colesterol y siguen absorbiéndolo siempre que se les administre una dieta rica en grasas animales; es por tanto fácil hacerlos hipercolesterolémicos y es un modelo muy habitual para probar fármacos que modifican el perfil lipídico.

Durante las dos siguientes semanas Ron trató de ver qué metabolito de la BU-348 podía ser el responsable de aquella inusual actividad, pero lo cierto es que la BU-348 se eliminaba por orina sin metabolizarse. Sus pesquisas apuntaron entonces a los excipientes utilizados. Andy ensayó las dos beta-hidrolactonas y comprobó, sorprendido y entusiasmado, que si bien la inhibición directa de la síntesis de colesterol era modesta se aumentaba notablemente la capacidad de la HDL para transportar el colesterol desde los tejidos al hígado. El fármaco, literalmente vaciaba las placas de aterosclerosis en formación.

En aquel verano los chicos de Andy sintetizaron varias docenas de betahidrolactonas hasta dar con la BU-781, casi treinta veces más potente que las originarias. La oficina de transferencia de la Universidad de Belfast patentó todas ellas en el Reino Unido y cubrió a la BU-781 con una patente europea. Las restricciones económicas de la Universidad no permitieron extenderlas mucho más.

Dos meses después se hacía pública su principal propiedad: las placas de aterosclerosis desaparecían y las arterias casi recobraban su aspecto normal. La forma en la que el fármaco deshacía la fibrina y la eliminaba del aterosclerosis no se había descubierto, pero lo cierto es que lo hacía. Así se definió al fármaco como “el primer tratamiento real de la arteriosclerosis”.

McRollister y Stuart pensaron que cualquier multinacional farmacéutica estaría interesadísima en la BU-781, pero no fue así. Al parecer todas parecían coincidir en que el mercado del colesterol estaba bien surtido con las estatinas y los inhibidores de la absorción. Los dos jóvenes científ-

ficos, cada cual a su manera, estaban desolados. Ciertamente ambos formaban una extraña pareja.

Ron McRollister tenía treinta y cinco años. Hijo de granjeros católicos fue el único de su familia que pudo alcanzar un título universitario. Obtuvo la licenciatura en Farmacia trabajando en una pizzería cercana al College, su talento para la galénica no pasó desapercibido y tras la Tesis doctoral obtuvo una plaza de Lecturer en la Facultad de Farmacia. Pese a la presión de su entorno universitario seguía siendo un católico practicante y defensor de las más puras tradiciones irlandesas. Hablaba el gaélico con fluidez y tocaba el violín de vez en cuando en un pub de Shankill Road. En la Facultad conoció a Patricia una guapa estudiante de cuarto curso con la que se casaría dos años después y con la que ahora tenía tres hijos.

Andrew J. Stuart era el contrapunto. “Ateo practicante y apostólico”, como se autodenominaba, era hijo de una familia acomodada de origen galés. Dejó la medicina, que ya había comenzado a practicar y se dedicó a la investigación con pasión. Aquella decisión motivó que su padre casi lo desheredase. Andy era anárquico y de aspecto cuidadosamente descuidado. Con frecuencia olvidaba afeitarse durante días y sus cabellos recibían pocas caricias del peine. Vestía de forma manifiestamente informal y fumaba de vez en cuando la peor bazofia de tabaco turco que compraba por cuarenta peniques en un bar del puerto. Soltero irredimible no se le conocía una relación que durase más allá de dos semanas.

Era quizás aquella drástica diferencia entre los dos lo que los hizo amigos y colaboradores desde muy jóvenes. Un experto en tecnología farmacéutica y un farmacólogo con perfil bioquímico: un buen tándem al fin y al cabo. Ya llevaban ocho años de estrecha colaboración el nexo científico entre ambos era la pasión por el colesterol.

El fracaso del intento inicial de comerciar el BU-781 no fue capaz de desanimarlos durante mucho tiempo. Aquel había sido un hito llevado a cabo por dos pequeños grupos de investigación que en su conjunto no pasaba de quince personas; quince personas que se habían dejado la piel y a quienes no se podía defraudar. Así que hicieron una reunión a la que Andy aportó media docena de botellas de vino barato italiano. Eran casi las doce de la noche cuando la idea recibió su bautizo: Vynyl Pharma, una compañía nacida desde la Universidad, lo conocido ahora con el manido término de *spin-off*.

Crear un *spin-off* es fácil, que tenga éxito es otra cosa, si la empresa va de fármacos todo es

*** Un profármaco es una sustancia poco o nada activa que el organismo convierte en fármaco. Hay muchos ejemplos de esto: la simvastatina, otra estatina, sufre un proceso de activación hepática bien conocido

aún más difícil. En los últimos cuarenta años casi no ha llegado al mercado farmacéutico una sola sustancia desarrollada totalmente en un laboratorio universitario. El altísimo coste de la investigación preclínica y, sobre todo, los ensayos clínicos hacen absolutamente prohibitivo intentar poner un medicamento en el mercado. En la historia ha habido muy pocas excepciones y en esto Venyl Pharma lo fue; su fármaco el BU-781, su medicamento el Rotrenil.

El secreto del éxito del Rotrenil se llamaba Belfast. La ciudad que obtuvo una dudosa fama durante los años sangrientos del IRA y de los protestantes norirlandeses. Un estigma, para los que la han visitado Belfast es muchísimo más que eso. La fundación de Venyl Pharma coincidió además con el increíble desarrollo que experimentó la vecina República de Irlanda durante los primeros años del siglo. El país recibió importantísimas cantidades de dinero de los lobbies inversores que encontraban en Irlanda el paraíso para la penetración europea. Una carambola económica que llegó también a la bisoña Venyl Pharma, una oportunidad que no dejaron escapar. Ocho de los miembros del equipo pusieron sus ahorros para fundar la empresa y mantuvieron la mitad de las acciones cuando Venyl salió a bolsa y fue rápidamente adquirida por el potente grupo inversor Whitney & Holz. El éxito de la pequeña empresa irlandesa que "había hecho sombra a las grandes multinacionales farmacéuticas", colocando a su fármaco entre los cuatro más vendidos del año, puso a los triunfadores Stuart y McRollister en las portadas de revistas tan alejadas del ámbito clínico como Vogue y Vanity Fair y como ejemplo mundial de cómo llevar una idea a la realidad. Un fármaco maravilloso y, por vez primera, barato sin esperar a la llegada de genéricos; de hecho, al igual que los genéricos, el Rotrenil contenía "rotrenil" como principio activo.

El único problema detectado residía en la dosis, se precisaban tres gramos diarios de Rotrenil para reducir los niveles de colesterol, unas cápsulas molestas de ingerir. Por lo demás era bien tolerado y con pocos efectos secundarios. Sin embargo, el Rotrenil (rotrenilo, como lo llamaban los cursis en España) llevaba consigo un problema gravísimo: se acumulaba en las grasas y en general en las membranas celulares. Al cabo de varios meses de tratamiento aquello dio origen a que comenzasen los problemas. El Rotrenil interfería además el metabolismo hepático. Pronto comenzaron a detectarse niveles altos de transaminasas, luego vendrían las primeras muertes por hepatitis fulminante. La FDA retiró el fármaco a los cuatro meses de haberlo aprobado para su uso en los Estados Unidos.

Los mismos adalides de Venyl Pharma se iban a tornar en sus grandes detractores. La televisión se llenó de opinólogos, defensores del sistema tradicional basado en la gran industria y ornado de controles y más controles para sacar al mercado un producto seguro, y no aquel medicamento advenedizo llevado en volandas por un grupo de internautas ignorantes, los mismos internautas que ahora eran sus mayores críticos. De poco sirvió hacerles ver que lo ocurrido con el Rotrenil era común a grandes y pequeñas industrias, el fármaco estaba fuera y Venyl Pharma acabada.

DOS

Eloy Martínez estaba sorprendido. Martha Helle había acudido a su consulta de neurología, como cada mes; a la hora señalada, como cada mes; con la sonrisa en los labios, como cada mes; con una caja de pasteles noruegos... también como cada mes. Sólo que esta vez Martha Helle, afecta de esclerosis múltiple desde hacía doce años acudió caminando. Con un raro bastón en la mano que dejaba libre sus pasteles, pero caminando.

El doctor Martínez sabía de casos de reversión de síntomas pero nunca había visto algo similar en una paciente con tan larga evolución, Martha llevaba ya cuatro años atada a la silla de ruedas. Su hija Ingrid venía tras ella, pero esta vez no empujaba la silla, sino cerrando el pequeño cortejo de sonrisas. Martha vivía en Canarias desde que obtuvo la incapacidad laboral en Noruega, la esclerosis ya hacía estragos en su vida diaria y tras uno de sus brotes quedó sin poder caminar por sí sola... hasta ahora.

Eloy realizó la anamnesis más exhaustiva que pudo, pero no encontró nada salvo el hecho de que durante tres semanas estuvo siendo tratada de su hipercolesterolemia con Rotrenil. Como a tantos otros miles de pacientes les ocurriera, la retirada del medicamento la había cogido con el pie cambiado. Pero el Rotrenil había sido retirado un mes atrás, justo tras la última consulta con Martha y sin embargo la mejoría clínica de sus problemas neurológicos se remontaba sólo a diez días. Costaba encontrar un nexo sencillo entre ambos hechos.

Esa noche Eloy se la pasó buscando en la Red algo que le arrojase algo de luz. No era fácil que alguien hubiese encontrado algo similar. La esclerosis múltiple afecta a una persona de cada mil en los países nórdicos, pero su frecuencia baja muchísimo según nos acercamos al ecuador. A esa baja frecuencia hay que añadir además la bajísima fracción de pacientes con niveles altos de colesterol tratada con el Rotrenil y que alguien hubiese dado también con la coincidencia y que ese

alguien lo hubiese publicado en algún lugar. Desanimado tras cuatro horas de infructuosa búsqueda se levantó y se encaminó a su dormitorio. Entonces se le ocurrió una idea: la tarjeta amarilla.

La tarjeta amarilla constituye el método por el cual se comunican oficialmente las reacciones adversas y otros efectos indeseables de los medicamentos. No se trata de pruebas definitivas sino simplemente de sospechas. Así que volvió a su ordenador y relleno una de las tarjetas en versión digital. A las ocho y media de la mañana recibió un escueto mensaje en su correo electrónico, venía del Servicio de Farmacovigilancia.

“Hemos recibido una tarjeta amarilla supuestamente tuya. Por favor llámanos”.

La conversación fue breve.

—Sí, la he redactado yo, pero por favor déjala llegar a Suecia **** lo antes posible.

—¿Diciendo qué? ¿que un fármaco recientemente retirado del mercado cura la esclerosis múltiple?

—Sé que te suena raro, pero es la forma más rápida de atraer la atención. Una publicación se retrasaría más de un año entre unas cosas y otras. No hace falta que te diga lo importante del asunto. La esclerosis múltiple no es una enfermedad baladí y continúa sin cura... por favor y llama a Madrid para que tampoco allí la frenen.

—Bueno, es atípico pero no ilegal.

Ocho días más tarde habían aparecido tres casos similares al de Martha, dos en el Reino Unido y otro en Canadá. Aunque escaso en número, aquello era más que una simple casualidad. Ahora el problema residía en que el fármaco había sido retirado de todo el mundo por su alta morbilidad y buscarle una segunda oportunidad no iba a ser tarea fácil.

Eloy venció su timidez y realizó una llamada a Irlanda del Norte. Andrew Stuart estuvo a punto de colgarle el teléfono por dos veces, pero al final tuvo que ceder al entusiasmo de aquel neurólogo español que hablaba un Inglés digamos... caótico.

Dos días más tarde el doctor Eloy Martínez aterrizaba en Belfast con el historial de Martha bajo el brazo. Su principal argumento era la talidomida. Desde el desastre de la focomelia, a principios de los años sesenta, la talidomida siempre ha sido el paradigma de la teratogenia y, en general, de los efectos secundarios de los fármacos. Sin embargo ha vuelto a estar comercializada y aceptada cin-

uenta años después, ahora con unas indicaciones bien precisas.

Tras estudiar a fondo al Rotrenil había llegado a la conclusión de que probablemente todos sus problemas se resumían en una cuestión de dosis. Martha había sido tratada durante sólo tres semanas y el efecto sobre la mielinización de sus nervios motores sólo fue apreciable mucho después.

Desde hace tiempo hay bastantes pruebas que apuntan a un origen autoinmune de la esclerosis múltiple, pero nadie había observado cambios analíticos en los pacientes tratados con el Rotrenil que revelasen una alteración del sistema inmunitario. Unos viejos experimentos de McRollister dieron con la clave. El fármaco se acumulaba en las membranas con una especial afinidad para las células de Swann, las células que rodean a los axones y que constituyen el aislante eléctrico de los axones. Utilizando BU-781 radiactivo McRollister había observado que la radiactividad se acumulaba en los grandes nervios motores de los conejos tratados. Nunca le otorgó demasiada importancia a aquel hecho pero las revelaciones de Eloy Martínez le habían refrescado la memoria.

A la semana siguiente la resucitada Venyl Pharma solicitaba una patente de uso para el Rotrenil en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Bastaba una dosis mensual de un gramo para proteger a las fibras nerviosas de su desmielinización. Con esa pauta no se mejoraba el perfil lipídico, pero tampoco se afectaba al hígado. Un año más tarde la revista Lancet lo reconocía “nuevamente” como el medicamento del año. Otra vez los dos investigadores norirlandeses pasaron a las portadas de las revistas, esta vez sí que con algo más de cautela. Cuando mencionaron que el éxito se debía al entusiasmo de aquel neurólogo español los micrófonos se encaminaron hacia la pequeña consulta de barrio en donde Eloy pasaba las tardes atendiendo a sus pacientes.

La unidad móvil aparó a las puertas del edificio, había sido alquilada por la CNN a una pequeña televisión local para realizar aquella entrevista. Un célebre reportero de la cadena hizo una pregunta desde Atlanta y Eloy encontró la respuesta que luego pasaría a los titulares:

—¿Cómo se le ocurrió la idea de utilizar el sistema internacional de las tarjetas amarillas para sondear el efecto del Rotrenil en la esclerosis múltiple?

—Bueno, el Rotrenil tiene también acciones que no incumben al colesterol, su efecto primario; ni al metabolismo hepático, sus efectos secundarios... digamos que fuimos a dar con sus efectos terciarios....

**** *En Uppsala (Suecia) se encuentra el Centro Mundial de Farmacovigilancia. Dada la baja frecuencia de reacciones adversas por fármacos se precisa de una alta casuística que sólo se logra con un ámbito mundial de actuación. Antes cada país o sus entidades locales “filtran” la información no relevante o errónea*

Nuevas dianas terapéuticas: Aterosclerosis y HDL (I)

Teresa Tejerina* MD, PhD, Concha Urraca

RESUMEN

Un porcentaje importante de los pacientes participantes en los grandes ensayos con estatinas, que varía entre un 5 y el 20%, presenta un cuadro coronario a lo largo de los 5 años que duran, en general, estos ensayos. Es decir, sigue habiendo un porcentaje importante de accidentes cardiovasculares (60-70%) que no se pueden evitar. Este porcentaje de episodios no evitados a pesar de recibir un tratamiento adecuado, es el denominado "riesgo residual". La disminución de este riesgo residual lleva a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un proceso patológico caracterizado por el acúmulo de lípidos en la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, secundario a la lesión endotelial. Aparece cuando se produce un desequilibrio entre la entrada y la salida del colesterol en las arterias, con predominio de la entrada del mismo. Lo que supone un engrosamiento del endotelio vascular, formación de la placa aterosclerótica así como un aumento en la rigidez del vaso y un descenso del flujo sanguíneo por disminución de la luz vascular, que se manifiesta clínicamente como angina, infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte súbita.

Además pueden producirse complicaciones en el desarrollo de la placa que desembocan en procesos hemorrágicos por rotura de la misma, trombo-embolismos o aneurismas.

Para la prevención de la lesión aterosclerótica se ha buscado tanto la reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con fármacos como las estatinas, como la elevación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que juegan un papel crucial en el transporte reverso y permiten por tanto la extracción de lípidos del vaso.

Las HDL además del efecto antiaterosclerótico, también tienen una acción antioxidante que aporta la apo-AI, de modo que el complejo HDL/apo-AI tiene la capacidad de inhibir la oxidación de las LDL.

TRATAMIENTOS

El déficit de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) predispone, de forma independiente a otros factores aterogénicos, a las enfermedades cardiovasculares.

En los pacientes que se encuentran en situación de alto riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular, los valores bajos de cHDL, por debajo 40 mg/dl en los varones y 50 mg/dl en las mujeres, deben ser corregidos mediante cambios de hábitos de vida y fármacos.

Los fármacos que en la actualidad están disponibles en nuestro país para lograr dicho objetivo son el ácido nicotínico (niacina), los fibratos y las estatinas, en ocasiones combinados con ezetimibe. Las glitazonas, los ácidos grasos omega-3 y los estrógenos también influyen sobre el HDL, aunque de forma menos importante.

ÁCIDO NICOTÍNICO: NIACINA

Es uno de los fármacos hipolipemiantes más antiguos y con un perfil global más completo sobre las alteraciones lipídicas potencialmente aterogénicas, pero ha tenido un desarrollo de investigación clínica limitado. No obstante se han hecho estudios sobre los efectos de la combinación terapéutica de niacina con fibratos, estatinas o resinas y se ha visto una reducción de la tasa de complicaciones cardiovasculares.

En nuestro país, actualmente, es el fármaco más eficaz para elevar las HDL, actuando como hipolipemiante disminuyendo el colesterol total, las LDL y los triglicéridos y elevando

Teresa Tejerina
Catedrática de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
28040 Madrid
Teff/Fax: + 34913941476
teje@med.ucm.es

las HDL. Actúa inhibiendo la adenil ciclasa en los adipocitos, inhibiendo por tanto la lipólisis y la movilización de ácidos grasos a los tejidos periféricos. A su vez disminuye la síntesis hepática de triglicéridos y de VLDL, y en consecuencia reduce las concentraciones plasmáticas de triglicéridos ^(1,2).

El principal efecto secundario de la niacina es la aparición de sofocos o flushing mediados por prostaglandina D2, siendo este efecto una causa importante de la interrupción del tratamiento; se pueden paliar los sofocos con la administración conjunta con laropiprant, antagonista del receptor tipo 1 de prostaglandinas D2 (PGD2).

Se ha descrito una disminución de la tolerancia a la glucosa con niacina e incrementos de la glucosa en ayunas de un 4-5%. Sin embargo, en el principal estudio de prevención cardiovascular con niacina, el "Coronary Drug Project", no se produjo una mayor prescripción de antidiabéticos en los pacientes tratados con niacina que con placebo, y el efecto preventivo de la niacina se observó por igual en los pacientes diabéticos y no lo diabéticos.

FIBRATOS

Son fármacos que actúan sobre el metabolismo lipídico activando los receptores PPAR-alfa. Se expresan en los tejidos hepático, renal, cardíaco y muscular. En concreto, inducen la expresión de los genes que codifican la apo-AI y la apo-AII de dichos receptores. Además inducen la expresión de lipoproteína lipasa en el hígado y con ello se potencia la lipólisis y la formación de las pre-beta HDL. También se produce un aumento en la expresión de los receptores SR-BI (scavenger receptor class B type I), lo que favorece la salida del colesterol desde las HDL al hígado y un aumento en la expresión del gen ABC-1, y en consecuencia un incremento significativo de la producción de este transportador de colesterol libre y fosfolípidos desde el interior al exterior de las células.

Eleven las HDL en torno a un 10-20% pero también suponen un descenso del colesterol unido a las LDL y sobre todo reducen los niveles de los triglicéridos, puede ser superior al 50%, por lo que es difícil discernir la contribución específica de los cambios de nivel de HDL en la protección cardiovascular.

Se han hecho varios estudios con distintos tipos de fibratos y en todos se observa la ele-

vación de las HDL pero no se observa una reducción significativa del riesgo cardiovascular así como de la morbi-mortalidad asociadas ^(2,3).

No obstante la combinación de fibratos con ácido nicotínico potencia el efecto de ambos en la elevación de las HDL.

Como efecto adverso, con los fibratos se observa un leve y transitorio aumento las transaminasas y raramente miopatía (especialmente en pacientes con insuficiencia renal). El genfibrozilo tiene mayor riesgo de interacción con las estatinas que otros fibratos por compartir ruta metabólica con las mismas; por ello su asociación presenta mayor riesgo de toxicidad.

ESTATINAS

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más eficaces para reducir los niveles de cLDL inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis intracelular de colesterol; además son capaces de incrementar de forma modesta los niveles de cHDL (5-10%), esta disminución se asocia a reducciones mucho más importantes en los niveles de cLDL colesterol, por lo que es difícil separar la contribución específica de los cambios en las HDL en la protección vascular conferida por las estatinas ⁽⁴⁾. La rosuvastatina es la más potente en la disminución de cLDL y en el aumento del cHDL.

Los niveles de cHDL siguen teniendo un valor predictivo sobre complicaciones cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas.

Las estatinas son por lo general fármacos bien tolerados pero a dosis altas pueden generar una leve elevación de la transaminasas (1-2%); su reacción adversa más grave es la miopatía, que se manifiesta con mialgias o debilidad muscular, acompañada o no de un aumento de las enzimas musculares se presenta sobre todo en ancianos. En los pacientes con síntomas musculares y un aumento de las enzimas de más de 10 veces el valor máximo de referencia, hay que interrumpir el tratamiento por el riesgo de rabdomiólisis con insuficiencia renal. La rabdomiólisis es muy rara y suele ocurrir, igual que ocurre con los fibratos, en pacientes con factores predisponentes, como la insuficiencia hepática o renal, o en los que se asocian fármacos con marcadas interacciones medicamentosas, la Tabla 1 recoge los puntos a favor y en contra de los fármacos descritos que aumentan el cHDL.

Un porcentaje importante de los pacientes participantes en los grandes ensayos con estatinas, presenta un cuadro coronario en los 5 años de duración de los mismos. Es decir, sigue habiendo un porcentaje importante de accidentes cardiovasculares (60-70%) que no se pueden evitar. Este porcentaje de episodios no evitados a pesar de recibir un tratamiento adecuado, es el denominado "riesgo residual"

Agente	A favor	En contra
Niacina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ c-HDL 15%-35% • ↓ c-LDL 5%-25% • ↓ Triglicéridos 20%-50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Rubefacción • Hepatotoxicidad potencial • Hiperglucemia • Hiperuricemia (gota) • Malestar GI superior
Fibratos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ c-HDL 10%-20% • ↓ c-LDL 5%-20% • ↓ Triglicéridos 20%-50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia • Cálculos biliares • Miopatía • Riesgo de miotoxicidad (rabdomiolisis) cuando se combina con estatinas
Estatinas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ c-HDL 5%-15% • ↓ c-LDL 18%-55% • ↓ Triglicéridos 7%-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatía • ↑ enzimas hepáticas • Riesgo de miotoxicidad cuando se combina con fibratos

Tabla 1. Fármacos que aumentan el c-HDL: Puntos a favor y en contra

RIESGO RESIDUAL

Aunque existen evidencias de que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo relativo de presentar un episodio coronario alrededor de un 30% (aproximadamente un 23% por cada mmol/l [39 mg/dl] de reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL]) (Figura 1), un porcentaje importante de los pacientes participantes en los grandes ensayos con estatinas, presenta un cuadro coronario en los 5 años de duración de lo mismos, es decir, sigue habiendo un porcentaje importante de eventos (60-70%) que no se pueden evitar (5) (Figura 2). Este porcentaje de episodios no evitados a pesar de recibir

un tratamiento adecuado, es el denominado “riesgo residual” (6). El beneficio clínico del tratamiento con estatinas es independiente del sexo, la edad, las cifras basales de cLDL y de otras fracciones lipídicas, y la existencia o no de diabetes, pero es tanto mayor cuanto más se reduce el cLDL (7). De todos modos, aun utilizando dosis máximas de las estatinas más potentes, hay un considerable riesgo cardiovascular residual, que es tanto mayor cuanto más bajas son las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)8.

Para reducir “riesgo residual” se debe intervenir sobre los factores de riesgo sobre los cuales no se ha intervenido con anterioridad (dislipidemia aterogénica, diabetes, hipertensión, tabaco, trastornos de la coagulación, dieta, sedentarismo, etc) Figura 3 o potenciando la actuación previamente establecida, bien potenciando la reducción de las LDL o reduciendo más los triglicéridos, o aumentando el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

A pesar de existir múltiples dianas teóricas de actuación para la reducción del riesgo residual, la diana por excelencia y principalmente enfocada de cara al futuro, son Las cifras de colesterol HDL. En un reciente metaanálisis de 4 estudios angiográficos en los que se estudiaron mediante ecografía intravascular el efecto del tratamiento con estatinas duran-



Figura 1. Riesgo residual en pacientes tratados con estatinas

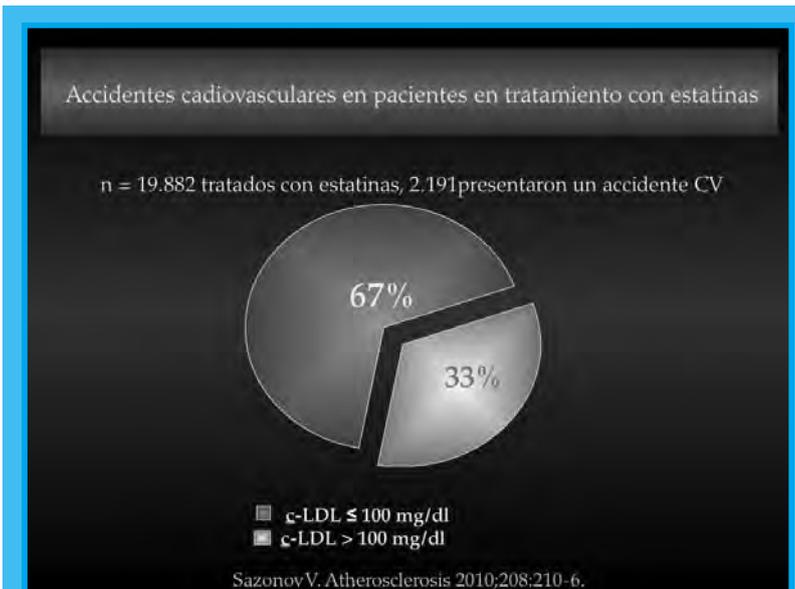


Figura 2. Porcentaje de accidentes cardiovasculares en pacientes en tratamiento con estatinas

Actualmente, el Ácido Nicotínico es el fármaco más eficaz para elevar las HDL en nuestro país

te 18-24 meses sobre el volumen de la placa a nivel coronario, se encontró que incrementos del cHDL superiores al 25% producían una regresión en el tamaño de la placa⁽⁹⁾ (Figura 4). Por lo tanto, la concentración de cHDL durante el tratamiento con estatinas modulaba el efecto del tratamiento sobre el volumen de la placa de ateroma.

De forma inversa, está demostrado que pacientes con niveles bajos de HDL tratados con estatinas, seguían presentando un nivel alto de riesgo cardiovascular apenas modificado con dicho tratamiento⁽¹⁰⁾ (meta análi-

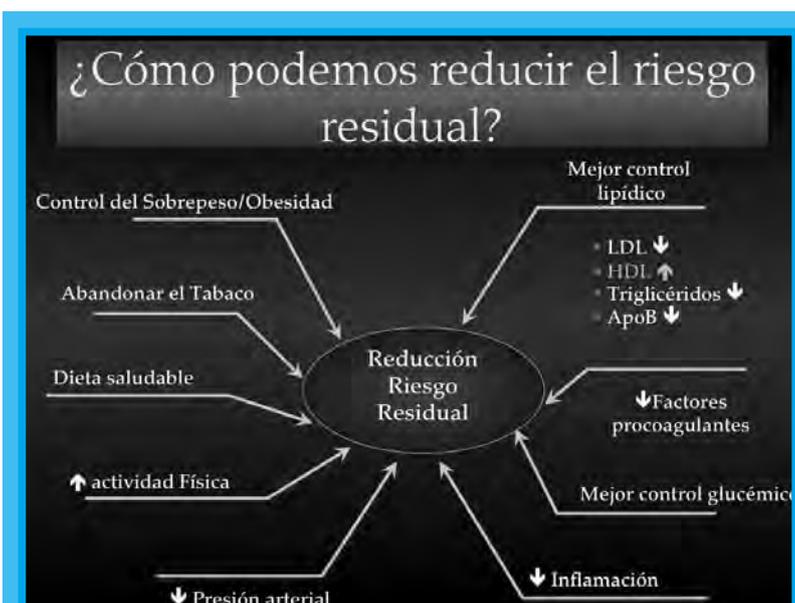


Figura 3. Factores sobre los que se puede actuar para reducir el riesgo residual

sis presentado en el congreso de la American Heart Association de 2009, en el que se incluyeron 20 ensayos con estatinas y más de 137.000 sujetos).

¿QUÉ SON LAS HDL?

Son lipoproteínas plasmáticas que transportan y distribuyen colesterol esterificado y triglicéridos en el plasma. Por ello constan de un núcleo hidrofóbico (lo que permite la unión de el colesterol y los triglicéridos) y una periferia hidrofílica formada por los extremos polares de múltiples fosfolípidos, (lo que va a permitir el transporte de la lipoproteína por el plasma).

Las HDL contienen apolipoproteínas cuya misión es la estabilización, relación y reconocimiento celular de las HDL. De hecho se forman a partir de la apo-AI a la cual se incorporan fosfolípidos por la acción de la PLTP (proteína transferidora).

Tras recoger el colesterol de los tejidos periféricos, las HDL se dirigen al hígado donde se eliminará o se reutilizará el mismo.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS HDL

Se ha demostrado en muchos estudios que existe una relación inversa entre los niveles de HDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Pero la elevación de las HDL puede ser indicativo de que se está recogiendo mucho colesterol en la periferia y se está degradando a nivel hepático pero también puede sugerir que no esta siendo efectiva dicha degradación.

Relación entre las HDL y la enfermedad coronaria:

Existe una correlación negativa entre las HDL y la aparición de enfermedad coronaria tanto global como infarto agudo de miocardio (tanto en hombres como en mujeres). Dos estudios destacables son el PROCAM, que demuestra cómo a mayor nivel de HDL se reduce la incidencia de enfermedad coronaria en los 6 años de seguimiento del estudio, en una muestra de 4407 varones sanos de entre 40 y 65 años, y el estudio FRAMINGHAM el cual confirma que tras doce años de seguimiento, se sigue manteniendo dicha relación inversa en ambos sexos. Además demuestra que la protección de las HDL se pone de manifiesto aun cuando los niveles de LDL son muy elevados.

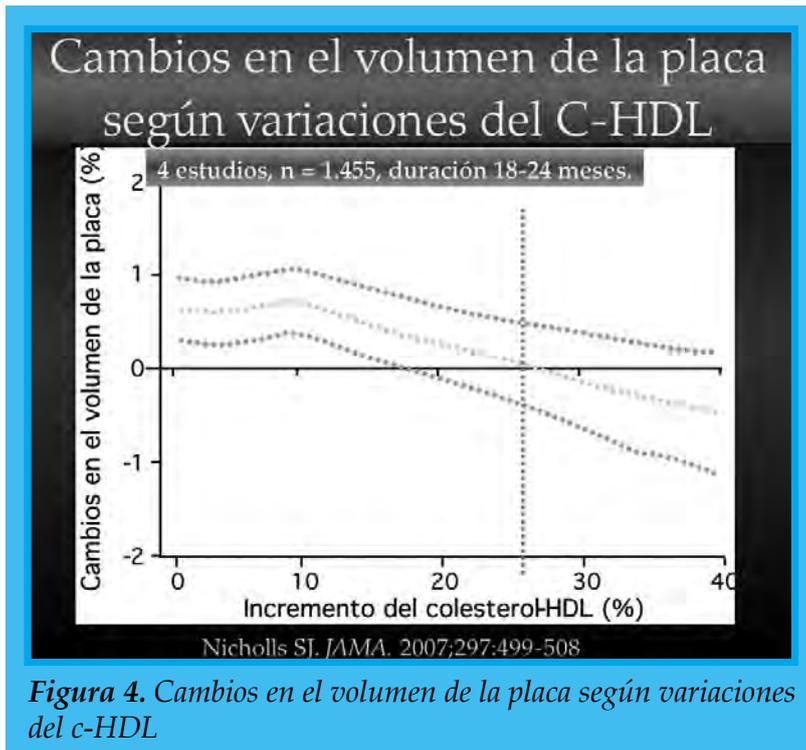


Figura 4. Cambios en el volumen de la placa según variaciones del c-HDL

Relación entre las HDL y la incidencia de ictus:

También se ha consolidado la relación inversa entre las HDL y la incidencia de ictus tanto isquémico como global. El primer estudio en el cual se afirmó la idea fue en el estudio FRAMINGHAM.

Sin embargo, no todos los estudios realizados en este campo han demostrado dicha correlación. No obstante se afirma que, los niveles bajos de HDL son un importante factor de riesgo para el desarrollo de ictus en ambos sexos (recogido en las guías clínicas americanas).

Estudios epidemiológicos que demuestran la relación de las anomalías en la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CEPT) con un menor riesgo cardiovascular:

Anomalías en la CEPT generan la interrupción del flujo del colesterol de las HDL a las VLDL y LDL provocando en un principio una reducción de las LDL y un aumento de las HDL que por vía directa van al hígado y son reconocidas por el receptor SR-BI.

En un amplio metanálisis reciente se ha establecido la relación inversa entre defectos en CEPT y la incidencia de enfermedad cardiovascular, por lo que parece razonable, aún con

dudas, el bloqueo farmacológico de la CEPT como forma de reducir el riesgo cardiovascular en el futuro.

APOLIPOPROTEÍNAS Y ENZIMAS IMPLICADAS EN LAS FUNCIONES DE LAS HDL

Apolipoproteína A-I:

Son el constituyente proteico mayoritario de las HDL, está presente en todas las partículas de las HDL a excepción de una fracción muy minoritaria que presenta apo-E. Por tanto se considera a la apo-AI como componente estructural de las mismas. Además la apo-AI tiene importancia en el papel antiaterogénico de las HDL, siendo un cofactor imprescindible para que la LCAT esterifique el colesterol y sea posible el transporte reverso. Además la apo-AI también interviene en las fases finales del transporte reverso interviniendo sobre el receptor basurero tipo BI.

Así mismo tiene características antioxidantes y antiinflamatorias permitiendo la captación de lipoperóxidos generados en las LDL oxidadas, proceso en el cual también interviene la CEPT.

En los últimos años se han desarrollado péptidos que mimetizan esta capacidad de las apo-AI para captar lipoperóxidos los cuales al administrarse vía oral potencian el efecto antiinflamatorio de las HDL en modelos animales. Todo ello va a suponer una disminución del riesgo de lesión aterosclerótica.

Apolipoproteína AII:

Es la segunda proteína más abundante en las HDL pero su función no está bien conocida y la mayoría de los estudios muestran que puede suponer un riesgo cardiovascular en niveles elevados, por lo que su papel se considera más bien proaterogénico. Ello se debe, en realidad, a la reducción de la apo-AI a expensas del aumento de la apo-AII.

Proteína transferidora de ésteres de colesterol: (CETP)

Tiene un papel importante en la composición de las distintas lipoproteínas permitiendo la redistribución de lípidos neutros, triglicéridos y ésteres de colesterol. Modula la transferencia de lipoperóxidos desde las LDL a las HDL; Su inhibición supone un aumento de la concentración plasmática de colesterol HDL lo que ha

Existe una correlación negativa entre las HDL y la aparición de enfermedad coronaria tanto global como infarto agudo de miocardio (PROCAM y FRAMINGHAM)

promovido la generación de inhibidores de la misma como el torcetrapib, pero se ha demostrado que éstos no disminuyen la incidencia de eventos cardíacos. Ello puede deberse a que el aumento de las HDL, suponga la alteración del papel antiaterosclerótico de las mismas.

Paraoxonasa: (PON)

Es la proteína de las HDL que aporta a las mismas mayor poder antioxidante, catalizando la hidrólisis de ácidos grasos oxidados presentes en los fosfolípidos, siendo por tanto el último eslabón en la detoxificación de los radicales libres (proceso que comienza con la CETP, continúa con la apo-AI y finaliza con la PON).

Acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas: (PAF- AH)

Es una enzima con un importante papel antiinflamatorio en las HDL, pero su acción no es directamente antioxidante. Se encarga de hidrolizar el factor activador de plaquetas generando liso-PAF (inactivo) y otros fosfolípidos fraccionados que son potentes mediadores de la inflamación. Esto tiene importancia en patologías autoinmunes.

Estudios con fármacos hipolipemiantes como las estatinas o los fibratos, promueven cambios en la distribución de la PAF- AH, aumentando su contenido relativo en las HDL y reduciéndolo en las LDL, lo que puede suponer una reducción del riesgo cardiovascular. Por otra parte se han desarrollado inhibidores de la PAF-AH, como el daraplacib que reducen el núcleo necrótico de la lesión arterioesclerótica en modelos animales y los niveles sistémicos de inflamación en humanos.

Apolipoproteína J:

Es una apolipoproteína que es transportada en las distintas fracciones proteicas de las lipoproteínas pero también se encuentra libre en el plasma. Está implicada en diversos procesos como el envejecimiento, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la modulación del complemento...

Se cree que su papel en las HDL tiene que ver con su capacidad de chaperona, recuperando la estructura de proteínas desplegadas o induciendo su degradación en el proteosoma celular. Con respecto al papel antioxidante de las HDL, parece que esta apolipoproteína está presente en las subfracciones que contienen actividad PON y su función es estabilizar esta proteína.

Además contribuye al mantenimiento de la estructura de la apo-AI, favoreciendo la captación de lipoperoxidos. En definitiva, presenta un papel estabilizador de la PON y de la apo-AI, evitando que el estrés oxidativo modifique su estructura y funcionalidad.

Existen diferencias hereditarias entre las distintas HDL como la apo-AI Milano que no sólo reduce el riesgo cardiovascular sino que también es un importante agente protector.

Por ello en los últimos años se ha trabajado en la modificación genética de las HDL para afectar a su metabolismo y función, bien por sobreexpresión de un gen o por eliminación del mismo.

Es decir, el análisis de las modificaciones de genes que influyen en el metabolismo y la función de las HDL en modelos murinos demuestra que los cambios de colesterol de HDL, no son un predictor de la susceptibilidad a la arteriosclerosis de los mismos. Luego, los distintos tipos de partículas de HDL generados por intervención sobre distintas dianas terapéuticas, no son iguales en cuanto a su potencial antiaterogénico.

Algunas modificaciones realizadas son:

- Hiperexpresión de paraoxonasa en ratones transgénicos, reduciéndose el estrés oxidativo evitando la oxidación de las LDL. Ello supone una reducción del riesgo de arteriosclerosis.

- Hiperexpresión hepática de SR-BI que induce una reducción del colesterol HDL pero al mismo tiempo aumenta el transporte reverso de colesterol específico en los macrófagos y reduce la susceptibilidad a la arteriosclerosis.

- Hiperexpresión de apo-AI en ratones transgénicos aumentando el colesterol de HDL y confirmando protección frente a la arteriosclerosis.

- Hiperexpresión de LCAT, que aunque por el contrario la reducción o ausencia de la misma eleva el estrés oxidativo, ésta no aumenta el transporte reverso aunque eleve notablemente el colesterol HDL.

METABOLISMO DE LAS HDL:

Salida celular y transporte reverso del colesterol:

Llamamos transporte reverso de colesterol al proceso por el cual las lipoproteínas de alto

Existen diferencias hereditarias entre las distintas HDL como la apo-AI Milano que no sólo reduce el riesgo cardiovascular sino que también es un importante agente protector

El transporte reverso del colesterol es esencial para mantener la homeostasis lipídica y para evitar la formación de células espumosas en la íntima arterial, siendo por tanto un factor claramente antiaterogénico

peso molecular transportan el colesterol desde tejidos periféricos al hígado para su posterior excreción por la bilis, transporte impuesto por la incapacidad de las células para degradar el colesterol; así, las células presentan una baja capacidad para oxidarlo y en el hígado, el colesterol incrementa su oxidación convirtiéndose en ácidos biliares o se excreta como tal por la bilis.

Así mismo el transporte reverso del colesterol es esencial para mantener la homeostasis lipídica y para evitar la formación de células espumosas en la íntima arterial, siendo por tanto un factor claramente antiaterogénico (Figura 5) ⁽¹⁰⁾.

En primer lugar se produce la captación del colesterol celular excedente por las HDL o por la apo-AI en el intersticio o la íntima arterial. La salida de colesterol celular tiene lugar por distintos mecanismos:

- Difusión acuosa entre regiones ricas en colesterol de forma bidireccional.

- Salida facilitada por receptor CLA-1/SR-BI, proceso bidireccional de transporte de colesterol entre células y lipoproteínas, dependiente del flujo neto de gradiente de concentración.

- Salida activa mediada por transportadores ABCA1 o ABCG1 (ATPasas que promueven el transporte unidireccional de colesterol desde la membrana plasmática hasta sus aceptores).

- Salida asociada a la apoE en el caso de los macrófagos y adipocitos.

- Proceso de retroendocitosis, siendo captada la apo-AI por la célula para así cargarse de colesterol y fosfolípidos del medio intracelular y posteriormente excretarse el complejo formado fuera de la célula.

La importancia de estos distintos tipos de exportación del colesterol, va a depender en definitiva, de la proporción de los distintos aceptores, del tipo celular y de su situación fisiológica. De hecho se ha estimado que en los macrófagos de ratón cargados de colesterol, el mecanismo mayoritario es el mediado por ABCA1, mientras que en los macrófagos no cargados predomina la difusión acuosa no regulada; en ambas situaciones la contribución de la CLA-1/ SR-BI es minoritaria

Esterificación del colesterol celular:

La lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), cataliza la esterificación del colesterol empleando como principal activador la apo-AI; ello sucede principalmente en las HDL lo que se ha demostrado incubándose fibroblastos en presencia de plasma, viéndose como el colesterol exportado de la célula pasa en primer lugar a la fracción beta 1 HDL y posteriormente pasa esterificado a la pre beta 3-HDL, la cual contiene gran cantidad de LCAT plasmática. Así mismo la LCAT esta implicada en la maduración de las HDL permitiendo que tras la unión del colesterol esterificado, éstas tomen una morfología esférica

Cesión del colesterol al hígado:

La cesión de ésteres de colesterol al hígado por las HDL, se puede realizar por dos vías: bien directamente ser cedido por la propia HDL, a través del receptor CLA-1/SR-BI, el cual media una cesión selectiva del colesterol, o cederse por vía indirecta mediante la transferen-

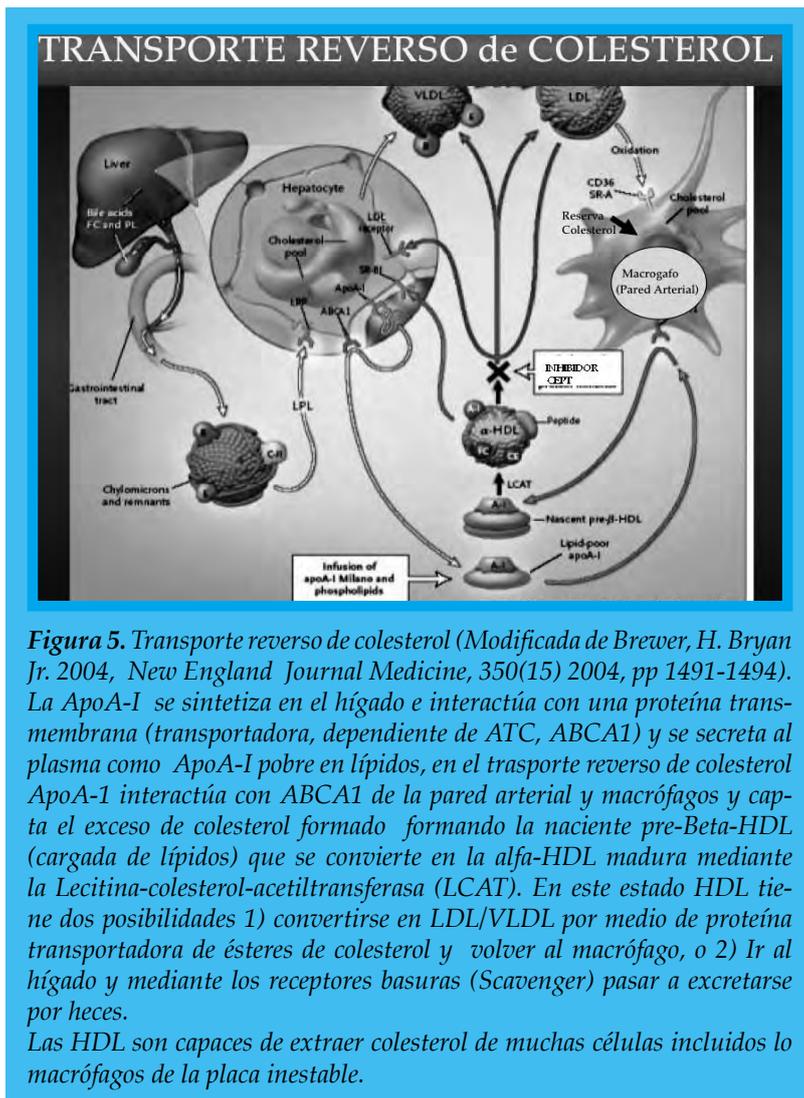


Figura 5. Transporte reverso de colesterol (Modificada de Brewer, H. Bryan Jr. 2004, *New England Journal Medicine*, 350(15) 2004, pp 1491-1494). La ApoA-I se sintetiza en el hígado e interactúa con una proteína transmembrana (transportadora, dependiente de ATC, ABCA1) y se secreta al plasma como ApoA-I pobre en lípidos, en el transporte reverso de colesterol ApoA-1 interactúa con ABCA1 de la pared arterial y macrófagos y capta el exceso de colesterol formando formando la naciente pre-Beta-HDL (cargada de lípidos) que se convierte en la alfa-HDL madura mediante la Lecitina-colesterol-acetiltransferasa (LCAT). En este estado HDL tiene dos posibilidades 1) convertirse en LDL/VLDL por medio de proteína transportadora de ésteres de colesterol y volver al macrófago, o 2) Ir al hígado y mediante los receptores basuras (Scavenger) pasar a excretarse por heces. Las HDL son capaces de extraer colesterol de muchas células incluidos los macrófagos de la placa inestable.

cia de ésteres de colesterol a las lipoproteínas con apo-B (quilomicrones, VLDL y LDL), proceso mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CEPT). Después el colesterol pasa de las lipoproteínas con apo-B al hígado uniéndose a los receptores de LDL hepáticos.

La CEPT es sintetizada principalmente en el hígado, bazo, tejido adiposo y en los macrófagos y viaja en el plasma unida a las HDL siendo su acción neta, la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL a los quilomicrones, VLDL y LDL; Además también media en el plasma humano el intercambio de triglicéridos de VLDL por ésteres de colesterol de LDL.

En el ratón y la rata, los cuales no tienen CEPT, la captación hepática del colesterol de las HDL se realiza por la vía de la CLA-1/SR-BI y contribuye a la síntesis de ácidos biliares, sin embargo en el hombre, dada la doble vía posible de cesión de colesterol, cabe preguntarse cual es la importancia relativa de ambas vías. Se ha documentado, que la mayoría del colesterol que llega al hígado en el hombre es principalmente a través de lipoproteínas con apo-B siendo minoritario el transporte directo del mismo.

El impacto de la CEPT en el transporte reverso de colesterol así como en la aterosclerosis depende del tipo de especie y del contexto metabólico, pero en general es perjudicial, cuando el catabolismo de las lipoproteínas con apo-B está comprometido, por ejemplo por deficiencia del receptor LDL. Por el contrario es antiaterogénica cuando dicho catabolismo es eficiente.

Sujetos con deficiencia genética de CEPT presentan elevados niveles de colesterol HDL y apo-A1 acumulando HDL de gran tamaño ricas en colesterol esterificado. Por ello, esta proteína ha suscitado un gran interés como diana farmacológica para prevenir la enfermedad coronaria. Pero al observarse también impacto cardiovascular en pacientes con deficiencia de CEPT, se ha planteado la posibilidad de que cambios cualitativos de las HDL pueden mermar la funcionalidad de las mismas y la eficacia del transporte reverso

Regeneración de aceptores de colesterol celular:

Las transformaciones que sufren las HDL en el hígado permiten, además de la cesión del colesterol a los hepatocitos, la regeneración de partículas que puedan captar de nuevo colesterol celular promoviéndose el reinicio del transporte

reverso desde los tejidos periféricos. Mediante procesos de lipólisis (por la lipasa hepática) así como por la captación selectiva de colesterol por la CLA-1/ SR-BI se consigue la reducción de la partícula quedando empobrecida en lípidos y quedando por tanto disponible para la captación de más colesterol de los tejidos extra hepáticos. Dicha regeneración se ve también favorecida por la previa acción de la CEPT cargando el núcleo de las HDL de triglicéridos, sustrato posterior de la lipasa hepática.

Otra molécula que promueve la formación de pre beta HDL es la proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP) la cual pertenece a la familia de las CEPT. En concreto permite la transferencia de fosfolípidos entre distintas alfa HDL de forma que estas se fusionan hasta liberarse pre beta HDL

Propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de las HDL:

En los últimos años se ha descubierto que en el papel antiaterogénico de las HDL, interviene además del transporte reverso del colesterol, la capacidad que éstas tienen de prevenir la oxidación las lipoproteínas de baja densidad así como su carácter antiinflamatorio, antitrombótico y antiapoptótico.

Actividad antioxidante las HDL:

Está aceptado que la oxidación de las LDL tiene un papel importante en el desarrollo de la arterioesclerosis siendo captadas posteriormente por el receptor scavenger ("basurero") de los macrófagos; las LDL oxidadas se acumulan de forma masiva en la pared arterial, induciéndose así el comienzo de la lesión aterosclerótica. Las LDL también promueven el proceso arteriosclerótico porque al oxidarse inducen procesos inflamatorios, apoptóticos y de crecimiento celular.

Las HDL son capaces de inhibir la oxidación de las LDL y además son las principales lipoproteínas transportadoras de lipoperóxidos en plasma lo que tiene importancia en la eliminación de estos compuestos oxidados

Actividad antiinflamatoria de las HDL:

Además de la capacidad antiinflamatoria que supone el efecto antioxidante de las HDL porque impide el efecto inflamatorio de las LDL, se ha demostrado que las HDL tienen carácter antiinflamatorio intrínseco disminuyendo la ex-

presión de moléculas proinflamatorias implicadas en el proceso de la arteriosclerosis.

No obstante la actividad antiateromatosa de las HDL varía de unas a otras y no coincide con su potencial antioxidante y antiinflamatorio.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS PARA LA ELECCIÓN DE LAS HDL:

Dada la limitada eficacia de la dieta y el estilo de vida para elevar de forma notable el colesterol HDL así como la modesta elevación del mismo con fármacos convencionales como las estatinas, fibratos y niacina, es obvio que deben buscarse nuevos agentes más eficaces. Algunos son los inhibidores de la CEPT, los activadores de LXT, los miméticos de la apo-AI, inhibidores de SR-B1 y fármacos agonistas de PPAR-delta.

El aumento de las HDL puede conseguirse actuando sobre distintas dianas terapéuticas entre las cuales destacamos:

- Aumento de la síntesis de apo-AI o reducción de su catabolismo.

- Inhibición de CETP (inhibidores del CETP) e infusión de HDL/apo-AI exógeno.

- Administración de ácido nicotínico para conseguir un aumento de las HDL ya que éste disminuye el catabolismo de la apo-AI.

- Infusión de HDL recombinante formada por apo-AI Milano y fosfolípidos o HDL formada por apo-AI nativo humano y fosfolípidos (ambas en infusión intravenosa semanal durante un mes), consiguiéndose regresión rápida de placa a nivel coronario en pacientes con aterotrombosis clínica. No obstante el efecto se ve influenciado por la composición de la placa y no por la presencia de ateroma más o menos estenótico. La regresión de la placa de ateroma se observa sin cambios significativos asociados en el tamaño de la luz del vaso, es decir, existe una disminución del área total arteriosclerótica sin afectarse el área luminal así como un cambio en la composición de la misma, potenciándose su estabilización.

- Medidas higiénico-dietéticas: diversas modificaciones del estilo de vida suponen una ligera elevación del colesterol HDL. Entre ellas destaca el ejercicio físico, la pérdida de peso, abandono del tabaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:415-20.
- Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:185-97.
- Abourbih A, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrate on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med.* 2009;122:962.e1-2.e8.
- Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL: a complex process unrelated to changes in LDL: analysis of the VOYAGER database. *J Lipid Res.* 2009. Epub ahead of print.
- Sazonov V, Beetsch J, Phatak H, Wentworth C, Evans M. Association between dyslipidemia and vascular events in patients treated with statins: report from the UK General Practice Research Database. *Atherosclerosis.* 2010 Jan;208(1):210-6.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102 Suppl 10:1K-34K.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007;357:1301-10.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007;297:499-508.
- Congreso de la American Heart Association de 2009, metaanálisis presentado en el que se incluyeron 20 ensayos con estatinas y más de 137.000 sujetos,
- Brewer H, Bryan Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels [Perspective] *New England Journal Medicine.* 2004; 350(15) 1491-1494.

Ratones modificados genéticamente: una revolución en la investigación biomédica

Dr. Javier Martín González

Durante la segunda mitad del siglo XX ha tenido lugar un desarrollo sin precedentes de varias áreas de la ciencia y la tecnología. Hemos asistido por ejemplo a un progreso excepcional de las telecomunicaciones, y sus aplicaciones hoy forman parte esencial de casi todos los momentos de nuestra vida diaria. Así, nuestros hijos, que no han conocido un mundo sin ordenadores, tampoco conciben el hecho de no estar acompañados de un teléfono móvil prácticamente las veinticuatro horas del día o de no estar conectados on line con el resto del mundo allá donde vayan.

En 1941 el microbiólogo danés A. Jost teorizó sobre la posibilidad de “escribir” directamente la información en las células para modificar sus funciones, acuñando el término “ingeniería genética”

También la Biología Molecular ha evolucionado de manera exponencial aunque quizá las consecuencias de este avance sean menos visibles o estén menos instaladas en la vida doméstica. Desde que en 1953 James Watson y Francis Crick propusieron el modelo de la estructura de la molécula de ADN (por el que fueron galardonados junto a Maurice Wilkins en 1963 con el premio Nobel de Fisiología y Medicina), la doble hélice de ADN se ha convertido en el icono de la Biología moderna. De la comprensión cada vez mayor del papel de esta “molécula reina” en la vida de la célula y de las posibilidades de su manipulación por parte del hombre ha nacido la ingeniería genética, y con ella la posibilidad de modificar el genoma de los organismos superiores. Aunque la cara más mediática de la manipulación genética se halla envuelta en no pocas polémicas, es justo destacar también los beneficios que esta tecnología ha aportado y puede aportar al ser humano. Un buen ejemplo de ello son los modelos de estudio generados por modificación del genoma del ratón, sin los cuales los conocimientos de la genética de muchas enfermedades y las terapias para las mismas no podrían haber avanzado como lo han hecho en las últimas décadas.

BREVE HISTORIA DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Ya en 1941 el microbiólogo danés A. Jost teorizó sobre la posibilidad de “escribir” directamente la información en las células para modificar sus funciones, acuñando el término “ingeniería genética” al postular sus ideas. Años después de la publicación de la estructura del ADN, es el propio Francis Crick, junto con George Gamov, quien

formula el dogma central de la Biología Molecular, esto es, que la secuencia de bases del ADN codifica una información que “fluye” desde el ADN hacia las proteínas a través del ARN mensajero. Por fin en 1966 el código genético es descifrado: basándose en el trabajo anterior de Severo Ochoa (premio Nobel en 1959), Marshall Nirenberg (premio Nobel en 1968), Heinrich Matthaei y Philip Leder demuestran qué secuencia de tres bases determina cada uno de los 20 aminoácidos que conforman las proteínas.

A finales de la década de los 60 y principios de la de los 70 se descubren y comienzan a aislarse las primeras enzimas de restricción, responsables del corte de la macromolécula de ADN en sitios con una secuencia de bases específica. Werner Arber, Daniel Nathans y Hamilton Smith recibirán en 1978 el premio Nobel de Medicina por este descubrimiento. Además en 1971 se usan por primera vez polimerasas para sintetizar una cadena corta de ADN in vitro (aunque será Kary Mullis quien en la década de los 80 desarrolle la técnica de la PCR, Polymerase Chain Reaction, para la síntesis in vitro de cadenas de ADN, por la que recibe el premio Nobel de Química en 1993). A este avance se suma el uso por primera vez en 1972 de la ligasa, una enzima que permite la unión de dos segmentos de ADN que presenten extremos competentes.

Con todos estos ingredientes -ADN, enzimas de restricción, polimerasas y ligasas- y la posibilidad de manejarlos en el laboratorio, la ingeniería genética se convierte en una realidad: es posible, tras un proceso de “corta y pega” de distintas secuencias de ADN, la generación de una combinación nueva a la que llamamos ADN recombinante el cual, gracias a un vehículo génico o vector, pue-

Dr. Javier Martín

Unidad de Ratones Transgénicos
Centro Nacional de
Investigaciones Oncológicas
Melchor Fernández
Almagro 3. 28029 Madrid.
jmartin@cniio.es

**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.

Es posible, tras un proceso de "corta y pega" de distintas secuencias de ADN, la generación de una combinación nueva a la que llamamos ADN recombinante el cual, gracias a un vehículo génico o vector, puede introducirse en una célula viva

de introducirse en una célula viva y así copiarse, propagarse y eventualmente expresarse en forma de proteínas.

En las últimas décadas se ha escudriñado la secuencia genómica en busca de sus elementos funcionales. El Proyecto Genoma Humano, promovido por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los Estados Unidos y dirigido por el propio James Watson aunaba el esfuerzo internacional con el objetivo de secuenciar de manera sistemática el genoma completo del ser humano. Una iniciativa privada, auspiciada por la Corporación Celera, acometía el mismo proyecto de manera paralela. Esto permitió la publicación en 2001, de una primera versión de la secuencia completa del genoma humano. Aunque es seguro que el genoma aún nos deparará muchas sorpresas hasta que lo gremos conocerlo completamente, es cierto que su secuenciación ha supuesto un paso de gigante en la identificación de las secuencias de interés que hasta ese momento se había venido haciendo de manera independiente, y de una forma que podríamos llamar rudimentaria, en cada uno de los laboratorios.

EL RATÓN, ORGANISMO DE ELECCIÓN COMO ANIMAL DE LABORATORIO

En 2002 se publicó además el primer borrador del genoma del ratón. Este primer boceto permitía establecer la homología existente entre el genoma humano y el del roedor, hablándose de una coincidencia entre ambos de hasta en un 90 por ciento. La versión definitiva del genoma del ratón, publicada en 2009, establece que la homología genética real entre ambas especies ronda el 75 por ciento. Sea como sea, su proximidad genómica con el hombre hace que el ratón sea un buen modelo para estudiar en el laboratorio la genética de enfermedades humanas.

El ratón se ha utilizado como objeto de estudio desde antiguo. Ya en el siglo XVII se "coleccionaban" ratones con fenotipos raros quizá más como diversión que con objetivos científicos. En el siglo XIX el ratón se empieza a usar como animal de laboratorio para demostrar la teoría microbiana de las enfermedades infecciosas y se usó también para comprobar en animales las leyes de la herencia que había postulado Gregor Mendel. A comienzos del siglo XX se comienza la cría controlada de las distintas cepas de ratón de experimentación y en 1929 se funda el Laboratorio Jackson, que sigue siendo en nuestros días el centro de referencia para la genética del ratón, marca la pauta en la cría, la nomenclatura y el mantenimiento de las distintas cepas de ratón de laboratorio y alberga miles de líneas de ratones modificados genéticamente.

El ratón es un mamífero de pequeño tamaño, manejable, prolífico y fácil de criar en cautividad. Estas características han hecho de él uno de los

organismos más utilizados en los laboratorios de todo el mundo. El desarrollo de las herramientas de la ingeniería genética permitió introducir ADN recombinante en su genoma, generándose así el primer mamífero transgénico de la historia. Más aún, hasta 2008 el ratón ha sido el único animal de laboratorio del que era posible el cultivo de células embrionarias pluripotenciales. El desarrollo de la tecnología de "gene targeting" o modificación genética dirigida en estas células embrionarias ha multiplicado las posibilidades de introducir mutaciones en el genoma del ratón, permitiendo la generación de modelos de estudio cada vez más sofisticados, que se han convertido en herramientas valiosísimas y casi indispensables de la investigación básica y aplicada en nuestros días.

TRANSGÉNESIS EN RATÓN

En la década de los 70, tras el descubrimiento de las enzimas de restricción y las ligasas, se comenzaron a producir distintas cepas de bacterias recombinantes en las que se había introducido ADN portador de secuencias codificantes (generalmente genes de hormonas, de bajo peso molecular) para su expresión y posterior purificación a partir del cultivo bacteriano. El ejemplo quizá más relevante es el de la insulina recombinante en cepas de *E. coli*, que hoy supone más del 90% de la insulina producida.

El siguiente reto era elucidar si un ADN recombinante introducido en el genoma de un organismo superior era capaz de integrarse de una manera funcional y utilizar la maquinaria transcripcional de la célula hospedadora para expresar su secuencia codificante en forma de proteína. El grupo de Frank Ruddle realizó experimentos pioneros en este campo y acuñó el término "transgénico", demostrando en 1980 que un ADN introducido en cigotos del ratón se encontraba integrado en el genoma del ratón adulto y era transmitido a la descendencia. En 1982 se publicó la generación de un ratón transgénico portador de un transgén integrado por el promotor de la metalotionina I de ratón y el gen de la hormona de crecimiento de la rata, el cual mostraba un fenotipo de gigantismo debido a la sobreexpresión dicha hormona. La generación de este modelo supuso el pistoletazo de salida para una técnica cuyo uso y complejidad han evolucionado de manera exponencial en las tres últimas décadas.

Aunque popularmente se conoce como 'transgénico' cualquier organismo que se ha modificado genéticamente, aquí llamaremos transgénicos sólo a aquellos que portan un transgén (ADN recombinante) que se ha introducido al azar en su genoma, a diferencia de los ratones generados por "gene targeting", de los que hablaremos más adelante, en los que la modificación genética no ocurre al azar sino que se dirige a una secuencia concreta.

Aunque popularmente se conoce como 'transgénico' cualquier organismo que se ha modificado genéticamente, aquí llamaremos transgénicos sólo a aquellos que portan un transgén (ADN recombinante) que se ha introducido al azar en su genoma

La generación de un ratón transgénico es relativamente sencilla. La fase quizá más laboriosa es la construcción del transgén que se desea insertar en el genoma. El transgén se clona o construye en un vehículo génico que normalmente es un plásmido, el cual puede ser fácilmente amplificado y purificado en una cepa bacteriana. Los elementos básicos de que debe constar un transgén estándar son:

- Una secuencia codificante que nos interese expresar: normalmente es un gen completo o bien su cDNA (o ADN codificante, esto es, únicamente la secuencia codificante de un gen, desprovista de intrones, generada por retrotranscripción a partir de un ARN mensajero). Pueden ser de ratón o de otras especies.

- Secuencias controladoras de la expresión: comúnmente son promotores y/o "enhancers" de genes conocidos, bien de ratón o de otras especies, incluso de virus o bacterias, que definen cuándo y dónde se va a expresar la secuencia codificante, según cuándo y dónde se active ese promotor en el organismo hospedador.

- Otras secuencias accesorias que son necesarias para garantizar la correcta transcripción de la secuencia codificante a ARN mensajero y la estabilidad del mismo, asegurando así la expresión del gen de interés.

Aunque no son tan utilizados como los transgenes clásicos que acabamos de describir, también pueden utilizarse para generar ratones transgénicos los BACs (*bacterial artificial chromosomes*) o los YAC (*yeast artificial chromosomes*) que consisten en grandes segmentos de ADN genómico (normalmente de 100 a 300 kb en los BACs y hasta 3000 kb en el caso de los YACs) clonados en vectores. La ventaja de estos transgenes es que en esas grandes regiones de ADN genómico se mantienen tanto la estructura como las regiones reguladoras originales del locus de interés, y así la regulación de la expresión del transgén puede ser idéntica a la endógena.

Existen varias técnicas para introducir el transgén en el genoma del ratón. Para conseguir que todas o la mayoría de células del organismo porten el transgén, la introducción del ADN recombinante se realiza en momentos muy tempranos del desarrollo embrionario preimplantacional, en concreto en el estado de cigoto, esto es, el oocito femenino recién fecundado en el cual los pronúcleos procedentes de los gametos masculino y femenino aún no se han fusionado en un solo núcleo de dotación cromosómica diploide. Se han desarrollado las técnicas necesarias para poder aislar, manejar y cultivar *in vitro* los embriones preimplantacionales del ratón, sin las cuales la generación de un organismo completo modificado genéticamente sería impensable.

Aunque existen otras, la técnica más ampliamente utilizada para incorporar el transgén al em-

brión es la misma que se utilizó para generar el primer ratón transgénico, que desde entonces no ha experimentado cambios sustanciales. Se trata de la microinyección de una solución del ADN recombinante en los pronúcleos del cigoto (ver figura 1).



Fig. 1. Microinyección de ADN recombinante en el pronúcleo de un cigoto de ratón para la producción de animales transgénicos.

Esto se consigue operando bajo un potente microscopio mediante el uso de agujas de inyección con un calibre del orden de las décimas de micra, accionadas con la ayuda de micromanipuladores mecánicos o electrónicos. Los equipos de microinyección han evolucionado enormemente en los últimos años y, aún siendo una técnica delicada, la microinyección puede realizarse cómodamente por personal técnico especializado, lo que ha permitido que se popularice y se use en numerosos laboratorios en todo el mundo.

Los embriones así manipulados pueden ser transferidos a hembras receptoras que se encuentran en estado de pseudogestación y que son capaces de gestar y llevar a término los embriones, dando lugar a una camada donde algunas de las crías serán portadoras del transgén en su genoma. En el ratón la eficiencia de integración del transgén varía entre un 5 y un 25 por ciento aproximadamente.

Los primeros ratones transgénicos eran modelos sencillos cuyo objetivo era normalmente observar el fenotipo que producía la sobreexpresión del gen introducido. Muchas veces un transgén estándar se integra en el genoma en un número muy elevado de copias (de hasta cientos) lo cual puede suponer un problema porque los niveles de expresión se alejan de los fisiológicos. Aún así ha sido mucha la información que estos modelos han aportado sobre las funciones de los genes en estudio. Se ha conseguido generar además interesantes modelos de enfermedades humanas causadas por sobreexpresión de un gen concreto y la posterior acumulación del producto proteico, como es el caso de los modelos de Alzheimer. Igualmente, cuando la patología es debida a una mutación identificada, se ha conseguido emular la enfermedad introduciendo un gen portador de

esa misma mutación, tal es el caso de los modelos de desarrollo tumoral en los que los transgenes son oncogenes activados. Cuando el transgén es un BAC suele integrarse en un número muy reducido de copias, normalmente una única. Así, por ejemplo, se han generado "superratones" que expresan una copia adicional de ciertos supresores tumorales y permiten estudiar el efecto de la dosis génica de estos supresores en el crecimiento tumoral. La posibilidad de elegir promotores específicos ha permitido dirigir la expresión de estos oncogenes a tejidos o tipos celulares concretos. Además, mediante el cruce de distintas líneas transgénicas podemos tener dobles o triples transgénicos que sirvan de modelos más completos. Por ejemplo podemos introducir un transgén responsable de la aparición de un tumor y otro encargado de su supresión, para estudiar cómo compiten.

Los ratones transgénicos también han resultado ser de gran utilidad en el estudio de la actividad de promotores y secuencias reguladoras. Así, con un transgén en el que el promotor objeto de estudio se clona delante del gen de un marcador conocido (se usan comúnmente proteínas fluorescentes o el gen de la galactosidasa), obtendremos un ratón transgénico en el que la actividad de ese promotor está reflejada en el patrón de expresión del marcador.

TRANSGÉNESIS CONDICIONAL E INDUCIBLE

El descubrimiento de nuevos elementos funcionales en genomas de muy diversas especies pertenecientes a muy distintos órdenes, y su uso como herramientas genéticas, han permitido diseñar y desarrollar modelos transgénicos en los que la expresión del transgén es controlada de manera cada vez más fina. Uno de estos elementos, cuya aplicación revolucionó la ingeniería genética, es la recombinasa Cre. Cre es una topoisomerasa tipo I del bacteriófago P1 que cataliza la recombinación del ADN entre dos sitios de secuencia específica llamados sitios loxP. LoxP es una secuencia de 34 pares de bases formada por dos repeticiones invertidas de 13 pares de bases cada una que flanquean una secuencia de 8 nucleótidos que confiere direccionalidad al sitio. La recombinación mediada por Cre es dependiente de la localización y de la dirección en la que se orientan los dos sitios loxP (ver figura 2). Si un segmento de ADN está flanqueado por sitios loxP en la misma orientación, Cre cataliza la eliminación de ese segmento. En cambio, si los dos sitios loxP tienen orientaciones opuestas, la actividad de Cre promoverá la inversión de la dirección del segmento flanqueado por ellos. Cuando dos cadenas de ADN presentan cada una un sitio loxP, Cre cataliza la fusión de ambas cadenas por el sitio loxP.

El uso de la recombinasa Cre ha abierto un amplísimo abanico de posibilidades a la modificación del genoma de los organismos superiores. Una aplicación inmediata en ratones transgénicos es la posibilidad de obtener una expresión condicional del transgén (ver figura 2).

Esto supone la generación de dos líneas transgénicas, una portadora de un transgén condicional y otra con un transgén activador que estará basado en la expresión de Cre. En el transgénico condicional, la secuencia codificante de interés va precedida de una secuencia STOP (que para la transcripción y por tanto la expresión del transgén), flanqueada por dos sitios loxP en la misma orientación. En el transgénico inductor la expresión de la recombinasa Cre estará dirigida por un promotor concreto que restringe la expresión de Cre al sitio de interés. Cuando ambas líneas se cruzan, la recombinasa Cre eliminará la secuencia STOP, activando la expresión de la secuencia codificante de interés específicamente en el tejido en el cual el promotor de Cre sea activo. Se han generado numerosas líneas de ratones transgénicos en los que la expresión de Cre está dirigida por prácticamente cada uno de los promotores específicos conocidos. Mediante el cruce de cada una de estas líneas con una sola línea portadora de un transgén condicional podemos conseguir distintos modelos en los que la activación de dicho transgén ocurre de forma específica en cada uno de los tejidos deseados. Existen otras recombinasas, como la Flipasa (Flp), que reconoce sitios Frt y funciona de manera muy similar al sistema Cre-loxP. Utilizadas en combinación, posibilitan la activación específica de la expresión de más de un transgén en el mismo ratón.

Las posibilidades no acaban ahí. También se han desarrollado sistemas inducibles en el tiempo, basados en el control de la actividad de Cre mediante la administración o no de una droga. La fusión de la secuencia de la recombinasa Cre con la del receptor de estrógenos (ER, o su versión mejorada ERT2, insensible al ligando endógeno), produce una proteína de fusión Cre-ERT2 que se encuentra secuestrada en el citoplasma mediante la unión a ciertas proteínas. De este modo Cre no puede realizar su actividad recombinasa en el núcleo. Sólo en presencia de tamoxifeno, que es el ligando del receptor de estrógenos, o bien su análogo 4-OH-tamoxifeno que tiene alta afinidad por la versión ERT2, la proteína Cre-ERT2 se libera de las proteínas que la secuestran y puede pasar al núcleo donde es activa. De esta manera podemos controlar la expresión del gen de interés no sólo en el espacio, circunscribiéndola a un tejido concreto, como hemos visto, sino también en el tiempo, mediante la administración de 4-OH-tamoxifeno que promueve la actividad recombinasa de Cre-ERT2 en el momento deseado.

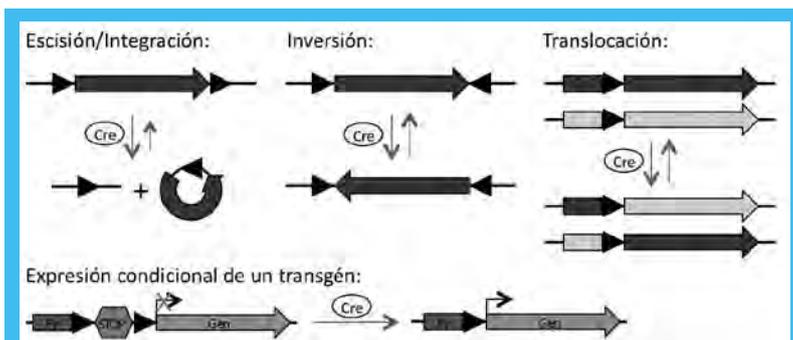


Fig. 2. Arriba: Principales actividades de la recombinasa Cre: escisión, integración, inversión y translocación. Las flechas coloreadas representan secuencias genómicas y los triángulos negros indican sitios loxP. Abajo: Representación esquemática del funcionamiento de un transgén condicional usando el sistema Cre-loxP. La secuencia STOP impide la expresión del gen dirigida por el promotor (Pr). En presencia de Cre la secuencia STOP, flanqueada por dos sitios loxP, es escindida y se establece la expresión del gen.

Otro sistema de expresión inducible es el regulado por la administración de una tetraciclina. Aunque hay diferentes versiones de este sistema, esencialmente se basa en la construcción de un transgén con un promotor inducible y en la acción de un transactivador. La actividad de dicho promotor está dirigida por la unión del transactivador, que a su vez depende de la presencia o ausencia de doxiciclina. Así, la expresión del transgén de interés puede controlarse mediante la administración o retirada del fármaco. La ventaja de este sistema es que es reversible, de manera que cuando la tetraciclina desaparece del sistema, el transactivador vuelve a su situación inicial, pudiendo activarse y desactivarse cuando se desee.

Todas las estrategias descritas hasta el momento y sus modificaciones y mejoras que van apareciendo constantemente confieren una gran versatilidad a los ratones transgénicos posibilitando la generación de modelos en los que podemos emular cada vez mejor el proceso patológico de una enfermedad humana. También podemos estudiar en detalle fenotipos concretos que aparecen cuando activamos la expresión del transgén no de una forma constitutiva, sino en un tipo celular y un momento determinados. Sin embargo, a pesar de que los modelos transgénicos se han ido haciendo cada vez más sofisticados, su uso presenta una serie de inconvenientes:

- No es controlable el número de copias que se integran. Cuando usamos un BAC como transgén el número de copias integradas es comúnmente muy bajo, pero en transgénicos estándar suele ser elevado, llegando a integrarse cientos de copias, lo cual hace que los niveles de expresión sean imprevisibles.

- Efectos de posición: la integración al azar del transgén en el genoma puede interrumpir una secuencia codificante importante del genoma (lo cual produciría un fenotipo añadido). También puede ocurrir que la expresión del transgén se vea

alterada por secuencias reguladoras (activadoras o represoras de la expresión) que estén próximas a la zona de integración.

- Aún portando el mismo transgén, cada evento de integración es diferente de un ratón fundador a otro, lo cual hace necesario el análisis del fenotipo de más de una línea transgénica para un solo transgén.

- Los promotores están expuestos al silenciamiento, lo que conlleva una pérdida de expresión del transgén.

- Aunque se han diseñado estrategias para conseguir pérdida de función génica (tales como introducción de dominantes negativos y ARNs de interferencia), no son estrategias demasiado limpias, lo cual restringe prácticamente los modelos transgénicos a sistemas de ganancia de función génica.

Los ratones transgénicos han sido durante años, y siguen siendo, herramientas muy valiosas tanto en investigación genética básica como en investigación aplicada a la clínica. Sin embargo los inconvenientes que acabamos de enumerar les confieren ciertas limitaciones. La técnica de "gene targeting", que describimos a continuación, supera estas limitaciones y ofrece una versatilidad casi total a la hora de modificar una secuencia concreta del genoma.

GENE TARGETING

A diferencia de la transgénesis, en la que la integración del ADN recombinante en el genoma ocurre al azar, la técnica de "gene targeting" permite dirigir la mutación a una secuencia concreta del locus de interés. Además, permite hacer todo tipo de modificaciones, desde la introducción de una mutación puntual en un solo par de bases, hasta ingeniería de grandes regiones cromosómicas, dando lugar a modelos tanto de pérdida como de ganancia de función. Las mutaciones introducidas por "gene targeting" son previsibles y controladas, son siempre exactamente las que deseamos y debido a que se define el locus a modificar, se sabe que la regulación de la modificación introducida es la correspondiente a ese locus endógeno.

La tecnología de "gene targeting" se basa principalmente en dos avances técnicos: la posibilidad de establecer y mantener cultivos de células madre pluripotenciales embrionarias de ratón, y la posibilidad de modificar el genoma de estas células mediante recombinación homóloga.

En 1981 Martin Evans publicó por vez primera el establecimiento de un cultivo de células madre embrionarias de ratón. Posteriormente, gracias al trabajo de Mario Capecchi y Oliver Smithies que desarrollaron de forma independiente la metodología necesaria para introducir mutaciones de forma dirigida en el genoma de estas células, se consiguieron los primeros ratones "knockout" genera-

En general hablamos de ratones "knockout" cuando la mutación consiste en "quitar" un segmento de secuencia genómica (normalmente con un efecto de pérdida de función génica)

dos por recombinación homóloga que se publicaban en 1990, iniciándose así la era del *gene targeting*. Evans, Capecchi y Smithies recibieron en 2007 el premio Nobel de Medicina por estos trabajos.

Las células madre embrionarias (o células ES, de "*embryonic stem cells*") derivan de la masa celular interna existente en el blastocisto (estadio preimplantacional del embrión de ratón de 3,5 días) o bien del epiblasto (que se generará a partir de la masa celular interna en el día 4,5 de desarrollo embrionario). Se caracterizan principalmente por tener una ilimitada capacidad para dividirse en cultivo, y por ser pluripotentes, es decir, poder diferenciarse a cualquier tejido de las tres capas embrionarias, endodermo, mesodermo y ectodermo, así como a las células germinales, y también a algunos tejidos extraembrionarios.

Para que las células madre embrionarias no pierdan su pluripotencia, es esencial que su cultivo se realice en condiciones óptimas. Cada vez se conocen mejor los factores que son realmente esenciales para el mantenimiento de las características de las células madre, los que bloquean su diferenciación y mantienen su capacidad de autorrenovación, por eso el cultivo de las células madre embrionarias se tiende a hacer en medios cada vez más definidos. Aunque parezca extraño, des-

de 1981 hasta 2008 sólo se habían conseguido establecer cultivos de células madre embrionarias de ratón, de humano y de algunos primates no humanos. Esto ha hecho que durante décadas el ratón haya sido la especie más versátil en cuanto a modificación genética. En 2008 se reportaron los primeros cultivos de células madre embrionarias de rata, y la generación de la primera rata *knockout* por recombinación homóloga en estas células se ha reportado este mismo año, 2010, hecho que ya ha comenzado a cambiar el horizonte de la modificación genética en animales de laboratorio.

La recombinación homóloga es un proceso que ocurre en la célula en condiciones fisiológicas como la reparación de daño en el ADN o la meiosis, y que consiste básicamente en el intercambio de cadenas de ADN de secuencia homóloga. Basándonos en este hecho fisiológico, podemos conseguir in vitro el intercambio de cadenas de ADN recombinante que presenten homología con la secuencia del genoma que deseamos modificar. La recombinación homóloga entre el ADN recombinante y el genoma es un evento altamente ineficiente: sólo 1 de cada 10^6 células expuestas al ADN exógeno, aproximadamente, incorporarán este ADN de forma correcta por recombinación homóloga, aunque la eficiencia depende en gran parte

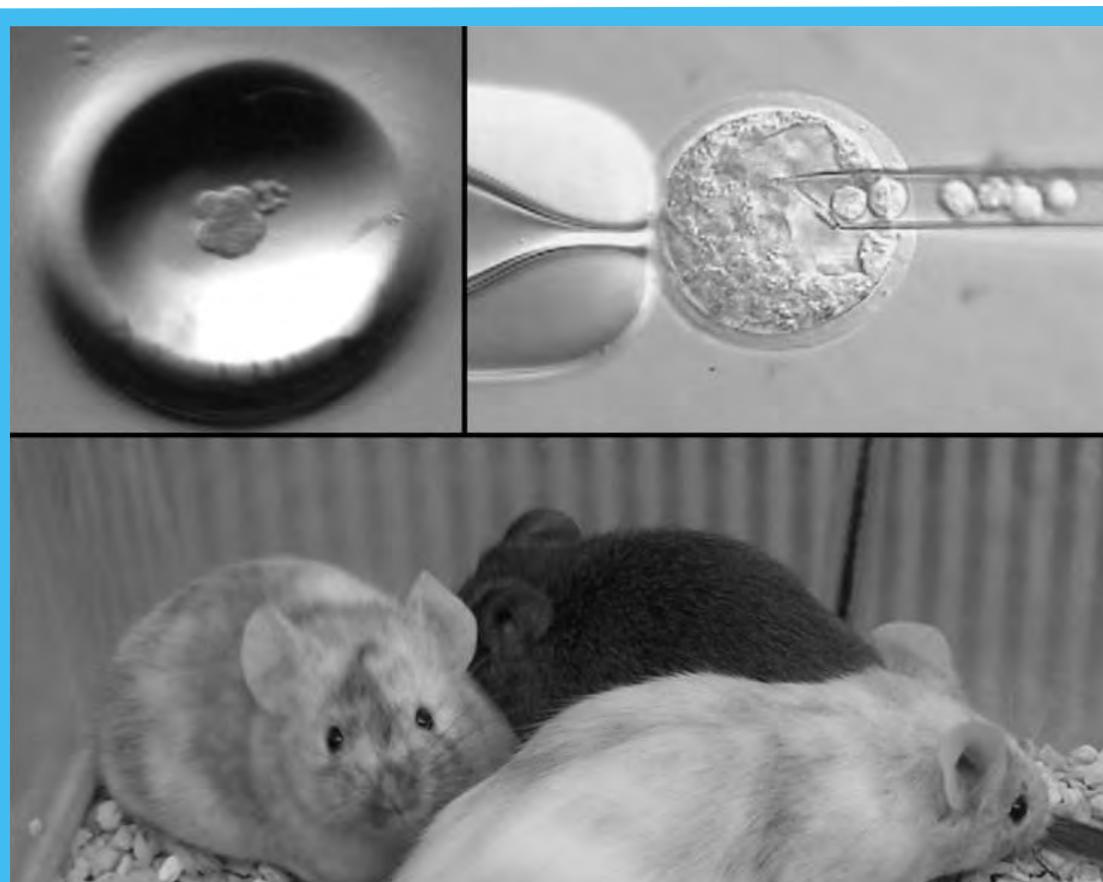


Fig. 3. Arriba: Técnicas para la introducción de células madre embrionarias modificadas en el embrión de ratón, agregación a mórula sin zona pelúcida en un pocillo de agregación (izquierda) y microinyección en el blastocisto (derecha). Abajo: Quimeras de distinto porcentaje de pigmentación, la coloración oscura proviene de las células madre mientras que la blanca deriva del embrión hospedador.

Podemos, modificar el genoma del ratón a nuestro antojo y así generar a medida una herramienta genética que responda a cualquiera de las preguntas que el investigador se formula al enfrentarse con el misterio del genoma

del locus que se quiere modificar e incluso de la línea celular con la que se trabaja. Este hecho revela la necesidad de realizar la recombinación en cultivos celulares, en los que los clones recombinantes pueden ser identificados siguiendo distintas estrategias de selección. De ahí la importancia de disponer de células madre embrionarias pluri-potenciales que son capaces, una vez mutadas, de dar lugar a un ratón completo portador de la mutación. La selección de los clones de células madre recombinantes es posible gracias a la introducción en el vector de "targeting" de marcadores de selección que evidencien la presencia o no del ADN recombinante en el genoma.

El proceso de generación de un ratón modificado por "gene targeting" tiene varias etapas:

- Seleccionar el gen al que va dirigida la mutación, conocer su estructura y su secuencia.
- Clonar el ADN recombinante adecuado a la mutación que queramos introducir en el gen de interés y flanquearlo por secuencias homólogas a las del locus al que va dirigido.
- Introducir esta construcción en las células madre por electroporación.
- Seleccionar los clones de células madre que portan el ADN introducido (para ello, como hemos dicho, la existencia de un marcador de resistencia a un antibiótico es de gran ayuda) y comprobar en qué clones realmente ha ocurrido correctamente la recombinación homóloga de la manera esperada.
- Introducir las células mutadas en un embrión preimplantacional, lo cual puede realizarse indistintamente mediante dos técnicas: agregación de las células madre a mórulas desprovistas de zona pelúcida o bien microinyección de las células en el blastocelo o cavidad interna del em-

brión en estado de blastocisto (ver figura 3).

- Transferir los embriones manipulados a una hembra receptora que los gestará a término. En la descendencia de esta receptora aparecerán ratones llamados "quimeras", cuyos tejidos procederán en parte de las células mutantes y en parte del embrión que albergó las células ES introducidas (ver figura 3).

- Cruzar estos ratones quimera y analizar su descendencia en busca de la mutación. Si las células madre mutantes han contribuido a la formación de las células germinales del ratón quimera, este será capaz de transmitir la mutación a su descendencia.

Las posibilidades de modificación del genoma mediante recombinación homóloga en las células madre embrionarias son prácticamente ilimitadas. En general hablamos de ratones "knockout" cuando la mutación consiste en "quitar" un segmento de secuencia genómica (normalmente con un efecto de pérdida de función génica) y de ratones "knockin" cuando, por el contrario, lo que se consigue tras la recombinación homóloga es "introducir algo" en el locus de interés, bien sea una secuencia codificante, una mutación puntual, un marcador, o cualquier otro elemento genético que nos interese introducir en la secuencia diana. Los sistemas Cre-LoxP, Flp-Frt, y las modificaciones que los hacen inducibles, anteriormente descritas, vienen a completar las posibilidades del gene targeting haciéndolas casi infinitas (ver figura 4).

Podemos modificar tanto un solo par de bases, como poner, quitar o intercambiar secuencias de muy diverso tamaño y hasta conseguir translocaciones de enormes regiones cromosómicas de cientos de kilobases. Podemos hacer que estas mutaciones ocurran de forma ubicua, en todo el ra-

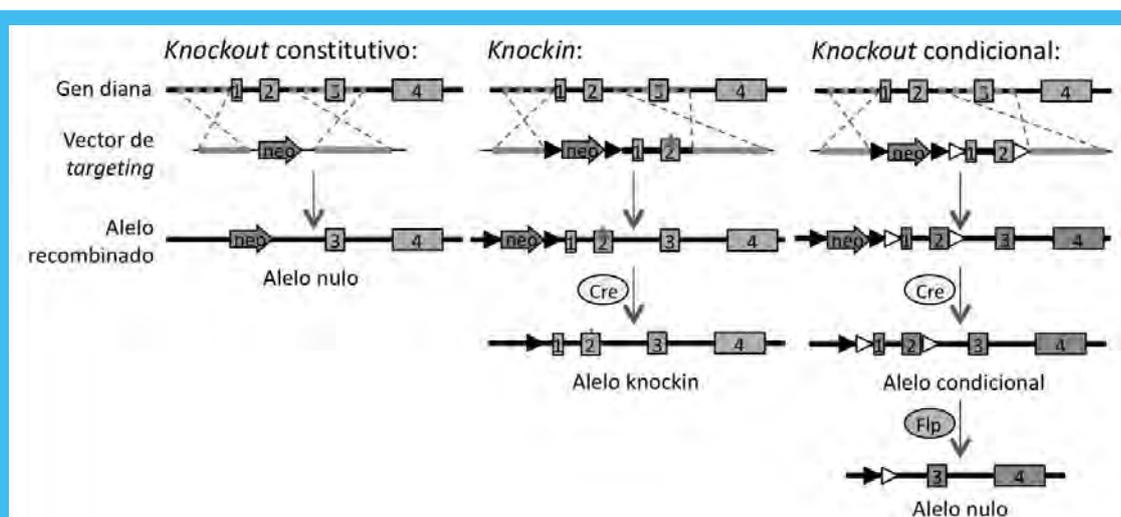


Fig. 4. Representación esquemática de la generación de distintos modelos por gene targeting: knockout, knockin (en este caso portador de una mutación puntual, representada con un asterisco) y knockout condicional. Los rectángulos representan los exones del gen diana. Las zonas punteadas son las secuencias de homología que están clonadas en el vector de targeting. Las líneas discontinuas grises indican la recombinación homóloga entre las zonas de homología. La flecha con 'neo' representa un marcador de selección, en este caso resistencia a neomicina. Los triángulos negros indican sitios LoxP y los blancos sitios Frt.

Por ejemplo, se han generado modelos "knockin" que emulan un proceso de desarrollo tumoral de manera muy cercana a como ocurre en el hombre

tón, o restringirlas a un tejido concreto o incluso a solo unas cuantas células. Podemos conseguir también, utilizando sistemas inducibles, que estas mutaciones se activen sólo en el momento que deseemos, por ejemplo en un estadio concreto del desarrollo. No solo eso, sino que además podemos usar marcadores que se expresen junto con la mutación introducida y nos permitan monitorizar (por color o fluorescencia, por ejemplo) dónde y cuándo está ocurriendo la mutación, y además todo esto lo podemos observar incluso sin necesidad de recurrir a la histología, sino en el animal vivo, gracias al paralelo desarrollo de las tecnologías de captación de imagen in vivo. Podemos, en fin, modificar el genoma del ratón a nuestro antojo y así generar a medida una herramienta genética que responda a cualquiera de las preguntas que el investigador se formula al enfrentarse con el misterio del genoma.

Así, por ejemplo, se han generado modelos "knockin" que emulan un proceso de desarrollo tumoral de manera muy cercana a como ocurre en el hombre: un sistema condicional permite inducir la expresión de un oncogén activado, sometido a regulación endógena, sólo en unas pocas células del organismo y en un momento concreto del desarrollo, además de forma simultánea se puede expresar un marcador de color que permite monitorizar las células en las que tiene lugar este evento. De esta manera, en ese modelo pueden estudiarse todos los estadios de la progresión tumoral, pero también incluso los eventos moleculares que tienen lugar desde el momento mismo de la activación oncogénica, an-

tes de que el tumor sea detectable macroscópicamente.

Durante años, los ratones "knockout" y "knockin" han sido una herramienta valiosísima en la investigación genética básica, aportado enorme cantidad de información acerca de la función génica o los fenómenos de redundancia y compensación entre miembros de una misma familia de genes, así como de la relación entre distintos genes en una ruta metabólica o en un proceso fisiológico. Hoy, gracias a los constantes avances de esta tecnología, se ha dado un paso más y somos capaces de desarrollar modelos de enfermedades que se aproximan en gran medida al proceso patológico que ocurre en humanos, convirtiéndose en una fuente de datos y también de muestras biológicas para poder analizar y conocer a todos los niveles la enfermedad en cualquiera de sus etapas. Además, otro aspecto de la importancia de estos modelos es que pueden ser usados para probar terapias en fase preclínica y, más aún, pueden servir para indicar qué genes son las dianas terapéuticas más adecuadas, así como para descubrir marcadores biológicos útiles para realizar el diagnóstico o el pronóstico de las enfermedades estudiadas. Por todo ello, la medicina y el mundo deben mirar a los ratones modificados genéticamente no como a una extravagancia de laboratorio, sino como a un bien valioso, como a un logro tecnológico que quizá no sea popular como un teléfono móvil o un ordenador, pero que resulta indispensable para abrir muchas puertas al conocimiento en el camino hacia la mejora de la salud y el bienestar de las personas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson, J.D. and Crick, F.H.C. (1953). A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171, 737.
2. Roberts, R.J. and Murray K. (1976). Restriction endonucleases. *CRC Crit. Rev. Biochem.* 4, 123.
3. Kleppe, K. et al. (1971). Studies on polynucleotides. XCVI. Repair replications of short synthetic DNA's as catalyzed by DNA polymerases. *J. Mol. Biol.* 56, 341.
4. Lehman, I.R. (1974). DNA ligase: Structure, mechanism, and function. *Science* 186, 790.
5. Lander, E.S. et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860.
6. Venter, J.C. et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science* 291, 1304.
7. Waterston, R.H. et al. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420, 520.
8. Church, D.M. et al. (2009). Lineage-Specific Biology Revealed by a Finished Genome Assembly of the Mouse. *PLoS Biol* 7, 5.
9. www.jax.org
10. Gordon, J.W. et al. (1980). Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 77, 7380.
11. Palmiter, R.D. et al. (1982). Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature* 300, 611.
12. Elder, G.A. et al. (2010). Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 77, 69.
13. García-Cao, I. et al. (2002) "Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *EMBO J.* 21, 6225.
14. Akagi K, et al. (1997). Cre-mediated somatic site-specific recombination in mice. *Nucleic Acids Res.* 25, 1766.
15. Evans, M.J. and Kaufman, M.H. (1981). Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292, 154.
16. Koller, B.H. et al. (1990). Normal development of mice deficient in beta 2M, MHC class I proteins, and CD8+ T cells. *Science* 248, 1227.
17. Thomas, K.R. and Capecchi, M.R. (1990). Targeted disruption of the murine int-1 protooncogene resulting in severe abnormalities in midbrain and cerebellar development. *Nature* 346, 847.
18. Buehr, M. et al. (2008). Capture of authentic embryonic stem cells from rat blastocysts. *Cell* 135, 1287.
19. Li, P. et al. (2008). Germline competent embryonic stem cells derived from rat blastocysts. *Cell* 135, 1299.
20. Tong, C. (2010). Production of p53 gene knockout rats by homologous recombination in embryonic stem cells. *Nature* 467, 211.
21. Guerra, M.C. et al. (2003). Tumor induction by an endogenous K-ras oncogene is highly dependent on cellular context. *Cancer Cell* 4, 111.

Nuevos medicamentos en España

Andrés Suárez

TETRAHIDROCANNABINOL/ CANNABIDIOL

Sativex es una combinación de dos extractos de *Cannabis sativa* L, (delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol) en una solución para administración como spray oral.

La indicación aprobada es el "tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento".

En los ensayos clínicos en pacientes con esclerosis múltiple con espasticidad moderada a pesar del tratamiento demostró una reducción de dicha espasticidad superior a la obtenida con placebo y las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron mareos, fatiga y náuseas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha catalogado este medicamento de diagnóstico hospitalario y se ha incluido un plan de farmacovigilancia específico como parte de la autorización de comercialización.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de estos pacientes y sólo debe mantenerse en aquel grupo de pacientes que responda en las primeras 4 semanas.

- Mecanismo de acción

Como parte del sistema endocannabinoide (SEC) humano, los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 se encuentran predominantemente en las terminaciones nerviosas, donde intervienen en la regulación retrógrada de la función sináptica. El THC actúa como agonista parcial en los receptores CB1 y CB2, imitando los efectos de los endocannabinoides, que pueden modular los efectos de los neurotransmisores (por ejemplo, reducir los efectos de neurotransmisores excitatorios como el glutamato).

En modelos animales de EM y espasticidad, los agonistas de los receptores CB han mostrado reducir la rigidez de las extremidades y mejorar la función motora. Los antagonistas CB evitan estos efectos y los ratones con CB1 inactivados muestran una espasticidad más grave. En el modelo de ratón con encefalomiелitis autoinmune experimental crónica recurrente (EAECR), Sativex produjo una reducción de la rigidez en las extremidades posteriores dosis-dependiente.

- Experiencia clínica

Sativex ha sido estudiado a dosis de hasta 48 pulverizaciones/día en ensayos clínicos controlados de hasta 19 semanas de duración en más de 1.500 pacientes con EM. En los estudios pivotaes para evaluar la eficacia y la seguridad de Sativex en la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM), la variable principal de eficacia fue la Numeric Rating Scale (NRS), una escala de clasificación numérica de 0 a 10 puntos, en la que los pacientes indicaron el nivel medio de sus síntomas relacionados con la espasticidad durante las últimas 24 horas, y en la que 0 corresponde a ausencia de espasticidad y 10, la peor espasticidad posible.

En un primer ensayo de fase III controlado con placebo durante un período de tratamiento de 6 semanas, la diferencia respecto a placebo alcanzó significación estadística, pero la diferencia entre tratamientos de 0,5 a 0,6 puntos en la escala NRS de 0 a 10 puntos presentó una relevancia clíni-

Dr. Andrés Suárez

Consejero técnico de
Comunicación. Agencia Española
de Medicamentos y Productos
Sanitarios.

**Coordinado por
Maite Tejerina**

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

ca cuestionable. En un análisis de respondedores, el 40% de los pacientes que recibieron Sativex y el 22% de los que recibieron placebo respondieron al tratamiento utilizando el criterio de reducción superior al 30% en la puntuación de la escala NRS. Se observó una tendencia a favor de Sativex en los criterios secundarios de eficacia, incluida la escala de Ashworth modificada, pero ninguno de ellos alcanzó significación estadística.

Un segundo estudio de fase III de 14 semanas de duración no logró mostrar un efecto terapéutico significativo aunque la mayoría de criterios de valoración mostraron una tendencia a favor de Sativex. La diferencia respecto al placebo fue de 0,2 puntos en la escala NRS.

Se postuló que en los análisis de cambios medios un efecto terapéutico clínicamente importante en algunos pacientes estaba siendo enmascarado parcialmente por los datos de los pacientes que no respondieron. En los análisis comparando las puntuaciones de la escala NRS con el cambio de la impresión global del paciente (IGP), se calculó que una respuesta del 19% en la escala NRS representaba una mejoría clínicamente relevante de la IGP y una respuesta del 28% representaba una "mejoría considerable" en la IGP. En los análisis combinados exploratorios post-hoc de los dos estudios anteriores, se halló que un período de prueba de 4 semanas con un umbral de respuesta en la escala NRS del 20% es un buen factor pronóstico de respuesta final, definida como una reducción del 30%.

Un tercer ensayo de fase III incorporó un período inicial de prueba formalizado de 4 semanas de tratamiento previo a la aleatorización. El objetivo del ensayo era evaluar el beneficio del tratamiento continuado para los pacientes que alcanzan una respuesta inicial al tratamiento. Un total de 572 pacientes con EM y espasticidad resistente recibieron Sativex con simple ciego durante cuatro semanas. Tras cuatro semanas de tratamiento activo, 241 cumplieron el criterio de inclusión de una reducción de al menos el 20% en la escala NRS para síntomas de espasticidad con un cambio medio desde el inicio del tratamiento de -3,0 puntos. A continuación, estos pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para seguir recibiendo la medicación activa o bien para cambiar a placebo durante la fase de doble ciego de 12 semanas, con un tratamiento total de 16 semanas.

Durante la fase de doble ciego, los pacientes que recibieron Sativex en general mantuvieron la mejoría de los síntomas alcanzada durante el período inicial de tratamiento de 4 semanas (el cambio medio respecto a la aleatorización en la escala NRS fue de -0,19), mientras que los pacientes que cambiaron a placebo empezaron a retroceder a los niveles previos al tratamiento (el cambio medio en la escala NRS fue de +0,64). La diferencia* entre los grupos de tratamiento fue de 0,84 (IC del 95%: -1,29, -0,40).

*Diferencia ajustada por centro, valor basal en la escala NRS y estado ambulatorio.

Entre los pacientes que presentaron una reducción del 20% respecto al inicio en la puntuación de la escala NRS a la semana 4 y continuaron en el ensayo para recibir el tratamiento aleatorizado, el 74% (con Sativex) y el 51% (con placebo) alcanzaron una reducción del 30% a la semana 16.

A continuación se muestran los resultados de las variables secundarias durante la fase aleatorizada de 12 semanas. La mayoría de las variables secundarias mostraron un patrón similar en la puntua-

Escala de Ashworth modificada	Sativex -0,1; Placebo +1,8	Diferencia ajustada -1,75 (IC del 95%: -3,80, 0,30)
Frecuencia de los espasmos (al día)	Sativex -0,05; Placebo +2,41	Diferencia ajustada -2,53 (IC del 95%: -4,27, -0,79)
Interrupción del sueño por espasticidad (escala NRS del 0 al 10)	Sativex -0,25; Placebo +0,59	Diferencia ajustada -0,88 (IC del 95%: -1,25, -0,51)
Recorrido de 10 m cronometrado (segundos)	Sativex -2,3; Placebo +2,0	Diferencia ajustada -3,34 (IC del 95%: -6,96, 0,26)
Índice de motricidad (brazo y pierna)	No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento	
Índice de Barthel de actividades básicas de la vida diaria	Razón de Probabilidades (OR) de mejoría: 2,04	

ción de la escala NRS; los pacientes que continuaron con Sativex mantuvieron la mejoría observada en el período inicial de tratamiento de 4 semanas, mientras que los pacientes que cambiaron a placebo empezaron a retroceder a los niveles previos al tratamiento:

La impresión global de cambio del paciente (OR = 1,71), la impresión global de cambio del cuidador (OR = 2,40) y la impresión global de cambio del médico (OR = 1,96) mostraron una elevada superioridad estadísticamente significativa de Sativex frente a placebo.

El beneficio del tratamiento continuado a largo plazo se demostró en un estudio de retirada aleatorizado, con grupos paralelos y controlado con placebo en pacientes tratados con Sativex a largo plazo. Se incluyó a 36 pacientes con una duración media de uso de Sativex antes del ensayo de 3,6 años. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para continuar el tratamiento con Sativex o cambiar a placebo durante 28 días. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico, definido como el tiempo desde el primer día de tratamiento aleatorizado hasta un aumento del 20% en la escala NRS o la retirada prematura del tratamiento aleatorizado. Un 44% de los pacientes que recibieron Sativex y un 94% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron fracaso terapéutico, y el índice de riesgo (Hazard Ratio, HR) fue de 0,335 (IC del 95%: 0,16, 0,69), que representó una reducción del riesgo del 65% con el tratamiento continuado.

En un estudio diseñado para identificar su potencial adictivo, una dosis de 4 pulverizaciones seguidas de Sativex no fue significativamente distinta de placebo. Dosis superiores de Sativex, de 8 a 16 pulverizaciones seguidas, mostraron un potencial adictivo comparable al de dosis equivalentes de dronabinol, un cannabinoide sintético.

La función cognitiva (memoria a corto plazo, tiempo de reacción en la elección y atención dividida) no se vio afectada por Sativex a las dosis probadas en este estudio. En un estudio del intervalo de QTc, una dosis de Sativex de 4 pulverizaciones en 20 minutos dos veces al día se toleró bien, pero una dosis considerablemente supraterapéutica de 18 pulverizaciones en 20 minutos dos veces al día dio lugar a una psicoactividad significativa y deterioro cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. 4.

OFATUMUMAB

OFATUMUMAB (Arzerra) es un anticuerpo monoclonal que se une a CD20, un marcador de la superficie celular de los linfocitos B, provocando la lisis celular por citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos

Ha sido aprobado con la indicación de tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron infecciones y reacciones a la infusión.

Fue designado medicamento huérfano en 2008. Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional" ya que se espera que se pueda obtener en el futuro más información sobre su eficacia y seguridad y concretamente datos de eficacia a largo plazo en la población doblemente refractaria (a fludarabina y alemtuzumab) y datos comparativos en la población refractaria a fludarabina con linfadenopatía masiva (no aptos para el tratamiento con alemtuzumab). La nueva información que vaya apareciendo sobre el medicamento se revisará anualmente bajo coordinación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y se actualizará la ficha técnica cuando sea necesario.

El medicamento debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer y utilizarse en un centro que disponga de instalaciones para la monitorización cardiaca y reanimación cardio-respiratoria.

- Mecanismo de acción

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) que se une específicamente a un epítopo bien diferenciado que abarca los bucles extracelulares grande y pequeño de la molécula CD20.

La molécula CD20 es una fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta linfocito B maduro y en tumores de células B. Los tumores de células B incluyen LLC (generalmente asociados con niveles más bajos de expresión de CD20) y linfomas no Hodgkin (donde > 90% de los tumores presentan niveles elevados de expresión de CD20). La molécula CD20 no se desprende de la superficie celular y no se interioriza tras la unión del anticuerpo.

La unión de ofatumumab al epitopo proximal de la membrana de la molécula CD20 induce el reclutamiento y la activación de la vía del complemento en la superficie celular, que origina citotoxicidad dependiente del complemento y consiguiente lisis de las células tumorales. Se ha demostrado que ofatumumab induce de manera importante la lisis de las células con elevados niveles de expresión de las moléculas de defensa del complemento. También se ha demostrado que ofatumumab induce la lisis celular de células con alto y bajo grado de expresión de CD20 y en células resistentes a rituximab. Además, la unión de ofatumumab permite el reclutamiento de las células natural killer, que permiten la inducción de la muerte celular a través de la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente.

- Efectos farmacodinámicos

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron tras la primera perfusión de ofatumumab en pacientes con neoplasias hematológicas. En pacientes con LLC refractaria, la mediana del descenso en el recuento de células B fue de un 23% después de la primera perfusión y de un 92% después de la octava perfusión.

En la mayoría de los pacientes el recuento de células B periféricas se mantuvo bajo durante el resto del tratamiento, luego se recuperó gradualmente (la mediana del descenso en el recuento de células B fue un 68% inferior del valor basal 3 meses después de finalizar el tratamiento con ofatumumab).

- Immunogenicidad

Existe potencialmente inmunogenicidad con proteínas terapéuticas como ofatumumab; sin embargo, la formación de anticuerpos anti-ofatumumab puede disminuir debido a que ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano que reduce el número de células B en pacientes que ya están inmunocomprometidos por LLC.

En el ensayo clínico pivotal (Hx-CD20-406), las muestras de suero de 154 pacientes con LLC tratados con ofatumumab fueron analizadas para detectar anticuerpos anti-ofatumumab. Todas las muestras analizadas en los 46 pacientes que recibieron al menos 8 perfusiones y que tuvieron concentraciones séricas de ofatumumab que habían disminuido lo suficiente como para permitir detección de anticuerpos anti-ofatumumab (33 de ellos recibieron las 12 perfusiones), fueron negativas para anticuerpos anti-ofatumumab.

- Ensayos clínicos

La eficacia clínica de ofatumumab se ha demostrado en un análisis intermedio planificado del estudio en curso Hx-CD20-406 (un solo brazo, abierto, multicéntrico), y el estudio de apoyo completado, Hx-CD20-402 (abierto, escalado de dosis, multicéntrico).

Hx-CD20-406

Arzerra fue administrado como monoterapia a 154 pacientes con LLC. La mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo: de 41 a 86 años), y la mayoría fueron hombres (72%) y blancos (97%). Los pacientes habían recibido una media de 5 tratamientos previos, incluyendo rituximab (57%). De estos 154 pacientes, 59 pacientes fueron refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab (definido como la incapacidad de alcanzar al menos una respuesta parcial con el tratamiento con fludarabina o alemtuzumab, o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis de fludarabina o alemtuzumab). Los datos citogenéticos basales (FISH) estuvieron disponibles para los 151 pacientes. Se detectaron aberraciones cromosómicas en 118 pacientes; hubo 33 pacientes con delección de 17p, 50 pacientes con delección de 11q, 16 pacientes con trisomía 12q, 30 pacientes con un cariotipo normal y 19 pacientes con delección de 13q como única aberración.

La tasa de respuesta global fue del 58% en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (ver en la Tabla 1 un resumen de los datos de eficacia del estudio). Los pacientes que recibieron tratamiento previo con rituximab, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos, respondieron al tratamiento con ofatumumab en una tasa similar a aquellos que no recibieron tratamiento previo con rituximab.

Tabla 1. Resumen de la respuesta a Arzerra en Pacientes con LLC

Variable (Primaria) ¹	Pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab n = 59
Tasa de respuesta global	
• Respondedores, n (%)	34 (58)
• 99% IC (%)	40; 74
Tasa de respuesta en pacientes con tratamiento previo con rituximab	
• Respondedores, n(%)	19/35 (54)
• 95% IC (%)	37; 71
Tasa de respuesta en pacientes con anomalías cromosómicas	
• Delección de 17p	
• Respondedores, n(%)	7/17 (41)
• 95% IC (%)	18; 67
• Delección de 11q	
• Respondedores, n(%)	15/24 (63)
• 95% IC (%)	41; 81
Mediana de supervivencia global	
• Meses	13,7
• 95% IC	9,4; non-estimable
Supervivencia libre de progresión	
• Meses	5,7
• 95% IC	4,5; 8,0
Mediana de duración de la respuesta	
• Meses	7,1
• 95% IC	3,7; 7,6
Mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento de LLC	
• Meses	9,0
• 95% IC	7,3; 10,7

¹ La respuesta global fue evaluada por un Comité de Respuesta Independiente utilizando las guías para LLC de 1996 del National Cancer Institute Working Group (NCIWG).

También se demostraron mejoras en los componentes de los criterios de respuesta del NCIWG. Estos incluyeron mejoras asociadas con síntomas constitucionales, linfadenopatía, organomegalia, o citopenias (ver Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de mejora clínica con una duración mínima de 2 meses en sujetos con anomalías en situación basal

Variable de eficacia o parámetro hematológico ^a	Sujetos con beneficios/sujetos con anomalías en situación basal (%)
	Pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab
Recuento de linfocitos	
• Disminución ≥50%	31/42 (74)
• Normalización (≤4x10 ⁹ /l)	20/42 (48)
Resolución completa de los síntomas constitucionales ^b	15/31 (48)
Linfadenopatía ^c	
• Mejoría ≥50%	34/55 (62)
• Resolución completa	9/55 (16)
Esplenomegalia	
• Mejoría ≥50%	16/30 (53)
• Resolución completa	14/30 (47)
Hepatomegalia	
• Mejoría ≥50%	11/18 (61)
• Resolución completa	9/18 (50)
Hemoglobina <11 g/dl en situación basal hasta >11 g/dl post basal	8/26 (31)
Recuento de plaquetas <100x10 ⁹ /l en situación basal hasta incremento >50% o >100x10 ⁹ /l post basal	12/29 (41)
Neutrófilos <1x10 ⁹ /l en situación basal hasta ≥1,5x10 ⁹ /l	1/19 (5)

^a Excluye las visitas de sujetos desde la fecha de la primera transfusión, tratamiento con eritropoyetina, o tratamiento con factores de crecimiento. Para los sujetos con ausencia de datos en situación basal, la última exploración/ no programada de datos se tomará como situación basal.

^b Resolución completa de los síntomas constitucionales (fiebre, sudores nocturnos, fatiga, pérdida de peso) definido como la presencia de cualquier síntoma en situación basal, seguido de ausencia de síntomas.

^c Linfadenopatía medida por la suma de los productos de los diámetros mayores (SPD) evaluados mediante exploración física.

Arzerra fue también administrado a un grupo de pacientes (n=79) con linfadenopatía voluminosa (definida como al menos un nódulo linfático > 5 cm) que eran además refractarios a fludarabina. La tasa de respuesta global en este grupo fue del 47% (99% IC: 32%, 62%). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,9 meses (95% IC: 4,9; 6,4) y la mediana de supervivencia global fue de 15,4 meses (95% IC: 10,2; 20,2). La tasa de respuesta en pacientes tratados previamente con rituximab fue del 44% (95% IC: 29; 60). Estos pacientes también experimentaron una mejoría clínica comparable, en términos de variables de eficacia y parámetros hematológicos detallados anteriormente, con los pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

Adicionalmente, un grupo de pacientes (n=16) que eran intolerantes/inelegibles al tratamiento con fludarabina y/o intolerantes al tratamiento con alemtuzumab, fueron tratados con Arzerra. La tasa de respuesta global en este grupo fue del 56% (99% IC: 24%, 85%).

Hx-CD20-402

Se realizó un estudio de escalado de dosis en 33 pacientes con LLC en recaída o refractaria. La mediana de la edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo: de 27 a 82 años), la mayoría fueron hombres (58%) y todos eran blancos. El tratamiento con ofatumumab (cuando se administran 4 perfusiones semanales), obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 50% en el grupo de dosis más alta (1^a dosis: 500 mg; 2^a, 3^a y 4^a dosis: 2.000 mg) e incluyó 12 remisiones parciales y una remisión parcial nodular. Para el grupo de dosis más alta, la mediana de tiempo a progresión fue de 15,6 semanas (95% IC: 15-22,6 semanas) en el análisis completo de la población, y de 23 semanas (IC: 20-31,4 semanas) en los respondedores. La duración de la respuesta fue de 16 semanas (IC: 13,3 – 19,0 semanas) y el tiempo hasta el próximo tratamiento para LLC fue de 52,4 semanas (IC: 36,9 – no estimable).

Población pediátrica

Arzerra no está recomendado para el uso en niños menores de 18 años debido a datos insuficientes en la seguridad y/o eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

PAZOPANIB

El hidrocloreto de pazopanib (Votrient), es un agente antineoplásico inhibidor de la proteína quinasa que inhibe múltiples receptores implicados en angiogénesis, crecimiento de tumores y progresión metastásica del cáncer.

Indicado en el tratamiento de primera línea del carcinoma avanzado de células renales y para pacientes que han recibido tratamiento previo con citoquinas para la enfermedad avanzada. El tratamiento sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron diarrea, cambio del color del pelo, hipertensión, náuseas, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, aumento tanto de la alanina aminotransferasa como de la aspartato transferasa y dolor abdominal.

Votrient se designó como medicamento huérfano el 29 de junio del 2006. Se autorizó su comercialización de forma condicionada ya que se espera tener más datos clínicos de pazopanib en comparación con sunitinib en el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales. La nueva información que vaya apareciendo sobre el medicamento se revisará anualmente bajo coordinación de la EMA y se actualizará la ficha técnica cuando sea necesario.

• Mecanismo de acción

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin quinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los recepto-

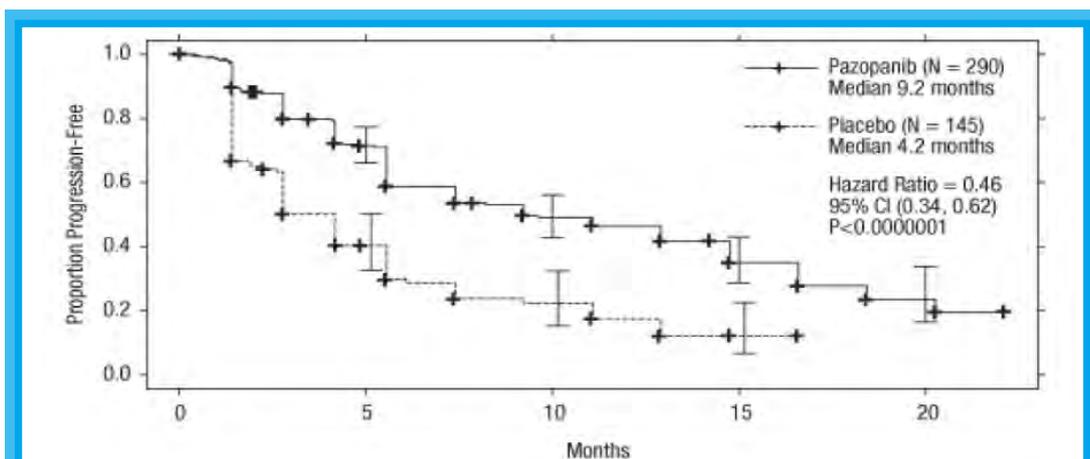


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población global (Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y poblaciones pretratadas con citoquinas).

res del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y - β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI50, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- β en las células.

In vivo, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

- Ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad y la eficacia de pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N=435) con CCR avanzado y/o metastático fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) siendo la variable secundaria principal la supervivencia global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Del total de 435 pacientes en este ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que recibieron un tratamiento previo con IL-2 o INF α . El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39 %) o intermedios (54 %).

Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enferme-

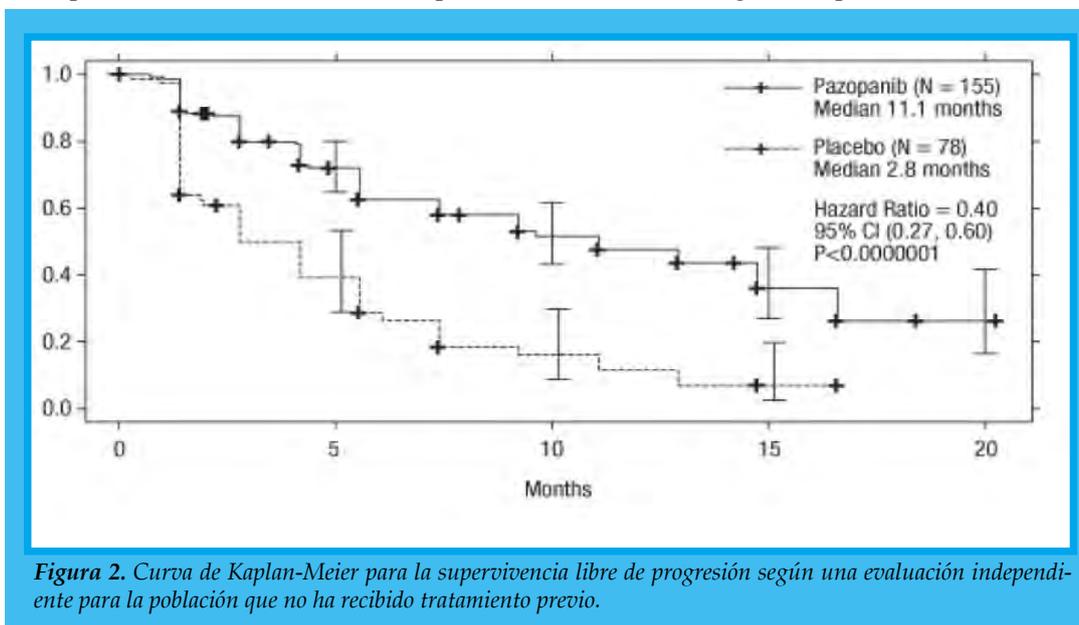


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población que no ha recibido tratamiento previo.

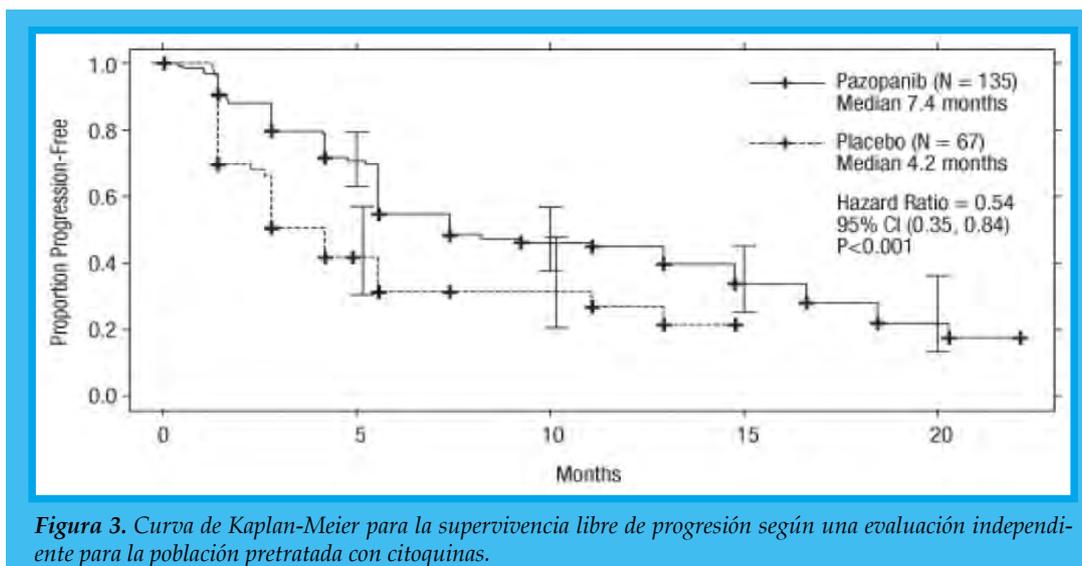


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citoquinas.

dad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74 %), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53 % y 47 % en el brazo de pazopanib; 54 % y 46% en el brazo de placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón.

Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente).

El análisis primario de la variable principal SLP está basada en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio (pacientes que no han recibido tratamiento previo y pretratados con citoquinas).

Tabla 3: Resultados de eficacia global por una evaluación independiente

Variabes/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (95% IC)	Valor de P (one-sided)
SLP				
ITT global*	N = 290	N = 145		
Mediana (meses)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Tasa de respuesta	N = 290	N = 145		
% (95% IC)	30 (25,1;35,6)	3 (0,5; 6,4)	-	<0,001

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente.

En el momento del análisis de la variable primaria, los datos de supervivencia global no estaban lo suficientemente desarrollados.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D.

En un ensayo Fase 2 de 225 pacientes con carcinoma de células renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.

Población pediátrica

Pazopanib no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Suspensión de comercialización de rosiglitazona

(Avandia®), Avaglim®, Avandamet®)

(Nota informativa de la AEMPS 2010/12, de 23 de septiembre de 2010)

La re-evaluación de la relación beneficio-riesgo realizada en Europa, ha concluido que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de los medicamentos que contienen rosiglitazona superan sus posibles beneficios

La rosiglitazona es una tiazolidindiona indicada en el tratamiento de segunda línea de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados con los tratamientos de primera línea o intolerantes a los mismos. Se encuentra disponible como monofármaco (Avandia®) y asociado a metformina (Avandamet®) o a glimepirida (Avaglim®).

Desde su autorización en Europa en el año 2000, era conocido que rosiglitazona se asocia a retención hídrica y que incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca. Por ello, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha ido evaluando los resultados de nuevos estudios sobre sus efectos cardiovasculares y en base a ellos se han ido modificando las condiciones de autorización de los medicamentos que contienen rosiglitazona. En particular, se introdujeron en este tiempo nuevas advertencias y contraindicaciones en pacientes con enfermedades cardiacas de base (antecedentes de insuficiencia cardiaca, de cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha ido comunicando puntualmente todos estos cambios a los profesionales sanitarios (ver notas informativas 2007/08; 2008/02 y 2010/08).

Tal como se anunció en la nota informativa emitida el 22 de julio pasado por la AEMPS (NI 2010/08), el CHMP ha procedido a una nueva evaluación de todos los datos disponibles sobre su riesgo cardiovascular.

Esta re-evaluación, que ha finalizado hoy, 23 de septiembre de 2010, estuvo motivada

por la publicación de nuevos estudios en los que gana consistencia el hallazgo de un ligero incremento de riesgo cardiovascular en pacientes que reciben rosiglitazona. Entre estos estudios, cabe destacar el meta-análisis realizado por Nissen y col¹, que evalúa los resultados de 56 estudios, encontrando un incremento del riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con rosiglitazona (OR 1,28; IC95% 1.02-1.63), sin que aumente la mortalidad cardiovascular (OR 1,03; IC95% 0,78-1,36). Estos datos se añaden a otros ya disponibles sobre la seguridad cardiovascular de rosiglitazona.

Los datos disponibles actualmente para pioglitazona, la otra tiazolidindiona comercializada, aunque son más limitados, no sugieren este incremento de riesgo de infarto de miocardio. En un metanálisis de ensayos clínicos en el que se incluyeron 29 estudios con pioglitazona no se observó incremento de riesgo de infarto de miocardio. Por otra parte, en ese mismo metanálisis, se observó que los resultados relativos a insuficiencia cardiaca mostraron un aumento de riesgo significativo.

Considerando que el tratamiento de la diabetes tiene como objetivo a medio y largo plazo la prevención de la morbi-mortalidad de origen cardiovascular, la consistencia de los resultados publicados a lo largo de estos últimos años, y la falta de datos que muestren que los beneficios de la administración de rosiglitazona pudiera contrarrestar el riesgo cardiovascular referido anteriormente, no se justifica mantener los medicamentos que contienen rosiglitazona en el mercado mientras no se identifique algún subgrupo de pacientes en el que el posible beneficio supere a los riesgos potenciales.

En consecuencia, se ha decidido suspender la comercialización de dichos medicamentos (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®), que dejarán de estar disponibles en unos dos meses

En consecuencia, teniendo en cuenta los datos relativos a los posibles beneficios a largo plazo y los potenciales riesgos de tipo cardiovascular, procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales y metanálisis de ensayos clínicos, la conclusión de esta revisión ha sido que, el balance beneficio-riesgo de rosiglitazona en sus indicaciones autorizadas es desfavorable, por lo que el CHMP ha recomendado la suspensión de comercialización.

Se estima que en la actualidad entre 60.000 y 80.000 pacientes están en tratamiento con alguno de estos tres medicamentos. Esto supone una pequeña proporción dentro de total de pacientes que utilizan antidiabéticos orales en España.

La suspensión de la autorización de comercialización de estos medicamentos está pendiente de la publicación de la correspondiente decisión de la Comisión Europea que es quién finalmente ejecuta dicha suspensión. Este periodo hasta la suspensión definitiva se estima aproximadamente en dos meses. Durante este tiempo los medicamentos con rosiglitazona estarán en las farmacias y los pacientes deberán acudir a su médico habitual para elegir la mejor alternativa de tratamiento.

Por tanto, la AEMPS comunica a los profesionales sanitarios:

- Los medicamentos que contienen rosiglitazona (sola o en combinación con metformina o glimepirida) dejarán de estar disponibles en las farmacias en unos dos meses. La AEMPS informará de la fecha exacta a este respecto.

- Durante este periodo, no se deberá comenzar ningún tratamiento con rosiglitazona y se procederá a revisar el tratamiento de los pacientes que están actualmente recibiendo medicamentos que contienen dicho principio activo (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®).

- Es muy importante que los pacientes no interrumpan el tratamiento con rosiglitazona sin el correspondiente asesoramiento médico.

Puede consultarse la nota de prensa y el documento de preguntas y respuestas de la EMA en su página web (www.emea.europa.eu).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nissen SE et al. Rosiglitazone revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med doi:10.1001/archinternmed.2010.207

Retirada de todos los lotes de Octagamocta® por un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos

(Nota informativa de la AEMPS 2010/13, de 24 de septiembre de 2010)

La AEMPS ha ordenado la retirada de la totalidad de los lotes de Octagamocta (inmunoglobulina humana) 5% y 10%, por lo que ha dejado de estar disponible para su uso

La retirada se produce por el incremento en las notificaciones de eventos tromboembólicos (isquemia cerebral y miocárdica, así como trombosis venosa y arterial) detectado en Europa durante el segundo y tercer trimestres de 2010

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha ordenado la retirada de todos los lotes de Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml solución para perfusión, del laboratorio Octapharma, S.A., de los puntos de distribución o dispensación donde se encuentren¹. Esta medida es continuación de la retirada del mercado de algunos lotes adoptada por la AEMPS el pasado 24 de agosto² y de la inmovilización de la totalidad de las unidades distribuidas de todos los lotes de Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml en las instalaciones del titular de la autorización de comercialización y en los puntos de dispensación y distribución adoptada el pasado 20 de septiembre³.

Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml solución para perfusión, son medicamentos de uso hospitalario que contienen como principio activo inmunoglobulinas humanas para su administración intravenosa y está indicado como terapia de sustitución en diferentes síndromes de inmunodeficiencia, en varias enfermedades autoinmunes por su efecto inmunomodulador y en el trasplante alogénico de médula ósea⁴.

Esta decisión se ha tomado por un incremento, especialmente durante el segundo y tercer trimestre de 2010, de los casos de eventos tromboembólicos (isquemia cerebral y miocárdica, así como trombosis venosa y arterial) detectados en diferentes países de Europa con la administración de Octagamocta 50 mg/ml. Aunque el uso de inmunoglobulinas se asocia a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, como queda recogido en las correspondientes fichas técnicas de los medicamentos con inmunoglobulinas, y la propia enfermedad y situación basal de los pacientes puede incrementar el riesgo de tales eventos, la tasa

de notificación se ha incrementado significativamente en varios países de Europa.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) no ha detectado un incremento significativo de casos notificados a lo largo de 2010. En concreto, se han recibido dos casos de eventos tromboembólicos a lo largo del tercer trimestre de 2010. En ambos casos los pacientes presentaban otros factores de riesgo para la aparición de eventos tromboembólicos ya contemplados en la ficha técnica del medicamento. Sin embargo, el consumo de Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml es bajo, representando sólo en torno al 10% del consumo global de inmunoglobulinas en España.

Las causas por las que las inmunoglobulinas pueden incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos son diversas, entre ellas la hiperviscosidad plasmática, el incremento de la agregación plaquetaria o la activación de ciertos factores procoagulantes.

La compañía Octapharma está evaluando en estos momentos si existe algún problema de calidad asociado al medicamento que pueda explicar este incremento de eventos tromboembólicos en los pacientes tratados con Octagamocta 50 mg/ml. Por su parte, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), comité científico constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha iniciado una investigación tanto de Octagamocta 50 mg/ml como de Octagamocta 100 mg/ml y ha recomendado en su reunión de septiembre de 2010 la suspensión y retirada de ambas⁵. Otros países de la Unión Europea han iniciado acciones cautelares iguales o

parecidas a la adoptada por la AEMPS ya hace un mes.

Como consecuencia de ello, Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml no deben ser utilizados hasta que se identifiquen y se corrijan las causas de este incremento inesperado de eventos tromboembólicos, así como si afectan a la totalidad de los lotes producidos o sólo a parte de ellos.

No se prevé que esta medida cautelar origine una situación de desabastecimien-

to dado que las necesidades de tratamiento con inmunoglobulinas pueden cubrirse con otras alternativas disponibles en el mercado con el mismo principio activo. Las alternativas disponibles junto con sus fichas técnicas pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

La AEMPS seguirá proporcionando toda la información disponible conforme se vaya produciendo.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/2010/calidad_26-10_ampliacion2.htm
2. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/2010/calidad_26-10.htm
3. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/2010/calidad_26-10_ampliacion.htm
4. ver ficha técnica en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66404&formato=pdf&formulario=FICHAS>
5. Nota de prensa de la EMA: <http://www.ema.europa.eu>

Altellus® (adrenalina autoinyectable): retirada de existencias tras errores de administración

(Nota informativa de la AEMPS 2010/14, de 22 de octubre de 2010)

Altellus no estará disponible en las farmacias en los próximos días

Altellus® es una jeringa precargada de adrenalina en forma de autoinyector, indicado en el tratamiento de emergencia de un shock anafiláctico o reacciones alérgicas graves. Se encuentra disponible en dos presentaciones, una para niños y otra para adultos. La dosis que se inyecta de forma automática es de 0,15 mg o 0,3 mg de adrenalina respectivamente.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido información sobre casos de errores

en la administración de este medicamento en Europa que han tenido consecuencias graves para el paciente debido a la falta de eficacia del medicamento por no administrarse correctamente. Al analizar estos errores se detecta que el dibujo de la etiqueta del autoinyector puede inducir a confusión, por lo que se ha procedido a retirar el medicamento del mercado hasta que el laboratorio farmacéutico mejore la comprensión de la etiqueta actual. Es previsible que esto ocurra en el plazo de unas semanas.

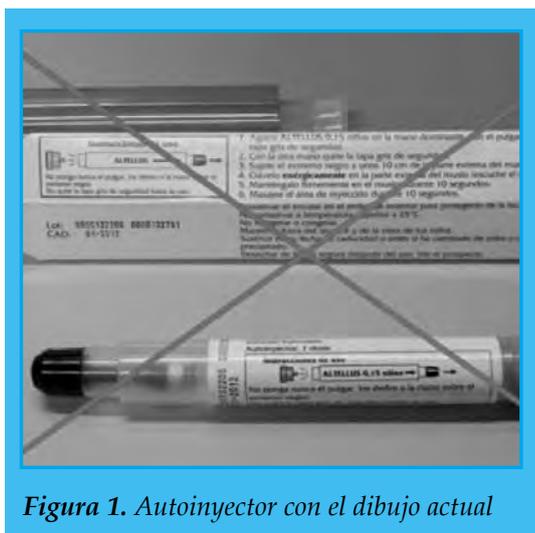


Figura 1. Autoinyector con el dibujo actual



Figura 2. Modelo de autoinyector con el dibujo adecuado

Si usted dispone de este medicamento en casa para su uso en situaciones de urgencia, lea atentamente esta nota

Este medicamento posee un sofisticado sistema de autoinyección de tal forma que al poner en contacto con la piel u otra superficie el extremo negro donde se encuentra la aguja (no visible), esta se dispara. Por tanto, es importante que el paciente no manipule el tapón gris de seguridad del dispositivo hasta que identifique el extremo negro donde se encuentra la aguja, ya que la flecha de la etiqueta puede inducir a confusión.

Se incluyen en esta nota informativa la imagen del autoinyector con el dibujo actual (figura 1) y del autoinyector con el dibujo adecuado (figura 2).

Se estima que las nuevas unidades de Altellus® correctamente etiquetadas estarán disponibles en las próximas semanas.

Mientras tanto, la AEMPS considera necesario hacer las siguientes indicaciones a los profesionales sanitarios

- En caso de identificar a pacientes que dispongan de envases de Altellus® para usar en situaciones de emergencia, informarles sobre la correcta administración del medicamento, que se encuentra claramente especificada en el prospecto (disponible en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS).

- Desde las oficinas de farmacia no se deberán dispensar nuevas unidades del medicamento hasta que se disponga de las mismas con el etiquetado correcto. La devolución al laboratorio de las existencias

disponibles se realizará por los canales habituales.

Las personas alérgicas que tengan este medicamento para su uso en situaciones de emergencia, es importante que tengan en cuenta las siguientes instrucciones:

- Antes de utilizar el medicamento, leer detenidamente el prospecto para evitar errores en su administración. Las normas para la correcta administración del medicamento se encuentran claramente especificadas en el apartado "Como usar Altellus: instrucciones de uso" del prospecto.

- En caso de duda sobre el uso correcto del medicamento, consulte con un profesional sanitario.

- Es especialmente importante que usted esté familiarizado con el uso de este medicamento, especialmente sobre:

- o La localización de la aguja en el autoinyector (extremo de color negro).

- o No presionar o poner la mano o los dedos en el extremo negro, donde se localiza la aguja del autoinyector.

- o Extraer el tapón de seguridad (extremo de color gris), solo inmediatamente antes de proceder a la inyección

Finalmente se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

Ablación de la fibrilación ventricular idiopática. Cuando la farmacología no es suficiente.

Luz Divina Muñoz Jiménez, Cristóbal A. Urbano Carrillo.

El principal mecanismo de muerte súbita cardíaca es la fibrilación ventricular, y su causa más frecuente la cardiopatía isquémica, siendo las miocardiopatías y canalopatías más infrecuentes. En el tratamiento de la FVI, los fármacos son inefectivos y hasta hace poco tiempo el manejo de los supervivientes se limitaba al implante de un desfibrilador automático implantable (DAI), contraindicado cuando la presentación es como tormenta eléctrica.

Luz Divina Muñoz Jiménez, Cristóbal A. Urbano Carrillo.
Servicio de
Cardiología. Hospital
Regional Universitario
Carlos Haya (Málaga).

CASO CLÍNICO:

Mujer de 53 años de edad, sin factores de riesgo coronarios ni antecedentes familiares de cardiopatía, asintomática hasta el día de su ingreso que presentó un episodio sincopal de perfil cardiogénico. En la monitorización se objetivó una taquicardia ventricular polimórfica con cese espontáneo.

dios repetidos de fibrilación ventricular (FV) que fueron revertidos eléctricamente en unas 20 ocasiones en 98 horas.

El ECG basal era normal, sin datos sugestivos de isquemia miocárdica, con un intervalo QTc normal. Se descartaron alteraciones metabólicas, consumo de tóxicos, cardiopatía estructural mediante ecocardiografía y cardio-RNM, así como enfermedad coronaria mediante coronariografía.

Se realizó un primer estudio electrofisiológico (EEF) urgente, por persistir recurrencias frecuentes de FV sin respuesta a amiodarona i.v, en el que tras introducir catéteres en His y ápex de ventrículo derecho (VD) no aparecieron extra sístoles en condiciones basales, ni tras infusión isoprenalina, adrenalina y estimulación programada.

A las cuatro horas de finalizar el EEF, reaparecen las CVP inductoras de FV que precisa múltiples desfibrilaciones no prevenidas por infusión de isoprenalina, ni amiodarona, por lo que a la mañana siguiente se repite el EEF. De nuevo tras introducir catéteres en VD no aparecen extrasístoles hasta pasadas 3 horas. Se realizó reconstrucción anatómica de VD mediante sistema CARTO. A lo largo del septo-apical a septo-medio se registraba potencial de purkinje en relación con la inserción distal de la rama derecha, que cuando

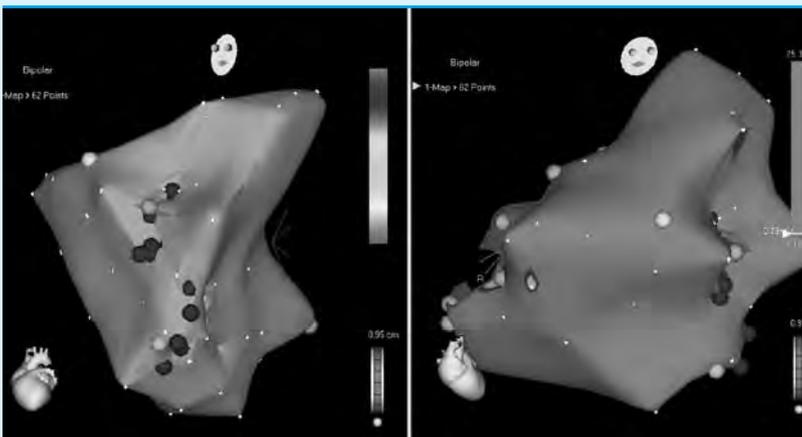


Figura 1. Reconstrucción electroanatómica del ventrículo derecho realizado mediante sistema CARTO en el que no se aprecian zonas de escara o bajo voltaje. Los puntos de aplicación de radiofrecuencia se representan en rojo.

Coordinado por José Antonio González Correa
Dpto. Farmacología y
Pediatria, Facultad de
Medicina, Universidad de
Málaga

Presentó posteriormente extrasistolia ventricular (CPV) monomórfica frecuente, con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI), eje superior-izquierdo e intervalo de acoplamiento fijo que desencadenaban episo-

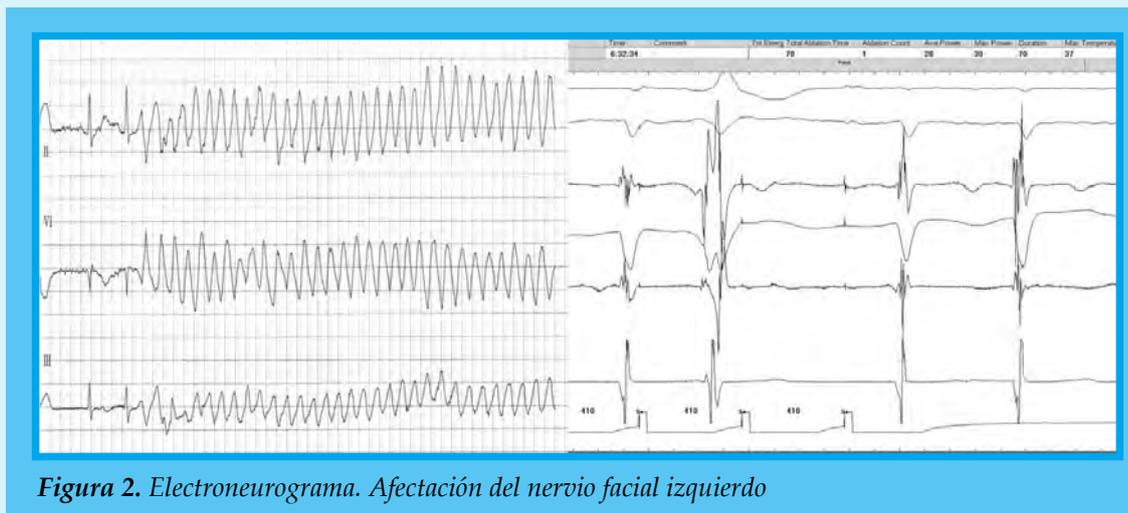


Figura 2. Electroneurograma. Afectación del nervio facial izquierdo

aparece el extrasístole de acoplamiento precoz inductor de FV autolimitada en una ocasión, precede el QRS en 45 ms. Las aplicaciones de radiofrecuencia con catéter de punta irrigada en esta zona septal suprimieron los extrasístoles y los episodios de FV. A los 7 días se realizó implante DAI monocameral, sin registrarse arritmias en la monitorización electrocardiográfica ni eventos en el dispositivo tras tres meses de seguimiento. Remitida muestra para estudio genético, de detectó mutación frame Shift en la subunidad alfa del canal de sodio SCN5A.

DISCUSIÓN:

El principal mecanismo de muerte súbita cardíaca es la FV, y su causa más frecuente la cardiopatía isquémica, siendo las miocardiopatías y canalopatías más infrecuentes. Son excepcionales los casos de fibrilación ventricular idiopática, entendida como aquella que ocurre en ausencia de enfermedad cardíaca estructural, cardiotoxicidad, anomalías electrolíticas o condición hereditaria predisponente¹⁻². Es más frecuente en varones jóvenes y aparece con mayor frecuencia a media noche y a media mañana, habitualmente sin pródromos.

Si bien la extrasistolia ventricular idiopática en ausencia de cardiopatía se considera una arritmia benigna sin significado pronóstico adverso, se han descrito, en los últimos años casos, donde CPV aislados o repetitivos procedentes del sistema de Purkinje distal subendocárdico o del tracto de salida de VD actuaban como iniciadores de episodios de FV en pacientes sin cardiopatía, y también en otros

con cardiopatías estructurales y eléctricas (Síndrome de Brugada y QT largo)³.

Estos extrasístoles suelen ser de la misma morfología e idéntico intervalo de acoplamiento y proceden tanto del sistema de Purkinje derecho como izquierdo. El intervalo de acoplamiento es diferente entre los originados en Tracto salida VD en comparación con los originados en el sistema de Purkinje, siendo más corto en este último⁴.

En el tratamiento de la FVI, los fármacos son inefectivos y hasta hace poco tiempo el manejo de los supervivientes se limitaba al implante de un DAI⁵, contraindicado cuando la presentación es como tormenta eléctrica.

Fueron Haissaguerre et al quienes describieron por primera vez la ablación con radiofrecuencia de los CPV que disparaban la FV en 27 pacientes, con una tasa de éxito clínico del 89% durante un seguimiento de 24 ± 28 meses⁶⁻⁷.

Una limitación de esta técnica es que no se pueda reproducir la EV para realizar la ablación, incluso cuando se indica por tormenta eléctrica, como sucedió en el primer estudio en nuestra paciente probablemente en relación con una supresión mecánica del extrasístole inducido por el catéter de ápex de VD.

Resultados actuales sugieren que la mutación en el canal de sodio SCN5A, sea uno de los genes responsables para los pacientes con FVI que no demuestran las manifestaciones típicas de ECG del Síndrome de Brugada y se especula que sea la causa que determina que un corazón estructuralmente normal presente gran inestabilidad eléctrica⁸⁻⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcus FI. Idiopathic ventricular Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1075-1083.
2. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
3. Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet*. 2002;359:677-8.
4. Noda T, Shimuzu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating by the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1288-94.
5. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the aACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1-e62.
6. Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002;106:962-7.
7. Kohsaka S, Razavi M, Massumi A. Idiopathic ventricular fibrillation successfully terminated by radio frequency ablation of the distal Purkinje fibers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:701-704.
8. Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of Genetic screening in Inherited Cardiac Channelopathies: How to Prioritize Access to Genetic Testing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 6-15.
9. Priori SG, Napolitano C, Grillo M. Concealed arrhythmogenic syndromes: the hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? *Cardiovasc Res* 2001; 50: 218-223.



Se escucha con frecuencia que el paciente X padece un desorden del movimiento. ¿Por qué no se dice trastorno del movimiento? La pereza lingüística nos mueve a traducir del inglés: “movement disorder”. Ordenemos nuestro desordenado vocabulario.

Estudio DURATION-2: comparación de la eficacia y seguridad de 3 antidiabéticos asociados a la metformina

Bergental RM, Wysham C, Macconell L , et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 431-9

La diabetes tipo 2 es una enfermedad muy prevalente en nuestro entorno y constituye uno de los principales factores de riesgos cardiovascular. La mayoría de las guías internacionales de manejo de la diabetes tipo 2 recomiendan el tratamiento inicial de los pacientes con metformina, si no está contraindicada, y añadir otros fármacos antidiabéticos como sulfonilureas o glitazonas si es necesario para conseguir un mejor control de la glucemia. No obstante, los dos problemas importantes que siguen preocupando a los pacientes son el riesgo de hipoglucemia inducida por los fármacos y la ganancia de peso. Además, los pacientes con diabetes tipo 2 suelen presentar otros factores de riesgo cardiovascular asociados y se ha calculado que solo 1 de cada 8 consiguen simultáneamente el control de la hemoglobina glicosilada, de la hipertensión y de la hipercolesterolemia.

Actualmente, la elección del mejor tratamiento para asociar a la metformina resulta complicada porque hay muy pocos estudios comparativos entre los diferentes fármacos

Por estos motivos, se han desarrollado nuevos medicamentos antidiabéticos que no solamente mejoran el control glucémico, sino que además actúan sobre algunas de las alteraciones metabólicas que presentan los pacientes con diabetes tipo 2, como obesidad, hipertensión o dislipemia. Entre estos fármacos tenemos los agonistas de los receptores de GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), la enzima que degrada las incretinas, incluidos el GLP-1 y el polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células pancreáticas. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células pancreáticas.

Actualmente, la elección del mejor tratamiento para asociar a la metformina resulta complicada porque hay muy pocos estudios comparativos entre los diferentes fármacos, especialmente con los fármacos más nuevos. Por este motivo se diseñó el estudio DURATION-2 para comparar la eficacia y la seguridad de tres tratamientos con diferente mecanismo de acción que podemos utilizar en los pacientes que no se controlan suficientemente con metformina: la exenatida, un agonista de los receptores de GLP-1, la sitagliptina, un inhibidor de la DPP-4, y la pioglitazona, un agonista de receptores nucleares específicos PPAR-gamma (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma) que produce un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, realizado en Estados Unidos, India y México. Se incluyeron 491 pacientes que estaban recibiendo

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 fue el cambio en la hemoglobina glicosilada a las 26 semanas con respecto a la basal. La exenatida fue significativamente más eficaz que los otros fármacos

una dosis de metformina estable durante al menos 2 meses y que presentaban una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7.1-11.0% y un índice de masa corporal de 25-45 kg/m². Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento durante 26 semanas con exenatida 2 mg por vía subcutánea una vez a la semana, sitagliptina 100 mg por vía oral una vez

al día y pioglitazona 45 mg por vía oral una vez al día, con los correspondientes placebos para mantener el enmascaramiento. Hay que tener en cuenta que la sitagliptina y la pioglitazona se administraron a las dosis máximas habituales, pero la exenatida se administró una vez a la semana (2 mg) porque se trata de una formulación de liberación lenta,

Tabla 1: Comparación de los tres grupos de tratamiento en el estudio DURATION-2 (media ± error estándar o intervalo de confianza) en el análisis por intención de tratar.

	Exenatida (n = 160)	Sitagliptina (n = 166)	Pioglitazona (n = 165)	p
Edad (años)	52 ± 10	52 ± 11	53 ± 10	ns
Hombres	56%	52%	48%	ns
Raza blanca	33%	30%	39%	ns
Duración de la diabetes (años)	6 ± 5	5 ± 4	6 ± 5	ns
Índice de masa corporal (kg/m ²)	32 ± 5	32 ± 5	32 ± 6	ns
HbA1c (%)	8.6 ± 1.2	8.5 ± 1.2	8.5 ± 1.1	ns
Glucemia en ayunas (mmol/l)	9.2 ± 2.9	9.1 ± 2.5	9.1 ± 2.4	ns
Dosis diaria de metformina (mg)	1504 ± 586	1583 ± 510	1480 ± 559	ns
Abandono del tratamiento	21%	13%	21%	0.0784
Resultados después de 26 semanas de tratamiento				
HbA1c (%) a las 26 semanas	7.2 ± 0.1	7.7 ± 0.1	7.4 ± 0.1	a
Reducción de la HbA1c (%; IC)	-1.5 (-1.7 ; -1.4)	-0.9 (-1.1 ; -0.7)	-1.2 (-1.4 ; -1.0)	a
Reducción de la glucemia en ayunas (mmol/l; IC)	-1.8 (-1.3 ; -2.2)	-0.9 (-0.5 ; -1.3)	-1.5 (-1.1 ; -1.9)	b
Aumento de la insulina en ayunas (mU/l; IC)	3.6 (1.6 ; 5.6)	0.4 (-1.6 ; 2.3)	-3.9 (-5.9 ; -2.9)	a
Pérdida de peso (kg; IC)	-2.3 (-2.9 ; -1.9)	-0.8 (-1.4 ; -0.1)	-2.8 (-2.2 ; 3.4)	a
Acontecimientos adversos a las 26 semanas (% pacientes)				
Acontecimientos adversos graves	2.5%	3.0%	6.1%	
Abandono por acontecimientos adversos	6.9%	3.0%	3.4%	
Náuseas	24%	10%	5%	
Diarrea	18%	10%	7%	
Infección de vías respiratorias altas	4%	9%	10%	
Edema periférico	1%	3%	8%	
Episodios de hipoglucemia menor	1%	3%	1%	

IC = intervalo de confianza; ns = no significativo; a = exenatida significativamente mejor que sitagliptina y pioglitazona; b = exenatida significativamente mejor que sitagliptina

Estas diferencias fueron significativas a partir de las primeras 4-6 semanas de tratamiento

La exenatida produjo un aumento de la insulina en ayunas que no se observó con sitagliptina y, por el contrario, con pioglitazona se vio una disminución (tabla 1)

En varias escalas de calidad de vida se observó una mejoría con exenatida y sitagliptina, pero no con pioglitazona. La satisfacción con el tratamiento fue mayor con exenatida

cuando la dosis para la formulación comercializada actualmente es de 5 o 10 mcg dos veces al día.

Las características demográficas y clínicas fueron similares en los 3 grupos (ver tabla 1), pero en el grupo de sitagliptina abandonaron el estudio menos pacientes (13%) que con exenatida (21%) o pioglitazona (21%), principalmente por retirada del consentimiento (2%, 8% y 9%, respectivamente).

La variable principal fue el cambio en la hemoglobina glicosilada a las 26 semanas con respecto a la basal. La exenatida fue significativamente más eficaz que los otros fármacos porque consiguió una reducción de 1.5% de la HbA1c frente a 0.9% con sitagliptina y 1.2% con pioglitazona. Estas diferencias fueron significativas a partir de las primeras 4-6 semanas de tratamiento. El porcentaje de pacientes que consiguió una HbA1c menor de 6.5% a las 26 semanas fue más alto con exenatida (alrededor del 40%) que con sitagliptina (menos del 20%) o pioglitazona (30% aproximadamente). La exenatida también produjo una mayor disminución de la glucemia en ayunas (media de 32 mg/dl) que la sitagliptina (16 mg/dl) pero no alcanzó la significación estadística con respecto a pioglitazona (27 mg/dl) (ver tabla 1). El porcentaje de pacientes que alcanzaron una glucemia en ayunas inferior a 7 mmol/l (127 mg/dl) fue de 60% con exenatida, 35% con sitagliptina y 52% con pioglitazona.

La exenatida produjo un aumento de la insulina en ayunas que no se observó con sitagliptina y, por el contrario, con pioglitazona se vio una disminución (tabla 1).

La exenatida produjo una disminución de 2.3 kg de peso frente a solo 0.8 kg con sitagliptina o un aumento de 2.8 kg con pioglitazona (tabla 1). Estas diferencias aparecieron desde las primeras semanas de tratamiento. Más del 75% de los pacientes tratados con exenatida perdieron peso frente a 61% de los que recibieron sitagliptina o 21% de los tratados con pioglitazona. Una reducción del peso superior al 5% se observó en 28%, 10% y 2% de los pacientes, respec-

tivamente. La pérdida de peso fue similar en los pacientes con IMC basal menor o mayor de 30 kg/m².

Aunque los médicos responsables de los pacientes podían cambiar el tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante si lo consideraban necesario, en el 89% y en el 91% de los pacientes se mantuvieron estables durante todo el estudio, lo que permite evaluar el efecto de los tratamientos antidiabéticos sobre la presión arterial y el colesterol. La exenatida produjo una reducción de la presión arterial sistólica mayor que la sitagliptina (diferencia de 4 mmHg) pero no que la pioglitazona. No se apreció ningún efecto sobre la presión arterial diastólica. Los 3 tratamientos produjeron un aumento del colesterol HDL pero que fue significativamente mayor con pioglitazona. Se apreció una tendencia a aumentar el colesterol LDL con pioglitazona y sitagliptina pero no con exenatida. Solo la pioglitazona aumentó los triglicéridos.

Además, se analizaron varios marcadores de riesgo cardiovascular. Los tres fármacos disminuyeron la proteína C reactiva y la adiponectina, aunque el efecto de la pioglitazona sobre la adiponectina fue mayor al de los otros fármacos. La exenatida fue la única que disminuyó el péptido natriurético tipo B y el cociente albúmina-creatinina. Sólo la pioglitazona mejoró el inhibidor-1 del activador del plasminógeno, pero empeoró el péptido natriurético tipo B.

En varias escalas de calidad de vida se observó una mejoría con exenatida y sitagliptina, pero no con pioglitazona. La satisfacción con el tratamiento fue mayor con exenatida. Estos resultados pueden estar relacionados con la pérdida de peso que produce la exenatida.

Los tratamientos fueron bien tolerados porque la incidencia de acontecimientos adversos graves fue baja y pocos pacientes abandonaron el tratamiento por acontecimientos adversos (ver tabla 1). Los efectos adversos más frecuentes asociados a exenatida y sitagliptina fueron náuseas y diarrea, y los más frecuentes con pioglitazona fueron infección de vías respiratorias superior-

En definitiva, este ensayo clínico sugiere que la exenatida una vez a la semana puede proporcionar mejoras clínicas importantes en los pacientes que no consiguen un control glucémico adecuado con metformina

res y edema periférico. El 10% de los pacientes tratados con exenatida comunicaron síntomas relacionados con el lugar de la inyección, frente al 7% de los que recibieron placebo subcutáneo.

Ningún paciente presentó episodios de hipoglucemia mayor (definida como aquellos que conllevan pérdida de conciencia, convulsiones o coma), y la incidencia de hipoglucemia menor fue muy baja (ver tabla 1).

Los resultados de este estudio indican que la exenatida una vez a la semana puede ser un tratamiento muy eficaz para los pacientes diabéticos, aunque se necesitan datos a más largo plazo. Parece claro que la exenatida es más eficaz que los inhibidores de la DPP-4 y las glitazonas, pero faltaría realizar estudios comparativos con sulfonilureas porque siguen siendo un grupo de antidiabéticos muy utilizado. En otro ensayo clínico, estudio DURATION-3, publicado en la misma revista (Lancet 2010; 375: 2234-43), también se encontró que la exenatida una vez a la semana era más eficaz que la insulina glar-

gina para controlar la hemoglobina glicosilada, con el beneficio adicional de la pérdida de peso y sin riesgo de hipoglucemia, lo que puede ser muy importante para pacientes con algunas profesiones de riesgo, como conductores.

La reducción de peso y la mejoría de los diferentes marcadores de riesgo cardiovascular se pueden traducir en una disminución de la morbimortalidad cardiovascular, pero son necesarios estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para demostrarlo.

En definitiva, este ensayo clínico sugiere que la exenatida una vez a la semana puede proporcionar mejoras clínicas importantes en los pacientes que no consiguen un control glucémico adecuado con metformina. Este fármaco es capaz de controlar adecuadamente la glucemia a la vez que produce una reducción del peso y con un riesgo muy bajo de hipoglucemia.

Francisco ABAD SANTOS



En los hospitales (en todos) se producen a diario decenas de errores en la dispensación y administración de medicamentos. Muchos de ellos se conocen pero no se les da la suficiente difusión. ¿Acaso hay algún interés en perpetuar esos errores? ¿Por qué no se comunican con más frecuencia?

Errores en la dosificación de Colchicina

PREGUNTA

Distinguidos Drs.:

En su revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica, volumen 8, número 3 de Setiembre 2010, pág. 199 aparece un comentario sobre la colchicina; recomiendan una dosis terapéutica de 1 mg, pudiendo repetirla a las 2 horas, pero sin sobrepasar la dosis de 2 mg diarios, y, si se continúa, sin sobrepasar la dosis de 6 mg en 4 días, para el tratamiento del ataque agudo de gota. En las cajas del medicamento Colchicine Houdé® del Laboratorio SEID, se recomiendan dosis muy aumentadas, y potencialmente peligrosas: En el ataque agudo: Primer día: 4 gránulos al día (1 mg en cada gránulo), uno cada 15 minutos, total 4 mg al día; segundo día: 3 gránulos (3 mg), 1 cada 15 minutos; tercer día: 2 gránulos (2 mg), 1 cada 15 minutos; cuarto día: 1 gránulo (1 mg). En total, la dosis sería de 10 mg en 4 días. Como he conocido casos de fuertes diarreas en pacientes que han iniciado el tratamiento que consta en las cajas del laboratorio de Colchicine Houdé®, y por suerte no han continuado con dichas pautas terapéuticas, creo que convendría modificar dichas pautas.

Cordialmente

*Dr. Pere Muñoz,
Licenciado Medicina y Cirugía.
Gerona*

RESPUESTA

Estimado compañero,

En respuesta a su pregunta, primeramente deseo confirmarle que, efectivamente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en estos momentos está llevando a cabo la oportuna actualización de la información de las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con colchicina (Colchicine Houdé® 40 gránulos comprimidos, con 1 mg de colchicina y Colchimax® 60 comprimidos con 0,5 mg de colchicina y 5 mg de diciclooverina HCl) debido a los problemas graves por sobredosis accidental durante el tratamiento del ataque agudo de gota, principal indicación de dicho fármaco.

Tal y como se explicó en el artículo que usted menciona de la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica, y que corresponde a la nota que se envió a los profesionales sanitarios en Agosto de 2010 desde la AEMPS, a través del Sistema

Español de Farmacovigilancia, se han estado notificando casos de toxicidad a este fármaco, así como la existencia de diferentes casos publicados en relación a sobredosis, tanto accidentales como intencionadas.

La colchicina es un fármaco utilizado para el ataque agudo de gota y como profilaxis para estos ataques, principalmente en pacientes durante los primeros meses de tratamiento con alopurinol o uricosúricos. Además, la colchicina se utiliza también en la fiebre mediterránea familiar y en investigación en la cirrosis biliar primaria así como en la pericarditis.

La colchicina produce una rápida respuesta en la gota aguda, probablemente reduciendo la respuesta inflamatoria a los cristales de urato. Este efecto va asociado a otros efectos como la mielosupresión, no es un analgésico y no tiene efecto sobre las concentraciones de ácido úrico o en la excreción de éste. La colchicina además posee una acción antimitótica.

La dosis utilizada en el Reino Unido para el ataque agudo de gota es de 1 mg vía oral, seguido de 0.5 mg cada 2-3 horas, aunque esta dosificación es considerada elevada, pautando regímenes en muchas ocasiones de 0,5 mg, no más de 3 veces al día. En Estados Unidos la dosis de colchicina para el ataque agudo de gota es de un total de 1,8 mg, y se han encontrado estudios donde la utilización de dosis menores mantienen la misma eficacia con un menor número de efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes son los síntomas gastrointestinales (anorexia,

diarrea, vómitos, dolor abdominal), siendo éstos además generalmente los primeros síntomas de intoxicación. Otros efectos adversos destacables son las discrasias sanguíneas (mielosupresión, anemia aplásica) y toxicidad neuromuscular (miototoxicidad), todas ellas en pacientes que reciben dosis terapéuticas.

Asimismo existe riesgo de potenciar la toxicidad en pacientes con insuficiencia renal y hepática, así como en pacientes que toman concomitantemente inhibidores del citocromo CYP3A4 y otros fármacos como digoxina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inductores o inhibidores de la P-glicoproteína y otros muchos fármacos.

Los síntomas de sobredosis por colchicina generalmente no aparecen antes de las 6 horas de la administración del medicamento. La diarrea puede llegar a ser grave y puede producirse hemorragia digestiva e íleo paralítico que conlleven posteriormente deshidratación, hipotensión y shock, con fallo multiorgánico asociado. La dosis letal varía según el paciente y los factores de riesgo asociados, existiendo casos de mortalidad a partir de los 7 mg.

Por todo ello, se debe prestar importante atención a todos estos datos y considerar la revisión de la ficha técnica de estos productos, tal y como se esta llevando a cabo actualmente desde la AEMPS, recordando asimismo la necesidad de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia (www.aemps.es).

Dra. Carolina Pérez de la Campa.
Servicio de Farmacología Clínica.
Hospital Universitario de la Princesa.

REFERENCIAS

- 1.- Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref. 2010/11, 4 de agosto de 2010. Nota informativa colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de sanidad y política social.
- 2.-UptoDate: Colchicine: Drug Information
- 3.-UpToDate: Colchicine: Patient drug information
- 4.-Martindale 2010: The complete drug information: Colchicine.

La diarrea por sobredosis de colchicina puede llegar a ser grave, pudiéndose producir hemorragia digestiva e íleo paralítico

AZTREONAM PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística consiste en una alteración genética que afecta a las zonas del cuerpo que producen secreciones, dando lugar a un espesamiento y disminución del contenido de agua, sodio y potasio, originándose la obstrucción de los canales que transportan esas secreciones y permitiendo que dicho estancamiento produzca infecciones e inflamaciones que destruyen zonas del pulmón, hígado, páncreas y sistema reproductor principalmente. Es una patología grave de tipo evolutivo con una esperanza de vida limitada y que hoy día no tiene curación. Los síntomas característicos de esta enfermedad son sabor salado de la piel, frecuentes problemas respiratorios, falta de peso y problemas digestivos.

Se estima que la incidencia de la Fibrosis Quística en nuestro país es de un caso de cada 3500 nacidos vivos, mientras que uno de cada 30 habitantes son portadores sanos de la enfermedad.

El tratamiento de la fibrosis quística se basa en tres pilares fundamentales: conseguir una nutrición adecuada, utilizar medicamentos que luchen contra la infección e inflamación respiratorias y realizar con regularidad la terapia física consistente en fisioterapia respiratoria, ejercicios de fortalecimiento de la musculatura del tórax para prevenir deformidades y la práctica de algún deporte.

La antibioterapia ha sido uno de los factores determinantes del mejor pronóstico de la fibrosis quística. Se utiliza tanto para combatir la infección bronquial crónica como las exacerbaciones infecciosas. En tratamientos antibióticos de exacerbaciones respiratorias leves o moderadas, debe utilizarse la vía oral siempre que sea posible, y antibióticos de amplio espectro, habitualmente en ciclos de dos semanas, que cubran los microorganismos aislados más frecuentemente en el esputo. Y los casos de exacerbaciones respiratorias graves requieren tratamiento endovenoso con uno o más fármacos según la sensibilidad del patógeno responsable. La vía intravenosa debe ser también utilizada en caso de resistencias, o de ineficacia de los antibióticos administrados por vía oral.

Se considera colonización/infección bronquial crónica el aislamiento de un microorganismo en, al menos, tres cultivos de esputo, durante un periodo de seis meses. La infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* contribuye a un empeoramiento de la función pulmonar, que en ocasiones se asocia a una morbilidad y mortalidad entre los pacientes con fibrosis quística.

La FDA ha aprobado Aztreonam en forma de solución inhalatoria (Cayston, Gilead Sciences, Inc.) para mejorar los síntomas respiratorios en los pacientes con fibrosis quística con *Pseudomonas aeruginosa*.

El aztreonam es un antibiótico monobactámico que contiene un grupo sulfónico que le confiere su actividad. Actúa inhibiendo el tercer y último paso de la síntesis de la pared de la célula bacteriana uniéndose se forma irreversible a determinadas proteínas localizadas en la pared celular. La inhibición de la pared celular ocasiona la elongación de la bacteria con rotura de la pared y finalmente termina con la lisis y muerte de la bacteria. Este antibiótico no muestra actividad frente a los gérmenes grampositivos ni frente a los anaerobios.

El aztreonam se administra a una dosis de 75 mg tres veces al día durante un periodo de 28 días. El fármaco se libera mediante un sistema de nebulización específico, Altera® Nebulizer System. Este sistema utiliza una tecnología patentada que permite liberar cada dosis en menos de tres minutos, reduciendo así la carga para los pacientes que a menudo necesitan 3 ó 4 horas de tratamiento diario.

La aprobación del producto se ha basado en datos de 28 días de estudio de 164 pacientes de al menos 7 años de edad con un volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) de 25% al 75% del valor predicho, a los que se administró al azar aztreonam o placebo, 3 veces al día. Los resultados en el último día del tratamiento mostraron que el aztreonam mejoró significativamente los síntomas respiratorios respecto al placebo, esta mejora fue significativamente mayor en los pacientes pediátricos comparados con los adultos. La función pulmonar mejoró significativamente en pacientes tratados con aztreonam comparada con el placebo y no se observaron diferencias entre pacientes pediátricos y adultos.

Los efectos adversos asociados con la terapia con aztreonam (prevalencia <5%) incluyeron tos, congestión nasal, dificultad para respirar, dolor abdominal, vómitos y molestias en el pecho.

La prescripción de aztreonam en ausencia de infección por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística es improbable que produzca beneficio y aumenta el riesgo de desarrollar resistencias a la bacteria.

Existe una necesidad importante de descubrir nuevos tratamientos para los pacientes con fibrosis quística, particularmente para aquellos con infección por *P. aeruginosa*. El aztreonam representa una opción terapéutica importante en el cuidado de pacientes con esta

El aztreonam representa una opción terapéutica importante en el cuidado de pacientes con fibrosis quística, como primer antibiótico inhalado en más de una década

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

enfermedad, como primer antibiótico inhalado en más de una década.

Elisa Albiñana
ITH/UAM

DALFAMPRIDINA (AMPYRA®) PARA LA ESCLE- ROSIS MÚLTIPLE

La dalfampridina (Ampyra®) es un nuevo profármaco del pinacidil al que le ha sido concedido la autorización de comercialización por parte de la FDA en junio del 2010 como tratamiento coadyuvante de los fármacos que frenan la progresión de la enfermedad (interferones beta, acetato de glatirámico, natalizumab), para tratar de mejorar la sintomatología motora en pacientes con esclerosis múltiple, siendo el primer medicamento comercializado con esta indicación.

Curiosamente, esta molécula perteneciente a la familia química de las piridinas (4-aminopiridina), ya se estaba utilizando como un veneno para controlar la proliferación de poblaciones de pájaros, comercializándose para este fin con el nombre de Avitrol® en Estados Unidos. Este principio activo, administrado a dosis altas, provoca el bloqueo no selectivo de canales de potasio, y en consecuencia, la aparición de convulsiones y la parada cardio-respiratoria en estos animales. Sin embargo, lo más interesante es que si este fármaco se administra a dosis bajas (10 mg dos veces al día) en humanos, puede mitigar la sintomatología motora que se produce en enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal, así como en la esclerosis múltiple, siendo una de sus principales ventajas su administración oral.

En investigación, la 4-aminopiridina es una herramienta farmacológica muy conocida y utilizada desde hace muchos años, que se comporta en las neuronas como un antagonista de la familia de canales KV1 (Shaker, KCNA), sin afectar a los canales de sodio o calcio. Sin embargo, recientemente, también se ha demostrado que es un potente activador de los canales de calcio, y que puede mejorar la actividad sináptica y la función neuromuscular por actuar directamente sobre la subunidad β de este canal. Esta capacidad de aumentar la conductancia al calcio y al potasio hace que se incremente el potencial de acción, tanto en las regiones del sistema nervioso central afectadas como en la médula espinal, provocando además una mayor liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular, restaurando por lo tanto la conducción de los axones desmielinizados que se produce en enfermedades como la esclerosis múltiple, y que provocan esta sintomatología motora asociada, siendo este el principal mecanismo de acción para esta indicación tera-

péutica. Hay que destacar que, a las dosis recomendadas, este medicamento no prolonga el intervalo QTc y no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la duración del QRS cardíaco.

En los ensayos clínicos realizados en fase II y III con dalfampridina, se observó un incremento discreto de la media sobre la basal cuando se medía la velocidad de los pasos de los pacientes al caminar. Este incremento es de 2,29 a 2,73 pasos/seg (0,44 pasos/seg de cambio) frente al 2,23 a 2,30 pasos/seg (0,07 pasos/seg) que se producía en los no respondedores a la terapia. En estos ensayos clínicos se observó también que las reacciones adversas más destacables son las infecciones del tracto urinario (12%), el insomnio (9%) y la disminución del umbral electroconvulsivo. La aparición de crisis epilépticas es un efecto dosis-dependiente que se produce en el 0,41% de los pacientes a la posología de 20 mg/día, y en 1,7% a la de 30 mg/día. En cuanto a su farmacocinética, lo más destacable de la dalfampridina es que su absorción no es dependiente de la p-glicoproteína, no se une a proteínas plasmáticas, y se elimina principalmente sin metabolizar por los riñones (90,3% de la dosis). Solo un 4,3% sufre 3-hidroxilación y un 2,6% también sulfatación; estos metabolitos carecen de actividad farmacológica. En estudios "in vitro" se observó además, que la isoforma del citocromo P450 implicada principalmente en la 3-hidroxilación era la CYP2E1. Por lo tanto, no existen riesgos de interacciones con otros fármacos a nivel de absorción, distribución o metabolismo, lo que favorece su uso como terapia coadyuvante en esclerosis múltiple. En relación a la eliminación renal, su excreción renal se correlaciona con el aclaramiento de creatinina y se ha observado que en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$) incrementan los niveles plasmáticos del fármaco con el consiguiente riesgo de desencadenar una crisis epiléptica. Por este motivo, este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o en aquellos que tienen riesgo de padecer crisis epilépticas.

Como corolario de esta actualización cabe decir que, entre las ventajas de su uso, está que se administra por vía oral, y no interacciona en la serie ADME con otros medicamentos cuando se administra en politerapia. Sin embargo, entre sus limitaciones están la de no frenar la progresión de la enfermedad, siendo únicamente un coadyuvante para tratar la sintomatología motora, además de sus restricciones de uso y la de producir una mejoría discreta de esta sintomatología motora.

Dr. Juan Fernando Padín Nogueira
ITH/UAM

Teriflunomida reduce las recidivas en pacientes de esclerosis múltiple

Los resultados de un estudio en fase III en el que se ha evaluado la eficacia y seguridad de dos dosis de teriflunomida (7 mg y 14 mg, Sanofi-aventis) administradas vía oral una vez al día, frente placebo, en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente y tratados con interferón beta (IFN β) evidencian que este fármaco reduce con éxito las recidivas con una buena tolerabilidad en estos pacientes. El estudio evidenció una reducción significativa de la tasa de recidiva anual con ambas dosis de teriflunomida de 31 % comparado con placebo. Asimismo, el empeoramiento de la discapacidad a lo largo de 12 semanas experimentó una reducción significativa, un 30 % en el grupo de 14 mg y un 24 % en el grupo de 7 mg. El número de pacientes en el que se observaron reacciones adversas, incluidas las reacciones graves o reacciones que condujeron a la supresión del tratamiento, fue similar comparado con placebo." ❖

Buenos resultados en el retraso de la esclerosis múltiple

Un estudio en fase III ha demostrado que Rebif (interferón beta-1a, de Merck Serono), retrasa significativamente la conversión a esclerosis múltiple en pacientes con un primer episodio clínico sugestivo de la enfermedad. El estudio, de dos años de duración, ha involucrado a 517 pacientes y se llevó a cabo utilizando la formulación sin suero de Rebif, introducida en 2007 y ahora disponible en todos los países de la Unión Europea, Australia, Canadá y Suiza, así como en diversos países de Asia, Latinoamérica, África y el Oriente Medio, aunque aún no está disponible en los Estados Unidos. La probabilidad de conversión a esclerosis múltiple en un periodo de dos años fue del 86% en el grupo placebo, frente al 62% en los pacientes que recibieron Rebif tres veces por semana, y del 76% en los pacientes que recibieron una dosis semanal de Rebif. ❖

La EMA aprueba la comercialización de Twynsta para tratar la hipertensión en adultos

Twynsta (Boehringer Ingelheim), una combinación de amlodipino y telmisartán en comprimido único, ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la hipertensión en adultos cuya presión arterial no está controlada con amlodipino o como tratamiento de sustitución para pacientes adultos que reciben telmisartán y amlodipino en comprimidos separados. ❖

Iniparib mejora la supervivencia en mujeres con cáncer de mama metastásico triple negativo

De acuerdo con los resultados de un ensayo clínico aleatorizado fase II con BSI-201 (iniparib, Sanofi-Aventis), en combinación con gemcitabina y carboplatino, se observa una mejoría significativa de la supervivencia global y una tasa de respuesta clínica elevada en mujeres con cáncer de mama metastásico triple negativo. Así, la supervivencia global mediana de las mujeres tratadas con esta combinación de fármacos fue de 12,3 meses, frente a 7,7 meses en mujeres tratadas únicamente con quimioterapia. Dicho resultado se reflejó en una reducción del 43% del riesgo de mortalidad. La supervivencia mediana libre de enfermedad, en el grupo que recibió iniparib fue de 5,9 meses frente a 3,6 meses, en el grupo de quimioterapia. El 55,7% de las pacientes que recibieron iniparib obtuvieron un beneficio clínico determinado por la respuesta total o parcial, o bien, por una estabilización de la enfermedad de, al menos seis meses, comparado con el 33,9% de las pacientes del grupo de quimioterapia. ❖

Triple terapia de Roche contra el cáncer de mama avanzado HER2-positivo

Los resultados del estudio Beyond CHAT muestran que añadir la quimioterapia oral con Xeloda (capecitabina) al tratamiento estándar de Herceptin (trastuzumab) y docetaxel, puede aumentar hasta siete meses la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo. Este trabajo, extensión del estudio CHAT que en 2008 mostró los beneficios en términos de supervivencia libre de progresión de esta triple terapia cuando se utiliza en primera línea, permite cifrar en 55,9 meses la supervivencia global que consigue esta combinación de tres medicamentos. ❖

Resultados positivos para el melanoma

Un estudio clínico de Fase II (BRIM2) con RG7204, registrado como PLX4032 por Roche, un inhibidor de la forma mutada cancerígena de la proteína BRAF que está presente en aproximadamente la mitad de los melanomas metastásicos, ha puesto de manifiesto que esta nueva molécula reduce el tumor en más de la mitad de los pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAF V600E. Los 132 participantes en el estudio vivieron una mediana de 6,2 meses sin empeoramiento de la enfermedad, frente a una mediana de supervivencia sin progresión de unos 2 meses, y la mediana de la supervivencia global de 6-9 meses que suele mostrar esta patología. ❖

Comercialización en España de Onglyza para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Onglyza 5 mg comprimidos será comercializado en España por AstraZeneca y Bristol-Myers Squibb. Este medicamento, indicado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes adultos, en combinación con metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona, es un potenciador de incretinas que aumenta la capacidad natural del organismo de disminuir los niveles de azúcar en sangre cuando están elevados. En los ensayos clínicos este fármaco ha demostrado su eficacia para reducir la glucemia cuando está elevada, y un efecto beneficioso al disminuir el riesgo de hipoglucemias y de aumento de peso. ❖

Buenos resultados de Boceprevir en el tratamiento de la hepatitis C crónica

Dos estudios pivotaes de Fase III con boceprevir (Respond-2 y Sprint-2), un inhibidor oral de la proteasa del virus de la Hepatitis C desarrollado por Merck, Sharp & Dohme, han demostrado unas tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) significativamente más altas en pacientes adultos que no habían respondido previamente al tratamiento y en pacientes adultos que recibían tratamiento por primera vez para el virus de la hepatitis C crónica de genotipo 1. En los pacientes con fracaso al tratamiento previo, boceprevir aumentó las tasas de RVS hasta el 59% para el grupo de Respuesta Guiada de Tratamiento (RGT) y 66% para el grupo de tratamiento de 48 semanas, comparado con el 21% para el grupo control. En los pacientes no tratados previamente, boceprevir aumentó las tasas de RVS hasta el 63% para el grupo de RGT y hasta el 66% para el grupo de tratamiento de 48 semanas, comparado con el 38% para el control. ❖

La FDA aprueba dabigatrán etexilato para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular

La Agencia Estadounidense de Fármacos y Alimentos (FDA) ha aprobado el dabigatrán etexilato, de Boehringer Ingelheim, para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular, la arritmia cardíaca más frecuente y una de las principales causas de muerte. Las autoridades sanitarias europeas están valorando la documentación presentada por Boehringer Ingelheim y se espera una decisión en las próximas fechas. Hasta ahora, dabigatrán etexilato se comercializa en 75 países para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en adultos sometidos a cirugías de sustitución total de cadera o rodilla. ❖

Mayor tolerancia al tratamiento con Retayaz que con otros antirretrovirales

El tratamiento del VIH con atazanavir potenciado con Eritonavir, comercializado por Bristol Myers-Squibb como Reyataz, ha demostrado un alto grado de tolerabilidad y seguridad a largo plazo. Este inhibidor de la proteasa permitía a los pacientes mantener el control del virus después de tres años con esta medicación, cuando lo habitual de los antirretrovirales es que haya que cambiarlos con frecuencia. Ha esta conclusión se ha llegado a partir de los resultados del último estudio realizado con 1.300 pacientes y presentado en el Congreso Internacional sobre Terapia Farmacológica del VIH 2010, celebrado en Glasgow (Escocia). Los participantes ya habían recibido otro tratamiento previo a Reyataz. Este fármaco era utilizado por más de la mitad de los pacientes (53-56%) tres años después de iniciar su uso. El tiempo medio de abandono fue de 3,6 años, cuando lo habitual suele ser cambiar al cabo de un año. ❖

Xalatan para el tratamiento pediátrico de la presión intraocular elevada

La Comisión Europea ha aprobado el analogo de prostaglandina latanoprost (Xalatan), de Pfizer, en el tratamiento de pacientes pediátricos con elevación de la presión intraocular y glaucoma pediátrico. Este medicamento ya contaba con la indicación para el tratamiento en adultos. Esta nueva indicación se basa en un estudio en Fase III prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de una duración de 12 semanas, durante las que se evaluó la seguridad y la eficacia de latanoprost y del beta bloqueante timolol; y en un estudio abierto en Fase I realizado con latanoprost. Tanto latanoprost como timolol redujeron significativamente los niveles medios de presión intraocular desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12. ❖

Esteve-Química abre su segunda planta en China

Esteve Química, filial del grupo Esteve, ha puesto en marcha su segunda planta de principios activos farmacéuticos en China. La inauguración, a la que ha asistido el presidente de Esteve Química, Albert Esteve, acompañado de una amplia representación del Grupo, así como representantes del Grupo Huadong (socios de la joint-venture), autoridades locales de la provincia de Zhejiang y el Cónsul de España en Shanghai, Antonio Segura, sirvió para presentar unas instalaciones que han supuesto una inversión de 40 millones de euros. Contará con 125 trabajadores en plantilla. Esta instalación será la más importante del Grupo en China. La nueva planta cuenta con un centro de I+D. ❖

GSK pone en marcha una estrategia contra las enfermedades raras

GlaxoSmithKline (GSK) ha presentado los detalles del enfoque estratégico y de las prioridades de desarrollo de la unidad dedicada a las enfermedades raras, creada al inicio de este año y para la que ha alcanzado un acuerdo con las fundaciones italianas Teletthon y San Raffaele. El responsable, Marc Dunoyer, ha señalado que se centrarán "...en las enfermedades en las que creamos de forma realista que podemos realizar una aportación notable. Lo ideal es que creemos nuevos fármacos pero lo más importante es sumarnos al peso del conocimiento científico sobre las enfermedades raras para el beneficio de todos los que trabajan en este campo."; también ha indicado que "La selección de las moléculas adecuadas exige una sólida I+D que genere continuamente una amplia reserva de candidatos. Aquí es donde creo que GSK tiene una oferta singular"; y que "los proyectos de I+D de GSK Enfermedades Raras se cubrirán desde la unidad pero también desde toda la organización GSK. A todo científico, independientemente del área terapéutica en que trabaje, se le ha asignado la tarea de considerar cómo una molécula o tecnología de plataforma en desarrollo puede aplicarse al tratamiento de alguna de las miles de enfermedades raras". ❖

Se suspende el desarrollo del inhibidor de la α -secretasa semagacestat.

Lilly ha interrumpido el desarrollo de semagacestat, un inhibidor de la α -secretasa, una de las enzimas responsables de la producción de las placas amiloideas características de la enfermedad de Alzheimer. En julio de 2009, se publicó una revisión sobre la farmacología y la eficacia de semagacestat en la revista "Expert Opinion on Pharmacotherapy" donde se ponía de manifiesto que este compuesto era capaz de disminuir los niveles de β -amiloide en plasma, líquido cefalorraquídeo y cerebro en animales y también en plasma y líquido cefalorraquídeo en humanos. A pesar de ello, los resultados preliminares de los ensayos IDENTITY y IDENTITY-2 (Interrupting Alzheimer's Dementia by Evaluating Treatment of Amyloid Pathology) han mostrado falta de eficacia. En estos ensayos de fase III se ha evidenciado un declive cognitivo y una disminución de la habilidad para realizar actividades diarias al comparar el efecto del semagacestat con placebo. Además, el tratamiento con semagacestat se ha asociado con el riesgo de padecer cáncer de piel. ❖

Lola Martín de Saavedra.

Vimovo para el tratamiento sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante

Vimovo 500/20 mg, una combinación de dosis fijas de naproxeno y esomeprazol desarrollado por AstraZeneca y Pozen Inc., ha sido aceptada por 22 de los estados miembros de la Unión Europea al aceptar estos la evaluación de las autoridades sanitarias de Holanda. Este compuesto, que ya había sido aprobado en Estados Unidos en abril de 2010, estará próximamente en el mercado para el tratamiento sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante en pacientes que presentan riesgo de desarrollar úlceras gástricas y/o duodenales asociadas a antiinflamatorios no esteroides y en los que el tratamiento con dosis menores de naproxeno o de otros AINEs no se considera suficiente. ❖

La EMA aprueba la comercialización de una vacuna nasal contra la gripe

Fluenz, la vacuna nasal contra la gripe estacional de AstraZeneca, ha recibido el respaldo por parte de la Agencia Europea del Medicamento para su comercialización, inicialmente para niños de 2 a 18 años, aunque no llegará al mercado antes de 2012. Esta vacuna fue desarrollada por la farmacéutica estadounidense MedImmune y se comercializa en Estados Unidos tanto para adultos como para niños bajo el nombre de FluMist. AstraZeneca ha indicado que la complejidad del proceso de aprobación y la necesidad de esperar a las cepas seleccionadas anualmente por la Organización Mundial de la Salud hacen improbable su lanzamiento antes de 2012. ❖

Web para luchar contra el tabaquismo

Pfizer acaba de poner al servicio del fumador un espacio diseñado para concienciar al paciente con adicción al tabaco sobre la necesidad de consultar a su médico para dejar de fumar. La web presenta una estructura muy intuitiva en cuanto a la movilidad y accesibilidad del usuario. Se puede encontrar amplia información relacionada con el tabaquismo: el poder de adicción de la nicotina, los beneficios que se presentan tras dejar de fumar, consejos para dejarlo, opciones disponibles para aumentar las posibilidades de éxito, recomendaciones para no recaer, etc. ❖

El “informe abril” y la política de medicamentos

Eva M^a Pérez Sacristán

En el punto 51 de las recomendaciones recoge de manera textual “Debería incentivarse la prescripción racional, suficiente y de bajo coste, a través de medidas de divulgación e información y aquellas otras, incluso de carácter económico, que resulten convenientes”

Hace veinte años, casi veintinueve, el Grupo Parlamentario del CDS hizo una proposición no de Ley por la que solicitaba un amplio estudio sobre la situación del momento y la viabilidad futura del Sistema Nacional de Salud (SNS). Los motivos eran claros: el imparable aumento de los gastos del Sistema, el envejecimiento de la población y el aumento de pacientes con enfermedades crónicas, las variaciones demográficas, las innovaciones médicas (que cada vez tienen un coste mayor, pero a las que no se puede renunciar) y que “el crecimiento económico impulsa continuamente el consumo sanitario”. Esto se escribía en 1990; a día de hoy podemos mantener todos y cada uno de los puntos.

Amparada por la Cámara Baja se solicitó que se constituyera una comisión de especialistas que realizara un informe independiente sobre el presente y futuro del SNS y emitiera recomendaciones. Esta comisión fue presidida por Fernando Abril Martorell, del cual toma su nombre el informe.

Sin embargo, hay algunos puntos de enorme importancia que diferencian aquella situación de la actual: en aquel momento, este informe se realiza únicamente a la luz de la Ley General de Sanidad (LGS), pues de manera simultánea se elaboraba la Ley del Medicamento y aún habría que esperar bastante tiempo para que se publicasen sus decretos de desarrollo. Además, la LGS, publicada cuatro años antes, había supuesto un cambio radical en la concepción de la Sanidad española, pues se había pasado de un Sistema de Seguridad Social sostenido por rentas derivadas del trabajo a otro de Sistema Nacional de Salud en el que la mayor parte se sufraga con cargo a los Presupuestos Generales del Estado y sólo un 30% con las rentas del trabajo. El Sistema se estaba acomodando a un nuevo marco pero ya se veía que era imprescindible optimizarlo.

Dicho informe, muy discutido en su momento, daba opiniones y recomendaciones sobre to-

dos los aspectos de la gestión de la Sanidad Pública pero a nosotros nos ocupan los referidos puntualmente al tema de los medicamentos. Sobre estos, el único punto preocupante era el incesante aumento de la factura farmacéutica.

Hace ver que el principio del “todo para todos” ya no es viable y propone que los medicamentos, por el mero hecho de ser aprobados, no se incluyan automáticamente en el catálogo de compras del Estado. Efectivamente, no sólo se comenzó a separar la autorización de la financiación con cargo a fondos públicos, sino que en 1993, a través Real Decreto se publica la primera selección de productos que abandona el Sistema (entre ellos se encontraban cosméticos, adelgazantes, aguas minero-medicinales, dentífricos... aunque también vitaminas y los conocidos como OTC's) . Fue el primer “medicamentazo”, de gran impacto a todos los niveles: redujo drásticamente el crecimiento del gasto de ese año pero produjo reacciones bastante airadas por parte de los consumidores. A éste le seguirían otros de intensidad creciente en 1996 y 1998. A partir de aquí el control del gasto toma un rumbo absolutamente novedoso con los medicamentos genéricos como estrategia y los Precios de Referencia como reguladores.

Los medicamentos genéricos no era un tema que se hubiese contemplado directamente en el Informe Abril pues aún faltaba mucho para que hiciesen su aparición en España, pero, de alguna manera, sí fueron intuitivos. En el punto 51 de las recomendaciones recoge de manera textual “Debería incentivarse la prescripción racional, suficiente y de bajo coste, a través de medidas de divulgación e información y aquellas otras, incluso de carácter económico, que resulten convenientes”.

Los medicamentos genéricos aparecen en Estados Unidos en los años 60 pero surgieron ciertas dudas sobre su calidad. Hasta los años 70 no se establecen los criterios de equivalencia con

Los motivos eran claros: el imparable aumento de los gastos del Sistema, el envejecimiento de la población y el aumento de pacientes con enfermedades crónicas, las variaciones demográficas, las innovaciones médicas y "el crecimiento económico impulsa continuamente el consumo sanitario". Esto se escribía en 1990; a día de hoy podemos mantener todos y cada uno de los puntos

el medicamento innovador original y es en esta década cuando Europa comienza a interesarse por este tipo de fármacos.

En los EE.UU., en los años 80, se establecen criterios de equivalencia absoluta en cuanto a calidad y seguridad y se derogan las leyes que impedían la sustitución de las especialidades farmacéuticas; ambas medidas permiten que su uso se extienda por todo el territorio.

La siguiente década se mostró especialmente activa en este campo, ya que los laboratorios productores de genéricos desarrollan ensayos de bioequivalencia y las grandes multinacionales del sector comienzan a fabricar sus propios genéricos. Mientras en Estados Unidos obtenían una cuota de mercado global de un 30%, en Europa el laboratorio Ratiopharm lidera las ventas en Alemania .

El desarrollo de este tipo de productos por parte de la industria norteamericana tiene un evidente origen económico ya que surgen del estudio de medicamentos copia que entre 1959 y 1961 llevó a cabo el senador Nelson, con vistas a reducir el coste de la prestación. En 1966 la Task Force of Prescription Drugs emitió un informe en el que mostraba, en cifras, el ahorro que suponía el uso de medicamentos genéricos frente a sus homólogos de marca. Para su estudio tomaron 63 medicamentos. Tras el análisis se recomendó a los facultativos la prescripción de genéricos .

En Europa el interés por esta alternativa terapéutica fue más tardío. En 1987 se modificó la Directiva 65/65/CEE para incluir la alternativa de comercializar medicamentos "esencialmente similares"

En 1993 el Parlamento Europeo solicita a la Comisión que investigue si se puede fomentar un mayor uso de los medicamentos genéricos.

El Consejo de la Unión reincidiría en este tema dos años después y lo justificaba bajo el punto de vista de que los genéricos contribuyen a una mayor transparencia y competitividad del mercado y que su uso contribuye a mejorar la relación coste-eficacia del tratamiento. También solicita a la Comisión un informe sobre la situación de estos medicamentos en países de nuestro entorno OCDE (Estados Unidos, Canadá y Japón)

En nuestro ordenamiento jurídico aparecen con la modificación del artículo 8 de la Ley del Medicamento producida en 1996.

El único punto del informe, de entre los referidos a medicamentos, que, a día de hoy, no se ha recogido aún es el del copago farmacéutico; polémico entonces y ahora, pero del que se vuelve a hablar. Es de todos sabido que, cuando se aborda este tema, se refiere a los pensionistas pues sobre activos hay un copago del 40% que nadie discute; ahora bien, debemos recordar que tal y como aparece en el Informe Abril, es una medida puramente disuasoria y moderadora para que no se incurra en un exceso de gasto y por ello la acompaña de otras que la compensen, como una elevación proporcional de las pensiones o un reembolso a posteriori de los gastos.

En la actualidad la Sanidad padece una situación financiera extremadamente delicada, a pesar de llevar más de diez años de recortes continuados, y vuelve a oírse a lo lejos el rumor del copago. Merece la pena recordar su origen, ya que era puramente moderador, y las medidas que lo acompañaban, pues sin ellas se convierte en un acto recaudatorio que gravará de manera insolidaria a quien más atención médica necesita.

Eva M^a Pérez Sacristán
Instituto Teófilo Hernando - UAM

¹ RD 83/1993 de 22 de enero (BOE n^o 43, de 19 de febrero), por el que se regula la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud.

² Mateos Páez L., La hora del medicamentos genéricos. Dpto Farmacia y tecnología farmacéutica. Fac. Farmacia. Universidad de Sevilla. 1999. p. 14

³ Mateos Páez L., La hora del medicamentos genérico. Dpto. Farmacia y tecnología farmacéutica. Fac. Farmacia. Universidad de Sevilla. 1999. p. 15

⁴ Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de Enero, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE 9-II-65)

⁵ La posibilidad de autorizar la comercialización de medicamentos esencialmente similares aparece con la publicación de la Directiva 87/21/CEE del Consejo por la que se modifica la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de Enero, relativa a la aproximación de las

disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE 17-I-87)

⁶ Resolución del Parlamento de 19 de noviembre de 1993, sobre política de salud después de Maastricht. (DOCE 6-12-93 C 329 p. 373)

⁷ Resolución del Consejo de 20 de diciembre de 1995, relativa a los medicamentos genéricos (95/C 350/06) (DOCE n^o 350 30-XII-95 p-0007).

⁸ No es un párrafo original de ésta resolución. En ella misma menciona que proviene de la Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo, de 2 de marzo de 1994, sobre las líneas generales de la política industrial que debe aplicarse al sector farmacéutico de la Comunidad Europea.

⁹ Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento (BOE 22-XII-90) Modificada por Ley 13/1996 de 30 de diciembre art. 165 (BOE 31-XII-96).

Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

Los trabajos deben atenerse a las secciones de la revista, ajustarse en su confección a las normas dadas más abajo y redactarse en forma clara y concisa. Una vez aceptados, quedan como propiedad de los editores y no podrán ser reimpresos sin autorización de los mismos. Asimismo, los editores se reservan el derecho de realizar los cambios necesarios para conseguir una mayor homogeneidad en lo referente a la corrección, expresión y claridad idiomática de los mismos. En los trabajos sólo se utilizarán los nombres genéricos de los fármacos, en minúsculas.

La Redacción acusará recibo de los originales. En el plazo más breve posible (entre uno y dos meses), comunicará a sus autores la aceptación o no del trabajo, la fecha aproximada de su publicación y la sugerencia de posibles modificaciones. La responsabilidad del contenido de los trabajos recaerá exclusivamente sobre los autores que los firman.

Artículos originales

Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinética y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas.

La extensión de los artículos no debe superar las 15 páginas a máquina, y unas 5 figuras o tablas. Constarán de las siguientes secciones:

Portada: Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, iniciales del nombre de cada autor seguidas del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.

Presentación: Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.

Texto: El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.

Resumen: Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al final, antes de la bibliografía.

Bibliografía: : Se citará en el texto mediante numeración correlativa, según el orden de aparición en el mismo. En la relación bibliográfica las referencias aparecerán, igualmente, con la numeración correlativa, con el mismo orden de aparición que en el texto, SIN ALFABETIZAR. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente (20 como máximo), sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

Las referencias de artículos de revistas incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (sin abreviaturas), año, volumen, primera y última página. *Ejemplo:*

Baron, E.J.; Gates, J.W.: Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. *Journal of Clinical Microbiology*, 1979; 10: 80-84.

Las referencias de libros incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. *Ejemplo:*

Sabath, L.D.; Masten, J.M.: Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennette, E. H.; Spaulding, E. H.; Truant, J. (ed.): *Manual de Microbiología Clínica*. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

Frases para entresacar: En otra hoja aparte, se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.

Iconografía: Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgada).

Nota importante: no pegar las imágenes en un documento de word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

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

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

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragó 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

ABBOTT LABORATORIES · ALMIRALL PRODESFARMA · 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

Bloqueo de la liberación cuantitativa de catecolaminas por concentraciones nanomolares de resveratrol en células cromafines

A. G. García, J.C. Fernández Morales, M. Yáñez, F. Orallo, L. Cortés, J. C. González, J. Hernández Guijo and A. M.G. de Diego.

Los efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular del resveratrol, un polifenol presente en las uvas y en el vino, se han atribuido a sus efectos vasorrelajantes, así como a su poder antiinflamatorio, antioxidante y antiagregante plaquetario. La inhibición de la secreción de las catecolaminas de las glándulas suprarrenales también se ha implicado recientemente en esta cardioprotección.

El interés creciente en la exploración del perfil farmacológico del resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno), un compuesto presente en la uva y el vino, se inició cuando se asoció a una supuesta acción de protección cardiovascular. Un número de estudios epidemiológicos a gran escala sugieren que el consumo moderado, prolongado en el tiempo de vino tinto, por el sur de Francia y otras poblaciones del Mediterráneo se asoció con una muy baja incidencia de enfermedad coronaria, a pesar de una dieta alta en grasas, vida sedentaria y alto consumo de tabaco; esta observación fue acuñada como la "paradoja francesa" (Renaud y De Lorgeril, 1992). La hipótesis de la paradoja francesa generó mucho interés en el estudio de los efectos del resveratrol en varios parámetros como el riesgo cardiovascular.

Por ejemplo, el resveratrol es capaz de relajar vasos sanguíneos precontraídos

con fenilefrina o K^+ (Chen y Pace-Asciak, 1996; Orallo et al, 2002). El hecho de que el resveratrol activa la forma soluble y particulada de la guanilato ciclasa y aumenta los niveles vasculares de GMPc sugiere que está involucrada la vía de la L-arginina-NO. La prevención de la degradación del óxido nítrico (NO) por inhibición de la NAD(P) oxidasa ha sido también asociada al efecto del resveratrol (Orallo et al, 2002). Además, una acción de protección directa en el corazón a través de un mecanismo dependiente de NO ha sido también sugerido (Hattori et al., 2002); por lo tanto la protección se asoció a la activación por resveratrol vía proteína cinasa G (PKG) / GMPc (Xi et al., 2009).

Las actividades antiinflamatoria, antioxidante, como antiagregante plaquetario y como modulador del metabolismo de las proteínas han sido también asociadas con las acciones protectoras cardiovasculares por resveratrol. (Wu et al., 2001; Orallo et al., 2002; Bradamante et al., 2004). Otro factor de alto riesgo cardiovascular son los excesivos niveles de catecolaminas circulantes como consecuencia de la hiperactivación del eje simpático-adrenal. Esto ocurre como un mecanismo de compensación que tiene lugar durante un fallo cardíaco como consecuencia de un infarto agudo de miocardio (Kaye et al, 1995; Lympeopoulos et al, 2007). De hecho, los blo-

A. G. García^{1,2,3}, J.C. Fernández Morales¹, M. Yáñez^{1,4}, F. Orallo¹, L. Cortés¹, J. C. González, J. Hernández Guijo^{1,2} and A. M.G. de Diego¹.
¹Instituto Teófilo Hernando, ²Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España. ³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, España. ⁴Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, España.

queantes de los receptores β -adrenérgicos son cardioprotectores en los casos clínicos de infarto de miocardio (Freemantle et al., 1999). Por tanto, es sorprendente que los efectos del resveratrol en la liberación de catecolaminas se hayan abordados sólo en dos recientes estudios. En el primer estudio, Shinohara et al. (2007) analizó la liberación de catecolaminas en cultivos primarios de células cromafines de médula adrenal bovina promovidas por acetilcolina (ACh), altas concentraciones de potasio (K^+) y veratridina; a concentraciones micromolares el resveratrol bloquea la respuesta a estos tres secretagogos.

En un segundo estudio, Woo et al. (2008) exploró los efectos del resveratrol en la liberación de catecolaminas de glándulas adrenales de rata perfundidas, estimuladas con ACh, dimetilfenilpiperazinio (DMPP), K^+ , el agonista de los receptores muscarínicos MCN-A-343, veratridina, ácido ciclopiazónico y BayK8644, un activador de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L en las células cromafines (García et al., 1984). Los autores encontraron que concentraciones de resveratrol muy altas (10-100 mM) reducen aproximadamente entre el 30-50% la respuesta secretora producida por la perfusión de entre 2 a 4 minutos de los distintos secretagogos. En la mayoría de los estudios que tratan de descifrar los mecanismos implicados en los efectos cardioprotectores del resveratrol incluidos los de Shinohara et al. (2007) y Woo et al. (2008) en la liberación de catecolaminas adrenales fueron utilizadas altas concentraciones de este polifenol (por encima de 100 mM). Considerando: (1) que solo pequeñas cantidades de resveratrol se han encontrado en plasma tras su administración oral (Walle et al, 2004), (2) que por vía oral el resveratrol en los seres humanos se metaboliza rápidamente en los derivados del resveratrol, sulfato y ácido glucurónico (Walle et al, 2004), (3) que tras el consumo crónico de cantidades moderadas de vino tinto los niveles de resveratrol en sangre pueden alcanzar del rango de 100 a 1000 nM (Bertelli, 2006) se deduce que los efectos biológicos *in vitro* de concentraciones micromolares de resveratrol no pueden explicar los

efectos cardioprotectores supuestos de un consumo moderado de vino tinto.

En este trabajo hemos encontrado que que concentraciones de 30 ó 300 nM de resveratrol bloquean la liberación cuantál de catecolaminas evocadas por acetilcolina (ACh) y por pulsos de alto K^+ (75mM K^+) medidas amperométricamente con microelectrodos de fibras de carbono. A estas concentraciones, el resveratrol no afecta a las corrientes de entrada a través del receptor nicotínico medidas con experimentos de patch-clamp en configuración de célula entera, tampoco afecta a los canales de sodio o de calcio voltajes-dependientes ni a los transientes de Ca^{2+} citosólico promovidos por ACh o K^+ . El bloqueo por concentraciones nanomolares de resveratrol en células tratadas con digitonina o ionomicina sugiere un sitio intracelular de acción en los últimos pasos de la exocitosis independientes de Ca^{2+} , durante la formación del poro de fusión y la exocitosis, a través de un mecanismo similar al producido por el NO y los donadores de NO, como el que se ha descrito que tiene lugar en la célula cromafin bovina (Machado et al., 2000). El hecho de que hayamos observado que concentraciones nanomolares de resveratrol incrementen los niveles de GMPc es consistente con el punto de vista de que el resveratrol puede estar bloqueando la secreción cuantál de catecolaminas a través de un mecanismo asociado al óxido nítrico.

Estos resultados cobran relevancia clínica cuando se considera que los efectos del resveratrol se producen en concentraciones nanomolares, que se pueden llegar a alcanzar en el plasma sanguíneo después de un consumo moderado de vino tinto. Pueden contribuir a una mejor comprensión de la "paradoja francesa", y de la potencial protección cardiovascular que ofrece el resveratrol presente en el vino. El efecto de este polifenol de mitigar la respuesta al estrés simpático-adrenal podría aliviar los potentes efectos arritmogénicos de las catecolaminas circulantes, que están aumentadas drásticamente durante los periodos de estrés que tienen lugar durante la vida diaria.

$\alpha 9$ containing cholinergic nicotinic receptors from the rat adrenal medulla: functional role in synaptic transmission, intercellular coupling and upregulation in cold-stress

LA Olivos-Oré, MV Barahona, C Colomer, D Bustillo, A Vincent, M McIntosh, NC Guerineau, AR Artalejo.

PRESENTACIÓN:

La médula adrenal es el elemento distal de la rama neuroendocrina del sistema nervioso simpático contribuyendo a la respuesta de "lucha o huida" mediante la secreción de catecolaminas al torrente circulatorio. El reciente descubrimiento de receptores nicotínicos formados por subunidad $\alpha 9$ en células cromafines aisladas de la médula adrenal de la rata ha motivado su caracterización funcional (participación en la transmisión en la unión esplácnico-cro-

mafín, acoplamiento intercelular mediado por uniones en hendidura, etc.) y molecular (inmunohistoquímica, cuantificación de ARNm) en la glándula adrenal de animales control y sometidos a un modelo experimental de estrés por frío.

nAChR $\alpha 9$, sinapsis nervio esplácnico-célula cromafín, cortes de glándula adrenal, estrés inducido por frío

Los receptores colinérgicos nicotínicos de la acetilcolina (nAChRs) son canales iónicos

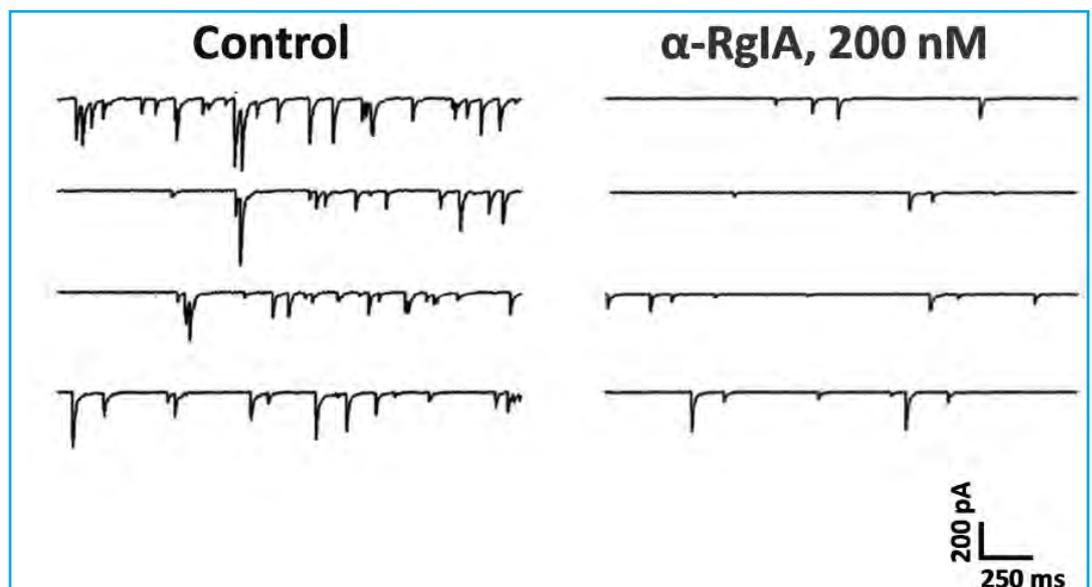


Figura 1. Registros representativos de los efectos producidos por la superfusión de α -conotoxina RgIA (200 nM) sobre las sEPSCs registradas en células cromafines en cortes de tejido adrenomedular. Vh = -80 mV.

LA Olivos-Oré¹, MV Barahona¹, C Colomer², D Bustillo¹, A Vincent², M McIntosh³, NC Guerineau², AR Artalejo¹.

¹Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid ²Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS (Montpellier)

³Departments of Psychiatry and Biology. University of Utah

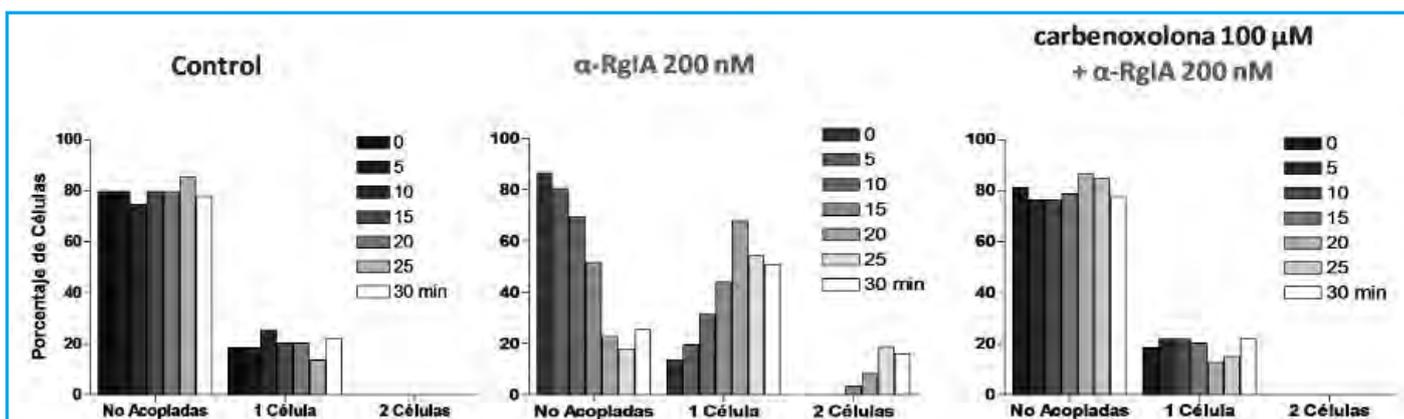


Figura 2. Curso temporal (0 a 30 minutos) de la difusión lucifer yellow entre células cromafines en cortes de la glándula adrenal de la rata. En condiciones control (panel izquierdo) no se observan cambios significativos en el número de células marcadas con el colorante, mientras que tras la administración de α -conotoxina RgIA (200 nM; panel central) se constata un incremento de dicho número; el efecto de la toxina efecto fue inhibido tras la preincubación con carbenoxolona (100 μ M) un bloqueante de las uniones en hendidura (panel derecho). Cada histograma representa los resultados obtenidos en 4 a 31 células.

activados por ligando –el ligando endógeno es la acetilcolina– que median la transmisión sináptica rápida de las neuronas colinérgicas centrales y periféricas. En la periferia, los nAChRs intervienen en la generación de los potenciales sinápticos excitadores responsables de la transmisión en los ganglios autónomos y en la placa motora; a nivel central, los nAChRs han sido implicados en procesos de aprendizaje y en diferentes patologías como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, algunas formas de epilepsia o la adicción tabáquica (1).

Los nAChRs están formados por cinco subunidades dispuestas en forma de roseta alrededor de un poro iónico. Cada subunidad consta de una única cadena polipeptídica que origina cuatro segmentos transmembrana. Los nAChRs neuronales contienen dos tipos de subunidades, α y β . Se han descrito 9 subunidades α diferentes ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y 3 β ($\beta 2$ - $\beta 4$) que se asocian en múltiples combinaciones para formar receptores funcionales homoméricos (sólo las subunidades $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$) o heteroméricos (2).

Los nAChRs más recientemente identificados son los formados por la subunidad $\alpha 9$ (3) y la subunidad accesoria $\alpha 10$ (3, 4). Si bien la subunidad $\alpha 9$ puede constituir nAChRs homoméricos al ser expresada en ovocitos de *Xenopus laevis*, la coexpresión con la subunidad $\alpha 10$ incrementa la funcionalidad de los mismos (4, 5). Las subunidades $\alpha 9$ y $\alpha 10$ han sido localizadas en el epitelio sensorial de los sistemas auditivo y vestibular, pars tuberalis de la adenohipófisis, ganglios raquídeos, queratinocitos y linfocitos, estando ausentes del sistema nervioso central (4, 6).

Los nAChRs $\alpha 9$ presentan una farmacología peculiar entre los nAChRs. Así, son bloqueados de manera reversible por la α -bungarotoxina y por antagonistas muscarínicos como la atropina, glicinérgicos como la estricnina, o gabérgicos como la bicuculina. Contrariamente a lo que sucede con el resto de los nAChRs, los nAChRs $\alpha 9$ y $\alpha 9 \alpha 10$ son activados por el agonista muscarínico oxotremorina-M y bloqueados por la nicotina (4, 5, 7).

Las células cromafines de la médula adrenal constituyen un modelo ampliamente utilizado en estudios de neurosecreción y neurotransmisión en virtud de su capacidad para expresar diversos tipos nAChRs, por lo que durante muchos años han sido empleadas en nuestro laboratorio como modelo experimental para el estudio de los mecanismos del acoplamiento excitación-secreción de hormonas y neurotransmisores. La población de nAChRs de las células cromafines es heterogénea. Diversos estudios farmacológicos, inmunocitoquímicos y de biología molecular (hibridación in situ, PCR-RT) han aportado evidencias de la expresión de las subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$ $\beta 2$ y $\beta 4$ (8, 9, 10), que se combinarían para dar lugar preferentemente nAChRs heteroméricos de los tipos $\alpha 3 \alpha 5 \beta 4$ y $\alpha 3 \alpha 5 \beta 2$.

Partiendo de estos antecedentes y habiendo identificado recientemente en nuestro laboratorio la presencia del nAChRs $\alpha 9$ en células cromafines aisladas de la médula adrenal de la rata, en el presente trabajo nos hemos planteado la caracterización y estudio del significado funcional de estos nAChRs en cortes de la médula adrenal procedentes tanto de animales control como sometidos a un modelo experimental de estrés por frío.

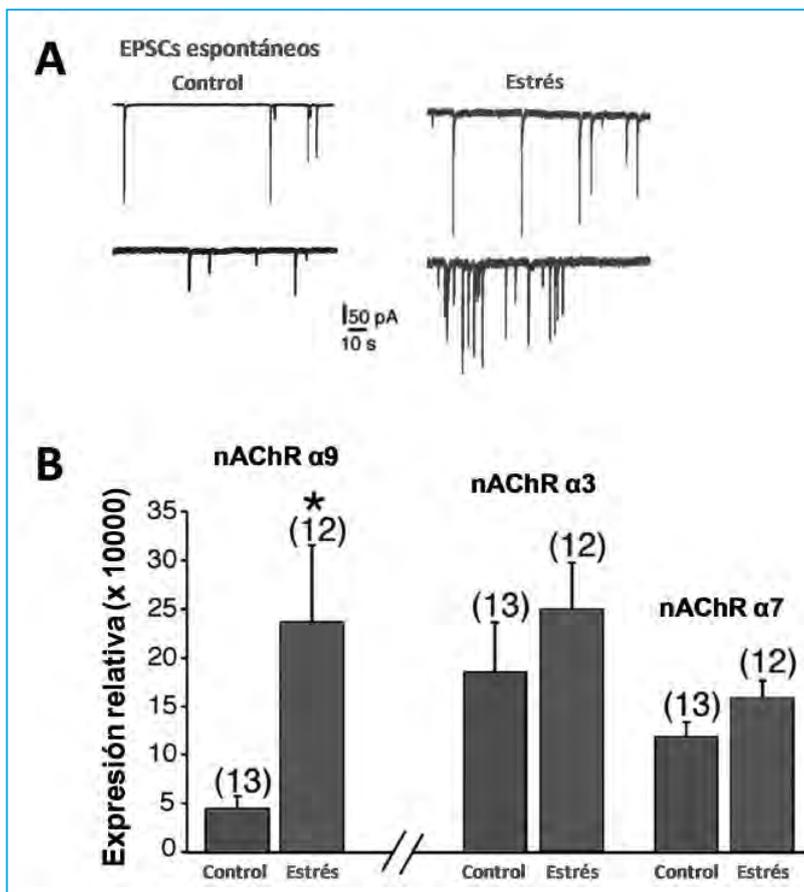


Figura 3. Efectos del estrés por frío en las células cromafines de la médula adrenal de la rata. A. Registros representativos de sEPSCs en células cromafines cortes de la glándula adrenal de ratas Wistar en condiciones control (izquierda) o en estresadas por frío (derecha). B. PCR cuantitativa del ARN de las subunidades nAChRs α9, α3, y α7 en la glándula adrenal de ratas en condiciones control y estresadas por frío.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos empleado cortes de 200-300 μ M de espesor de la glándula adrenal de ratas Wistar (machos de 8-10 semanas de edad) y recurrido a la configuración de célula entera de la técnica de patch-clamp para el registro de corrientes excitadoras postsinápticas espontáneas (sEPSCs) generadas por la activación de nAChRs por la acetilcolina liberada desde las terminaciones del nervio espláncnico. Además, hemos utilizado la microscopía confocal para monitorizar la difusión intercelular del colorante lucifer yellow, así como la inmunohistoquímica, western blot y PCR cuantitativa para la detección morfológica e identificación molecular de diferentes subunidades de los nAChRs.

Al objeto de estudiar la plasticidad receptorial relacionada con la sobrestimulación simpática durante el estrés, hemos utilizado un paradigma de estrés por frío consistente en la exposición de los animales a una temperatura de 4 $^{\circ}$ C durante 5 días (11).

RESULTADOS:

El empleo de la α -conotoxina RgIA (200 nM), una toxina obtenida del caracol marino *Conus regius* como antagonista selectivo de los nAChRs α 9 (12, 13), nos ha permitido determinar la contribución de dichos nAChRs a las corrientes iónicas inducidas por diferentes agonistas nicotínicos (acetilcolina -30% de bloqueo-, colina -40% de bloqueo- y oxotremorina-M-48% de bloqueo) en células cromafines de rata en cultivo o en el seno de la glándula adrenal. Por otra parte, nuestros estudios de inmunohistoquímica han puesto de manifiesto una marcada colocalización de los nAChRs α 9 con la sinaptofisina, una proteína típicamente sináptica, sugiriendo que los nAChRs α 9 podrían participar en la transmisión sináptica entre el nervio espláncnico y las células cromafines. Por ello, abordamos el registro de sEPSCs en cortes de glándula adrenal, en los que se preserva la citoarquitectura e inervación del tejido adrenomodular. En esta preparación, la administración α -conotoxina RgIA redujo en un $62 \pm 8\%$ ($n = 17$) la frecuencia de las sEPSCs, lo que refleja un efecto a nivel presináptico. Así mismo, pudo observarse una disminución del $\sim 36\%$ ($n = 17$) del tamaño medio de los eventos, indicativa de un efecto tanto presináptico como postsináptico. (Figura 1). La realización de un análisis cuantil permitió detectar una disminución del tamaño cuantil ($34 \pm 6,7\%$; $n = 5$), de los eventos, confirmatorio de una acción de la toxina a nivel postsináptico (14).

Debe señalarse que los nAChRs no solo controlan de forma directa la excitabilidad de las células cromafines dando lugar a cambios rápidos en el potencial de membrana, sino que también son capaces de hacerlo indirectamente mediante la modificación del acoplamiento intercelular dependiente de uniones en hendidura, existiendo una relación inversa entre el acoplamiento entre las células cromafines y la actividad de los nAChRs (8). Para investigar el papel de los nAChRs α 9 en el acoplamiento entre células cromafines monitorizamos la difusión del colorante fluorescente lucifer yellow desde una célula en la que fue introducido desde una pipeta de patch-clamp hacia las células vecinas. En estos experimentos, la superfusión de α -RgIA produjo un incremento del acoplamiento intercelular, evidenciable por la mayor probabilidad de detectar el indicador en las células vecinas. Este efecto estaría mediado por uniones en hendidura en

virtud de la capacidad de la carbenoxolona, un bloqueante no selectivo de conexinas formadoras de uniones en hendidura, para inhibir el efecto de la α -conotoxina RgIA (Figura 2) (14).

Por otra parte, es bien conocida la participación de las células cromafines de la médula adrenal en la respuesta del organismo al estrés. Por ese motivo, nos planteamos el estudio del posible papel de los nAChRs $\alpha 9$ de las células cromafines en la adaptación del organismo al estrés prolongado, reproducido experimentalmente por la exposición de los animales a una temperatura de 4°C durante 5 días (estrés por frío). En primer lugar debe apuntarse que en cortes de la glándula adrenal de animales estresados, se observa un incremento significativo de la frecuencia de las sEPSCs y de la excitabilidad celular, manifestada por el incremento de la descarga de potenciales de acción espontáneos. Ambos resultados serían indicativos de un aumento de la actividad sináptica que se traduciría en un incremento de la liberación de catecolaminas al torrente circulatorio por las células cromafines de la médula adrenal (Figura 3A) (11, 14).

Asimismo, durante el estrés por frío ocurren una serie de cambios evidenciables bioquímicamente, como el incremento significativo del ARNm y de la proteína del nAChR $\alpha 9$, que no se observan para otras subunidades de los nAChRs presentes en las células cromafines como la $\alpha 3$ o la $\alpha 7$ (Figura 3B) (14).

A fin de valorar si la sobre-expresión de nAChRs $\alpha 9$ tiene una traducción funcional hemos determinado la sensibilidad de las corrientes iónicas inducidas por la administración exógena de acetilcolina a la administración de α -conotoxina RgIA y de hexametonio, un bloqueante de los nAChRs $\alpha 3$. Es de destacar un comportamiento opuesto de ambos fármacos, con predominio del efecto bloqueante del hexametonio (~70% de inhibición) en animales control y de la α -conotoxina RgIA (~70% de inhibición) en animales estresados (14).

CONCLUSIÓN:

Los nAChRs $\alpha 9$ modulan la transmisión sináptica entre el nervio espláncico y las células cromafines de la médula adrenal de la rata facilitando la liberación de acetilcolina y contribuyendo a la generación de sEPSCs. Asimismo, participan en la regulación del acoplamiento intercelular entre las células cromafines y ven incrementada su expresión durante el estrés por frío. Ésta circunstancia posibilitaría el incremento de la descarga de potenciales de acción en las células cromafines durante la estimulación de alta frecuencia del nervio espláncico.

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo ha sido desarrollado en el marco de los proyectos BFU200506034 y CSD200800005 del Ministerio de Ciencia e Innovación, y S-SAL 02532006 de la Comunidad de Madrid.

BIBLIOGRAFIA

- Wonnacott S; Barik J.: Nicotinic Acetylcholine Receptors. Toris Cookson Publication, 2007; 28: 1-20. Bristol, UK
- Millar NS.: Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. Biochemical Society Transactions, 2003; (Pt 4): 869-874
- Elgoyhen A.B.; Johnson D.S.; Boulter J; Vetter D.E.; Heinemann S.: $\alpha 9$: an acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. Neuron, 1994; 79: 705-715
- Elgoyhen A.B.; Vetter D.E.; Katz E.; Rothlin C.V.; Heinemann S.; Boulter J.: $\alpha 10$: A determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2001; 98: 3501-3506
- Sgard F; Charpentier E.; Bertrand S.; Walker N.; Caput D.; Graham D.; et al.: A novel human nicotinic receptor subunit, $\alpha 10$, that confers functionality to the $\alpha 9$ -subunit. Molecular Pharmacology, 2002; 61: 150-159
- Lips K.S.; Pfeil U.; Kummer W.: Coexpression of $\alpha 9$ and $\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors in rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience, 2002; 115: 1-5
- Baker E.R.; Zwart R.; Sher E.; Millar N.S.: Pharmacological properties of $\alpha 9$ $\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors revealed by heterologous expression of subunit chimeras. Molecular Pharmacology, 2004; 65: 453-460
- Campos-Caro A.; Smillie F.I.; Dominguez del Toro E.; Rovira J.C.; Vicente-Agullo F.; Chapuli J, et al.: Neuronal nicotinic acetylcholine receptors on bovine chromaffin cells: cloning, expression, and genomic organization of receptor subunits. Journal of Neurochemistry, 1997; 68: 488-497
- Mousavi M.; Hellstrom-Lindahl E.; Guan Z.Z.; Bednar I.; Nordberg A.: Expression of nicotinic acetylcholine receptors in human and rat adrenal medulla. Life Sciences, 2001; 70: 577-590
- Di Angelantonio S.; Matteoni C.; Fabbretti E.; Nistri A.: Molecular biology and electrophysiology of neuronal nicotinic receptors of rat chromaffin cells. European Journal of Neurosciences, 2003; 17(11): 2313-2322
- Colomer C.; Olivos-Oré L.A.; Coutry N.; Mathieu M.N.; Arthaud S.; Fontanaud P.; Iankova I.; Macari F.; Thouénon E.; Yon L.; Anouar Y.; Guéroux N.C.: Functional remodeling of gap junction-mediated electrical communication between adrenal chromaffin cells in stressed rats. Journal of Neurosciences, 2008; 28(26): 6616-6626
- Ellison M.; Haberlandt C.; Gomez-Casati M.E.; Watkins M.; Elgoyhen A.B.; McIntosh J.M.; Olivera B.M.: $\alpha 9$ -RgIA: a novel conotoxin that specifically and potently blocks the $\alpha 9$ - $\alpha 10$ nAChR. Biochemistry, 2006; 45(5): 1511-1517
- Ellison M.; Feng Z.P.; Park A.J.; Zhang X.; Olivera B.M.; McIntosh J.M.; Norton R.S.: $\alpha 9$ -RgIA, a novel conotoxin that blocks the $\alpha 9$ - $\alpha 10$ nAChR: structure and identification of key receptor-binding residues. Journal of Molecular Biology, 2008; 377(4): 1216-1227
- Colomer C.; Olivos-Oré L.A.; Vincent A.; McIntosh J.M.; Artalejo A. R.; Guéroux N.C.: Functional characterization of $\alpha 9$ -containing cholinergic nicotinic receptors in the rat adrenal medulla: implication in stress-induced functional plasticity. Journal of neurosciences, 2010; 30(19): 6732-6742

La activación de la vía AKT-nNOS por morfina potencia la función del receptor NMDA: papel en la tolerancia opioide

Pilar Sánchez-Blázquez, María Rodríguez-Muñoz, Beatriz Fraile y Javier Garzón

El desarrollo de tolerancia a la morfina tiene como base la conexión existente entre el receptor opioide mu y el receptor de glutamato NMDA. En esta regulación participan una serie de quinasas, diferentes proteínas de señalización asociadas al receptor opioide mu como HINT1 y las proteínas RGSZ1 y RGSZ2. Así, en respuesta a la administración de morfina el complejo HINT1-RGSZ une PKC γ , para posteriormente modular la actividad de las proteínas Src y Gz/Gi, y así, producir una potenciación sostenida del receptor NMDA, lo que finalmente va a reducir la señalización del receptor opioide mu. El presente estudio demuestra que la administración intracerebroventricular de morfina en el ratón, activa la vía Akt/PKB-nNOS. Esta activación precede a la potenciación de la actividad de la cascada NMDAR/CAMKII por la acción combinada de PKC γ y Src. Por tanto, la vía Akt-nNOS actúa como iniciador de la señalización que da lugar a la hiperactivación del NMDAR y la inhibición del MOR.

La coexistencia de receptores ionotrópicos y metabotrópicos en la postsinapsis posibilita su interacción en función de la relativa abundancia de sus mediadores presinápticos. Entre los receptores inotrópicos, el receptor glutamatergico de NMDA (NMDAR) ha recibido particular atención dada su importancia en procesos fisiológicos esenciales como la excitabilidad sináptica, la plasticidad o la neurodegeneración (2). De forma general, los receptores acoplados a proteínas G (RAPG), son capaces de regular la actividad del NMDAR mediante la acción de quinasas como PKC o Src/Fyn (6). Entre los RAPG, el receptor opioide mu (MOR) ha sido extensamente caracterizado en su regulación por el NMDAR. En concreto, se ha descrito que la señalización mediada por el MOR se

modula por la cascada NMDAR/nNOS (5; 8), y que el desarrollo de tolerancia a la morfina es consecuencia de la hiperactivación de los NMDARs (11; 4). Por tanto, podemos concluir que la reducción en la eficacia analgésica de la morfina, que se observa en determinados estados de dolor persistente, participa una hiperactividad anormal en el tono funcional del NMDAR (1). Esta regulación cruzada entre el MOR y el NMDAR proporciona el sustrato molecular para entender la eficacia como analgésicos de los antagonistas de NMDAR en situaciones de tolerancia a los opioides.

Si bien los estudios farmacológicos nos permiten implicar a una serie de proteínas de señalización en estos procesos reguladores (5;7;8), no se conoce con precisión si todas ellas participan de un mecanismo común, o la secuencia de su activación. Con este propósito, hemos estudiado la posible relación entre la morfina y la vía AKT-nNOS en la potenciación de la actividad NMDAR. Así hemos analizado la relación entre la activación del MOR por la morfina y la vía Akt-nNOS en la sustancia gris periacueductal (PAG), estructura donde se localizan los receptores opioides que mayoritariamente median los efectos analgésicos supraespinales de los opioides. También evaluamos el efecto de inhibir ambas enzimas sobre el desarrollo de tolerancia a la morfina y la asociación de MOR con las correspondientes proteínas de señalización.

MÉTODOS:

El estudio se ha realizado sobre ratones macho CD1 de acuerdo con la Normativa vigen-

te de la UE (Directiva 86/609EEC). Los diferentes compuestos en estudio se administraron por vía intracerebroventricular (icv) en un volumen de 4 microlitros. La tolerancia aguda se produjo por la administración de una dosis de 10 nmoles de morfina que produce un efecto analgésico de 80% del máximo posible en el test (9). La analgesia se valoró mediante el método de la retirada de la cola utilizando agua a 52°C como estímulo nociceptivo.

Para comparar los efectos analgésicos con los eventos moleculares se obtuvieron las membranas sinaptosomales de PAG procedentes de animales control y sometidos a tratamiento. Las proteínas diana se inmunoprecipitaron según la metodología descrita (3). En el análisis de fosforilación se eliminaron las interacciones entre proteínas antes de proceder a su inmunoprecipitación y análisis. Al final del procedimiento las proteínas de la fracción soluble se concentran, se solubilizan y se procesan por SDS-PAGE (10-16%). La señal de los anticuerpos primarios se detectó mediante los correspondientes HP-secundarios, la señal quimioluminiscente se valoró en el ChemImager IS-5500. Los ensayos se realizaron por duplicado en dos o tres muestras procedentes de distintos grupos de ratones (n=6).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Nuestros datos indican que en PAG la unión de la morfina al MOR da lugar a una hiperfunción del receptor NMDA mediante la activación de la vía Akt/PKB-nNOS. Pocos minutos tras la administración icv de morfina (10 nmoles/ratón) se observa el reclutamiento de Akt a la membrana donde es activada por fosforilación de la treonina 308 y la serina 473. La activación transitoria de Akt es transmitida rápidamente a la nNOS en la membrana, lo que indica que el MOR esta

asociado a la producción de NO por la vía de Akt-nNOS. Unos minutos después, y previo al pico de efecto analgésico de la morfina, esta activación se pierde debido al reclutamiento de la quinasa al entorno del MOR, donde permanece inactiva. Por otra parte, la fosforilación, mediada por Akt, de nNOS en la serina 1417 va seguida de la fosforilación inactivante en la serina 847 por la CAMKII. Finalmente de forma similar a lo observado para Akt, nNOS se asocia al MOR para reducir la cascada de señalización, controlándose así los niveles de NO para que su producción excesiva no cause daño celular. Por otra parte, el zinc liberado por NO recluta a la PKC γ al MOR, y una vez activada la PKC γ esta activa a su vez a la Src que procede a fosforilar a la subunidad 2A del NMDAR en la tirosina 1325. La presencia de zinc y DAG extiende la activación de PKC de forma que, junto con la subsecuente activación del NMDAR, la CAMKII, conduce a la desensibilización del MOR (10). La tolerancia a la morfina se produce mediante la fosforilación de residuos citosólicos del MOR y su desacoplamiento de las proteínas Gi/Gz, que pasan a ser controladas por las proteínas RGSZ2 (7). Es de destacar que, la administración de un inhibidor de nNOS (LNNA) o de Akt (naltrindol) anulan la tolerancia a la morfina así como los eventos moleculares iniciados por el MOR que conducen a la activación del NMDAR.

En resumen, en el contexto de la regulación cruzada entre el MOR y el NMDAR, la activación temprana de la vía Akt-nNOS emerge como el iniciador de la vía PKC γ -Src que va a producir un incremento sostenido de la actividad NMDAR-CaMKII, lo que en ultimo termino va a controlar la señalización del MOR dando lugar a la aparición de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina. (Estudio financiado por FIS PI080417 y PS09-00332).

BIBLIOGRAFIA

- Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES (2006) Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol* 17: 592-604.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF (1999) The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 51: 7-61.
- Garzón J, Rodríguez-Muñoz M, López-Fando A, Sánchez-Blázquez P (2005) Activation of m-opioid receptors transfers control of G α subunits to the regulator of G-protein signaling RGS9-2: role in receptor desensitization. *J Biol Chem* 280: 8951-8960.
- Garzón Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P (2008) Do pharmacological approaches that prevent opioid tolerance target different elements in the same regulatory machinery? *Curr Drug Abuse Rev* 1: 222-238.
- Inoue M, Mishina M, Ueda H (2003) Locus-specific rescue of GluR γ 1 NMDA receptors in mutant mice identifies the brain regions important for morphine tolerance and dependence. *J Neurosci* 23: 6529-6536.
- Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, et al. (1999) G-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci* 2: 331-338.
- Rodríguez-Muñoz M, de la Torre-Madrid E, Sánchez-Blázquez P, Garzón J (2007) Morphine induces endocytosis of neuronal mu-opioid receptors through the sustained transfer of G α subunits to RGSZ2 proteins. *Mol Pain* 3: 19.
- Rodríguez-Muñoz M, de la Torre-Madrid E, Sánchez-Blázquez P, Wang JB, Garzón J (2008) NMDAR-nNOS generated zinc recruits PKC γ to the HINT1-RGS17 complex bound to the C terminus of Mu-opioid receptors. *Cell Signal* 20: 1855-1864.
- Sánchez-Blázquez P, García-España A, Garzón J (1995) In vivo injection of antisense oligodeoxynucleotides to G α subunits and supraspinal analgesia evoked by mu and delta opioid agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 275: 1590-1596.
- Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Muñoz M, Garzón J (2010) Mu-opioid receptors transiently activate the Akt-nNOS pathway to produce sustained potentiation of PKC-mediated NMDAR-CaMKII signaling. *PLoS One* 5(6):e11278.
- Trujillo KA, Akil H (1991) Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 251: 85-87.

Visfatina/PBEF/Nampt: una nueva diana farmacológica en inflamación vascular.

(Visfatin/PBEF/Nampt: a novel pharmacological target in vascular inflammation).

Romacho T, Cercas E, Vallejo S, Carraro R, Villalobos L, Sánchez Ferrer CF, Peiró C.

INTRODUCCIÓN:

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 constituyen dos verdaderas pandemias en preocupante expansión. De hecho son las dos únicas enfermedades de carácter no infeccioso consideradas epidémicas por la OMS [1, 2]. Tanto la obesidad como la diabetes tipo 2 se definen como enfermedades inflamatorias crónicas de bajo grado [3, 4].

En la actualidad, se ha superado la clásica idea del tejido adiposo como mero órgano de almacenamiento de energía para ser aceptado como un verdadero órgano endocrino con capacidad de sintetizar y secretar una serie de factores bioactivos denominadas adipocinas o adipocitoquinas [5]. Estas adipocitoquinas incluyen desde citoquinas del tejido adiposo a otras moléculas como hormonas, factores de crecimiento o enzimas. Algunos de estos factores, en condiciones normales participan en diversas funciones fisiológicas como la regulación de la ingesta y del peso corporal, la coagulación, la fibrinólisis, la reproducción, la sensibilidad a la insulina o la homeostasis vascular [6]. Sin embargo, en alteraciones metabólicas como la obesidad y/o la diabetes mellitus tipo 2 se ha descrito la aparición de un desequilibrio entre la producción de adipocitoquinas proinflamatorias en detrimento de las adipocinas antiinflamatorias (como la adiponectina), produciéndose inflamación del tejido adiposo y resistencia a insulina [7].

La visfatina/PBEF/Nampt (visfatina) es una de las adipocitoquinas más recientemente descritas [8]. Esta proteína resultó ser idéntica a dos moléculas previamente descritas, a saber: el factor incrementador de colonias pre-B (PBEF) [9] y la enzima nicotinamida fosforribosiltransferasa (Nampt) que cataliza uno de los pasos necesarios para la síntesis de dinucleótido de nicotinamida (NAD+) [10]. Aunque inicialmente se postuló que la visfatina podía ser un nuevo mimético de la insulina, los autores de este trabajo tuvieron que retractarse de dicha afirmación por falta de reproducibilidad [11].

Se ha descrito que los niveles plasmáticos de visfatina pueden estar aumentados en alteraciones metabólicas como la diabetes tipo 2 y la obesidad [12, 13]. Además, se ha descrito una correlación positiva entre los niveles de visfatina en plasma y la disfunción endotelial en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica [14, 15]. Por otra parte, los niveles plasmáticos de visfatina también se encuentran aumentados en otras alteraciones no metabólicas de carácter inflamatorio como la inflamación aguda de pulmón, donde ya se considera un biomarcador, la osteoartritis, la psoriasis o la enfermedad de Crohn [16]. A pesar de que cada vez más trabajos apuntan hacia la visfatina como un nuevo marcador de inflamación vascular, poco se conoce sobre el verdadero papel que desempeña esta adipocitoquina en el sistema cardiovascular.

Romacho T¹, Cercas E¹, Vallejo S¹, Carraro R², Villalobos L¹, Sánchez Ferrer CF¹, Peiró C¹.
¹Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

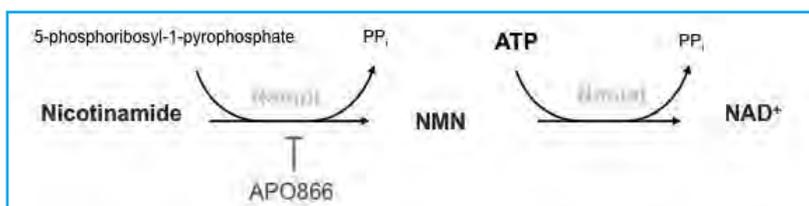


Figura 1. Esquema de la actividad enzimática de la nicotinamida fosforribosiltransferasa (Namt). Namt utiliza como sustrato la nicotinamida para producir mononucleótido de nicotinamida (NMN). En un paso posterior, el NMN puede ser transformado en dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD+) mediante la mononucleótido de nicotinamida adeniltransferasa (Nmnat). El fármaco experimental APO866 inhibe la actividad Namt. ATP: adenosín trifosfato.

En un trabajo previo, nuestro grupo ha demostrado que la visfatina/PBEF/Namt extracelular ejerce un efecto inflamatorio directo en las células de músculo liso de aorta humana (CMLAH) a través de su actividad enzimática Nampt [17], (Figura 1). Posteriormente quisimos averiguar si la visfatina podía ser sintetizada por las propias células vasculares humanas en cultivos, y el papel de la inflamación vascular en la síntesis local de visfatina.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Cultivos celulares

Los cultivos celulares de HUVEC y de CMLAH se obtuvieron por digestión enzimática a partir de cordones umbilicales humanos, o a partir de la capa media de aorta humana, respectivamente. Se siguieron los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki. Las HUVEC y las CMLAH se caracterizaron tanto por su aspecto morfológico como por inmunofluorescencia indirecta frente al factor VIII o α -actina, respectivamente (Figura 2).

Una vez establecidos cultivos confluentes, las HUVEC se expusieron a concentraciones crecientes de la interlequina (IL)-1 β (1-10 ng/ml) en experimentos de concentración-respuesta durante 18 h. Seguidamente se determinó la presencia de visfatina en los extractos celulares mediante Western blot, RT-PCR ó inmunofluorescencia indirecta. La activación de PARP-1 y NF- κ B por IL-1 se estudió mediante Western blot y EMSA respectivamente. En experimentos de secreción, las células se estimularon con 10 ng/ml de de IL-1 durante 24 h en presencia o ausencia del inhibidor de PARP-1, PJ34 (10 μ M) ó del inhibidor de NF- κ B, el ditiocarbamato de pirrolidina, (PDTC 100 μ M) y se determinó la secreción de visfatina ELISA e inmunocitoquímica en membranas immobilon-P.

RESULTADOS:

La visfatina se detectó por Western blot de manera constitutiva en las células vasculares huma-

nas. Por inmunofluorescencia indirecta, se observó que en células endoteliales humanas la visfatina apareció predominantemente en el núcleo siguiendo un patrón de distribución granular, mientras que en el músculo liso vascular la visfatina aparecía distribuida siguiendo un patrón más difuso por toda la célula. El contenido intracelular de visfatina fue muy superior en HUVEC en comparación con las CMLAH, por lo que decidimos centrar el resto del estudio en este tipo celular.

En las células endoteliales, un estímulo proinflamatorio como la interlequina IL-1 β (1-10 ng/ml) provocó un aumento del contenido proteico de visfatina en HUVEC de una manera dependiente de la concentración a partir de una concentración umbral de 2.5 ng/ml. Asimismo, la IL-1 β también provocó un cambio en la localización subcelular de visfatina desde el núcleo hacia el citoplasma, donde colocalizaba con filamentos de F-actina, sugiriendo una vía de secreción en células endoteliales. De hecho, en las HUVEC expuestas a IL-1 β durante 24 h, se observó la secreción de la adipoquina como una tinción positiva en forma de halo de secreción en membranas Immobilon-P, a la vez que el contenido de visfatina en los sobrenadantes las células estimuladas aumentó considerablemente.

En cuanto a los mecanismos de inducción de visfatina por IL-1 β , se requirió la activación previa de dos destacadas moléculas proinflamatorias clave en las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes tipo 2 como son el factor nuclear (NF)- κ B y la enzima poli-ADP ribosa polimerasa (PARP)-1. En efecto, la inducción de visfatina por IL-1 β se abolió por los respectivos inhibidores de la activación de NF- κ B, PDTC (100 μ M) y PARP-1, PJ34 (10 μ M). Ambos fármacos redujeron la localización de visfatina en el citoplasma tras la estimulación con IL-1 β .

DISCUSIÓN:

Las células endoteliales humanas contienen visfatina de manera constitutiva debido a su función nativa como enzima que participa en la síntesis de NAD+. Sin embargo, cuando las células endoteliales humanas son expuestas a un estímulo pro-inflamatorio, como la IL-1 β , la síntesis y la secreción de visfatina aumenta a través de un mecanismo que necesita de la activación previa de NF- κ B y PARP-1. A la vista de los resultados, proponemos que la visfatina secretada por el endotelio podría actuar de manera paracrina activando vías de señalización proinflamatorias en el músculo liso vascular subyacente (Figura 1) y favoreciendo la inflamación vascular.

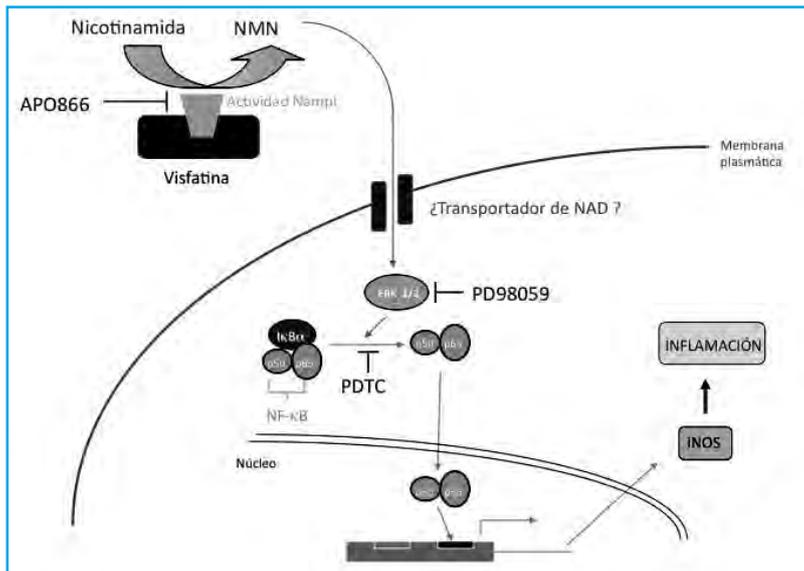


Figura 2. Esquema representativo de cómo la visfatina extracelular a través de su actividad enzimática Nampt produce mononucleótido de nicotinamida (NMN), que a su vez activa el eje proinflamatorio ERK 1/2-NF-κB-iNOS en células de músculo liso vascular humano en cultivo [17].

En cultivos de HUVEC se ha descrito que la visfatina puede activar el factor de transcripción NF-κB [18-20] y promover la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1, o E-selectina [19, 20], moléculas clave implicadas en el reclutamiento leucocitario y los eventos pro-ateroscleróticos [21]. Asimismo se ha descrito que en células endoteliales la visfatina promueve la activación de las metaloproteinasas de matriz (MMP)-2 y 9 [22] así como la liberación de cito-

quinas y quimioquinas como IL-6, IL-8 o la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1 [20, 23] promoviendo la adhesión de monocitos THP-1 [24]. Por todo ello, la visfatina, bien liberada por el tejido adiposo o sintetizada localmente en la pared vascular, a través de sus múltiples acciones que promueven la secreción de quimioquinas y citoquinas, el reclutamiento leucocitario en el endotelio, la inflamación en el músculo liso vascular y las células endoteliales y la degradación de la matriz extracelular, puede contribuir al desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Por tanto, la visfatina podría representar no sólo un marcador de inflamación vascular sino también una nueva diana terapéutica en la prevención y el tratamiento de la inflamación vascular, la disfunción endotelial y las enfermedades aterotrombóticas. El descubrimiento o desarrollo de fármacos que actúen sobre la síntesis de visfatina, su mecanismo de acción y las vías de señalización activadas por esta adipocitoquina para ejercer su acción deletérea, pueden ser la base de un futuro tratamiento para las complicaciones cardiovasculares asociadas a alteraciones metabólicas como la obesidad.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2008-01291 y SAF2008-00942), el Instituto de Salud Carlos III (RETICEF RD06/0013 y FIS PI061779). Tania Romacho es beneficiaria de un contrato FPU del Ministerio de Educación y Ciencia.

BIBLIOGRAFIA

1. (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894: 1-253
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 27: 1047-1053
3. Aras R, Sowers JR, Arora R (2005) The proinflammatory and hypercoagulable state of diabetes mellitus. Rev Cardiovasc Med 6: 84-97
4. Wellen KE, Hotamisligil GS (2003) Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 112: 1785-1788
5. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW (1998) Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord 22: 1145-1158
6. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R (2006) Adipocytokines. Novel link between inflammation and vascular function?. Journal of Physiology and Pharmacology 57: 505-528
7. Karastergiou K, Mohamed-Ali V (2010) The autocrine and paracrine roles of adipokines. Mol Cell Endocrinol 318: 69-78.
8. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 307: 426-430
9. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I (1994) Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol 14: 1431-1437
10. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, et al. (2002) Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. Eur J Immunol 32: 3225-3234
11. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. (2007) Retraction. Science 318: 565
12. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. (2006) Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 91: 295-299
13. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. (2008) Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 38: 71-72
14. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T (2007) Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 56: 451-458
15. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. (2008) Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 23: 959-965
16. Moschen AR, Gerner RR, Tilg H (2010) Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. Curr Pharm Des 16: 1913-1920
17. Romacho T, Azcutia V, Vazquez-Bella M, et al. (2009) Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. Diabetologia 52: 2455-2463
18. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS (2008) Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation. Diabetes Care 31: 758-760
19. Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. (2008) Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. Biochim Biophys Acta 1783: 886-895
20. Lee WJ, Wu CS, Lin H, et al. (2009) Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway. Int J Obes (Lond) 33: 465-472
21. Galkina E, Ley K (2007) Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: 2292-2301
22. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS (2009) Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. Atherosclerosis 205: 113-119
23. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ (2009) Visfatin stimulates production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells. Horm Metab Res 41: 281-286
24. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ (2009) Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. Clin Endocrinol (Oxf) 71: 202-207

Málaga

3, 4 y 5 de Octubre de 2011



XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología



convocatoria premio de investigación



- ▶ La Fundación Dr. Antonio Esteve convoca su duodécimo Premio de Investigación
- ▶ Este premio, de **18.000 €**, tiene carácter bienal y se otorgará al mejor trabajo de investigación farmacológica, en cualquiera de sus aspectos (diseño, síntesis, desarrollo galénico, evaluación clínica o de laboratorio, uso, etc.), publicado en cualquier revista científica durante los años 2008 y 2009.
- ▶ Sólo podrán concurrir autores españoles. En el caso de que se trate de un trabajo de colaboración con autores de otros países, el primer firmante deberá ser necesariamente español.
- ▶ Las nominaciones, realizadas por cualquiera de los autores, deberán remitirse a la Fundación Dr. Antonio Esteve **antes del 31 de enero de 2011** acompañadas de 5 separatas o fotocopias del trabajo o por correo electrónico en formato PDF. En la carta de solicitud, y sólo si el firmante lo desea, se puede resumir la aportación del trabajo en diez líneas como máximo y en inglés.
- ▶ Los trabajos remitidos serán evaluados por un tribunal internacional compuesto por:
 - Sergio Erill**, Barcelona (España)
 - Patrick du Souich**, Montreal (Canadá)
 - John Wood**, Londres (Reino Unido).
- ▶ El fallo se dará a conocer durante la segunda quincena de mayo de 2011 y el acto de entrega tendrá lugar durante el mes de junio de 2011. La entrega se hará al primer firmante del trabajo en nombre de todos los autores.
- ▶ Todas las nominaciones serán tratadas de forma confidencial y deberán ir dirigidas a: