

Actualidad en **Farmacología y Terapéutica**

AFT VOL.9 Nº1

MARZO 2011

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Farmacoterapia

Nuevos medicamentos

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

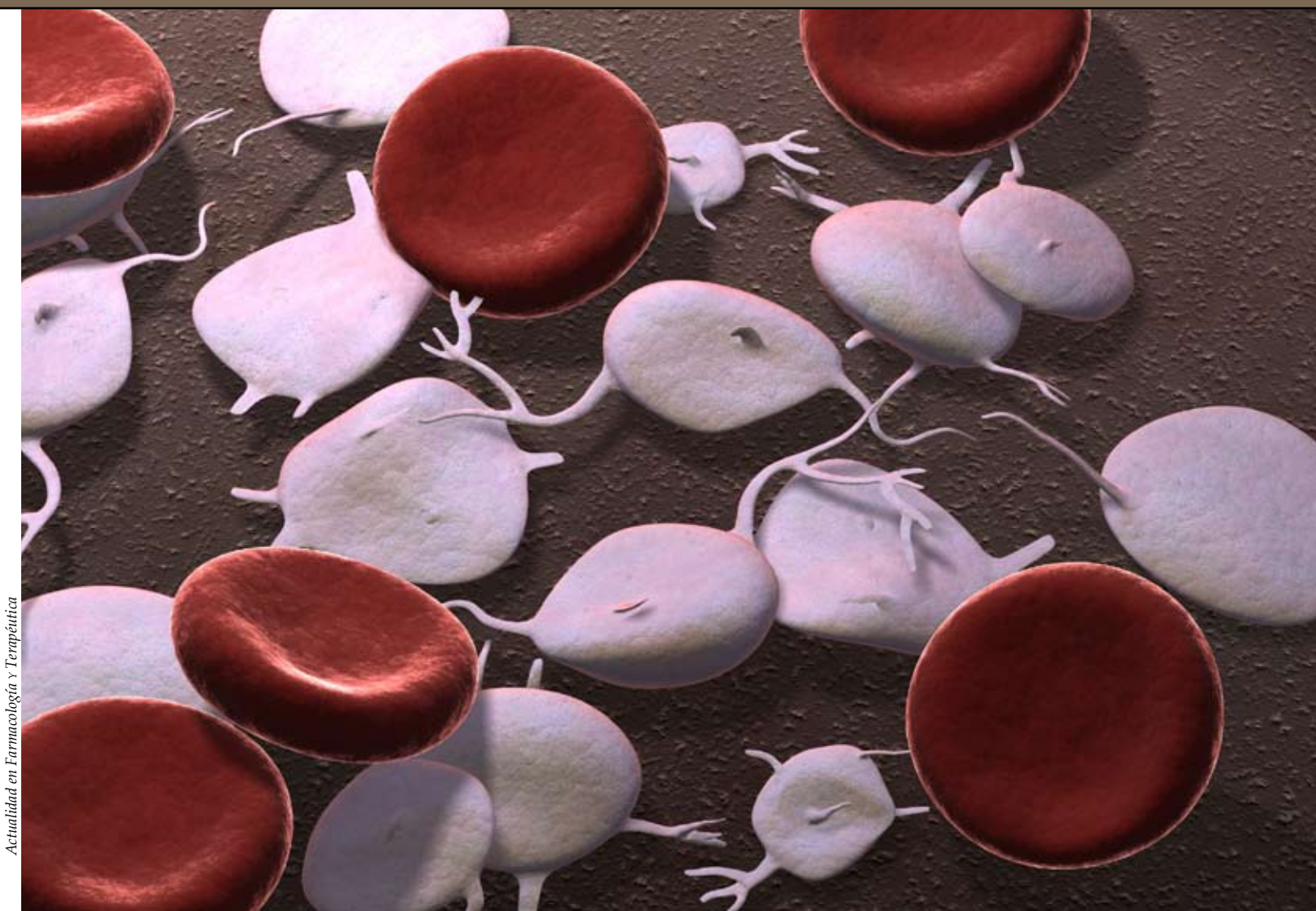
El fármaco y la palabra

Fronteras en terapéutica

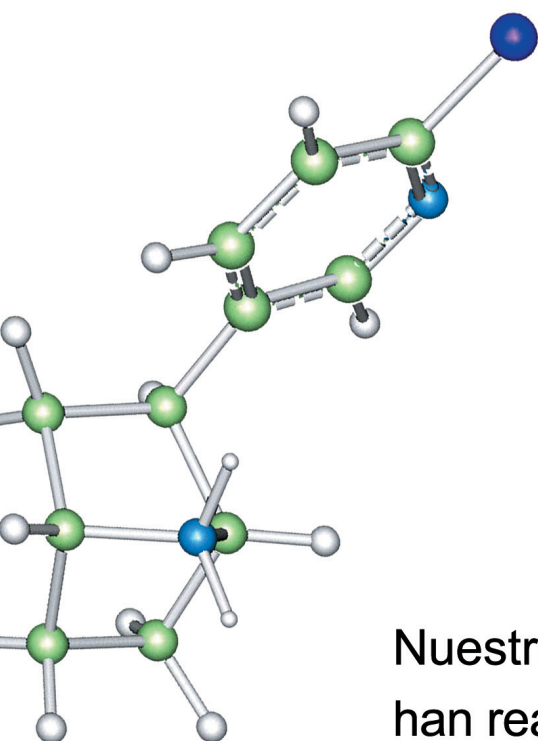
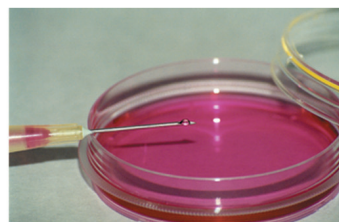
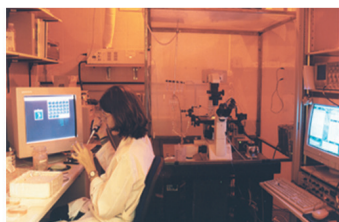
Noticias

La SEF informa

**Romiplostim en el tratamiento de la
trombocitopenia inmune primaria**



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'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio González Correa

CONSEJO ASESOR:

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

DISTRIBUCIÓN

Eva María Pérez Sacristán

Teléfono: 914 973 720

Correo-e: evamaria.psacristan@uam.es

PUBLICIDAD: CECILE PUBLICIDAD

Javier Area Usatorre

Teléfono: 915 013 543

Correo-e: javierarea@cclpublicidad.com

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

Trada: 3.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21/20

correo-e: ith@uam.es

<http://www.ifth.es>

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

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Luis San Roman del Barrio

Javier Ellena Aramburu

Juan López Belmonte

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Saldaña Sánchez

Manuel Vazquez Carrera

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca (Madrid), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Feria 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 Moratinos Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Saldaña Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), José Serrano Molina (Sevilla), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ángel Mª Villar del Fresno (Madrid), Mercedes Villarroya Sánchez (Madrid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

Anestesiología y reanimación: Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid); José Mª Pajares García (Madrid). **Endocrinología y Metabolismo:** Rafael 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 9 N°1

ÍNDICE

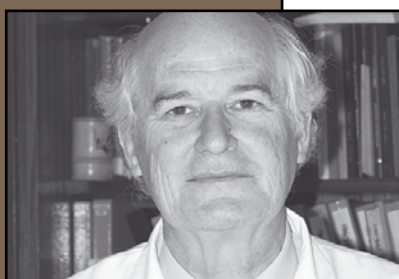


7 **Editorial del vicepresidente**
Investigación traslacional

7

9 **Editorial del Director**
Farmacriticxs

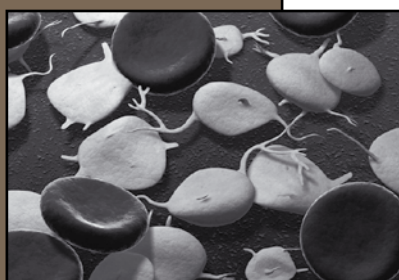
11 **Editorial Invitado**
Proyecto REDESRA



13 **Farmacoterapia**
Farmacogenética: presente y futuro

9

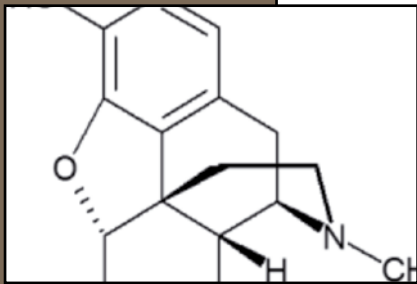
20 **Actualidad en torno al medicamento**
Romiplostim en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria



28 **Cultura y fármacos**
Uso de opiáceos en farmacoterapia: desde el pueblo sumerio hasta nuestros días

20

35 **Nuevos medicamentos**
Nuevos medicamentos en España



28



50



63

39 **Farmacovigilancia**

Notas de la AEMPS

43 **Casos farmacoterápicos**

Antibióticos y anticonceptivos: ¿una interacción relevante?

46 **Consultas terapéuticas**

Somnolencia y desorientación por fármacos

50 **El fármaco y la palabra**

Anglicismos en la SER

52 **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

59 **Noticias**

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

63 **La SEF informa**

64 *Comisión de farmacoterapéutica*

73 *Premio Almirall*

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



Revista
**Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica**

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

SUSCRIPCIÓN GRATUITA A LA REVISTA AFT

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

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

* Dentro del territorio Nacional



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

La investigación traslacional es una necesidad para poder avanzar en la mejora de los tratamientos de los pacientes, además de mejorar en ciencia y en el avance del conocimiento.

Investigación traslacional

La investigación traslacional debe comprenderse como una forma de investigación que incluye la aplicación de los descubrimientos de la ciencia básica biomédica hacia la clínica y, a la vez, se debe considerar que es la forma más idónea para realizar preguntas científicas relevantes provenientes de la propia actividad clínica hacia el laboratorio.

Hace unos días viajaba en el tren camino de Ciudad Real para impartir un seminario en el hospital de esa ciudad sobre investigación traslacional y reflexionaba sobre lo trascendental que es que todo el sistema sanitario nos mentalicemos de la importancia no solo de hacer investigación sino que además ésta sea traslacional.

La investigación traslacional es una necesidad para poder avanzar en la mejora de los tratamientos de los pacientes, además de mejorar en ciencia y en el avance del conocimiento.

Con frecuencia la investigación llamada básica, fundamentalmente realizada en los laboratorios, tarda años en tener repercusión clínica e incluso en ocasiones no la tiene. Por otro lado las preguntas que surgen en la clínica a pie de cama, las que se hace el clínico ante un paciente no llegan a ser trasladadas a los investigadores básicos. Este vacío es el que se tiene que llenar con la investigación traslacional.

La investigación traslacional debe comprenderse como una forma de investigación que incluye la aplicación de los descubrimientos de la ciencia básica biomédica hacia la clínica y, a la vez, se debe considerar que es la forma más idónea para realizar preguntas científicas relevantes provenientes de la propia actividad clínica hacia el laboratorio. **Así surgió la idea del laboratorio**

a la cabecera del enfermo y viceversa. Esta idea nació en los departamentos de investigación y desarrollo de hospitales y universidades canadienses, y se ha convertido en una prioridad en la integración de los descubrimientos farmacológicos y su desarrollo. De aquí, el llamado "bench to bedside" que se ha ido desarrollando en un número cada vez mayor de disciplinas. La aplicación real de los últimos y revolucionarios conocimientos científicos en la práctica clínica debe ser comprendida como una nueva forma de investigación. Siendo su objetivo el trasladar el descubrimiento desde el laboratorio a la clínica contribuyendo a mejorar el diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de las enfermedades que afectan al ser humano.

La Investigación Traslacional, al incorporar aspectos de ciencia básica e investigación clínica, se debe llevar a cabo en los departamentos básicos de la universidad u otros centros de investigación, que tengan vinculación con centros hospitalarios, se deben constituir equipos de trabajo formados por investigadores clínicos e investigadores básicos que se formulen preguntas, respecto a una patología o el enfermo en la mente y como meta.

Así los centros donde se combinan ambos tipos de investigación con la colaboración entre universidades, centros de investigación básica y hospitales de alto nivel asistencial y con excelente ac-

Los farmacólogos nos estamos incorporando a esta forma de investigación con fuerza y tenemos una oportunidad única de contribuir a la mejora de la calidad de la vida y al conocimiento

tividad científica clínica, son las instituciones ideales para realizar este tipo de investigación. Con la combinación de ambos tipos de investigación todas las partes ganan. En primer lugar, la investigación traslacional y la asistencia médica mejoran y, en segundo lugar, es un potente estímulo para que los investigadores básicos realicen una investigación más realista que beneficiará a corto o medio plazo la asistencia médica. Los hospitales universitarios que hayan conseguido integrar con éxito redes o sistemas sanitarios en su conjunto, con poblaciones bien definidas y con grupos de investigadores clínicos bien entrenados, probablemente, podrán integrar una gran plataforma de investigación, con intercambio de información bidireccional entre investigadores básicos y clínicos y, con el desarrollo de grandes bases de datos genéticas, fenotípicas, clínicas y farmacológicas. Para ello, también se requerirá de un notable desarrollo de la informática médica y de la bioinformática.

Para conseguir que la investigación traslacional sea exitosa se requiere por un lado mayor formación científica de los médicos asistenciales y, por el otro, mejorar la calidad asistencial mediante instrumentos de control independientes como los Colegios Profesionales, las Sociedades Científicas Médicas o a través de las Agencias de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica. Estas agencias tienen que ser transparentes en sus procesos, con independencia de su forma de trabajar, capaces de evaluar con rigor metodológico y ágiles para no convertirse en un freno en el desarrollo tecnológico.

El motivo fundamental del debate establecido ha sido **clarificar qué es lo que se entiende**

por investigación traslacional. Cuando se acuñó este término se entendía por investigación traslacional la aplicación de los conocimientos biomédicos básicos (biología molecular, genética) a la investigación clínica, y que este proceso fuese lo más rápido posible. Ello significaba que tenía que haber una transferencia efectiva de los nuevos conocimientos, mecanismos y técnicas generados por los avances obtenidos por la ciencia básica y conseguir de este modo mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y por tanto la salud de los ciudadanos.

Sin embargo, los investigadores de Servicios de Salud y los expertos en salud pública contemplan, en el momento actual, a la investigación traslacional como la forma más rápida para que los nuevos conocimientos científicos sean transferidos, no solamente a la investigación clínica, sino también a la práctica asistencial. Esta segunda área de investigación traslacional también perseguiría **conseguir una mejoría de la calidad asistencial** dando una información más apropiada de los conocimientos generados a los médicos asistenciales y a los pacientes. Este aspecto es realmente crucial para conseguir mejorar claramente la asistencia clínica y por ende mejorar la salud y la calidad de vida de los ciudadanos.

Los farmacólogos nos estamos incorporando a esta forma de investigación con fuerza y tenemos una oportunidad única de contribuir a la mejora de la calidad de la vida y al conocimiento.

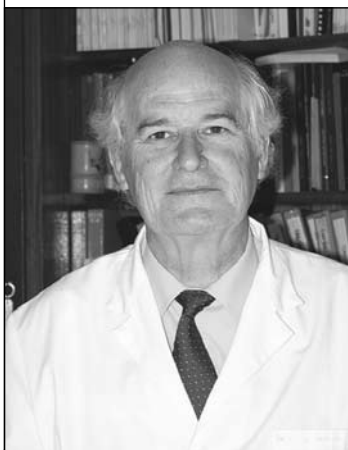
Un cariñoso saludo,

M^a Teresa Tejerina



Muchas cosas se juzgan imposibles de hacer, antes de que estén hechas.

Plinio el Joven



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.

Como indica su nombre, Farmacriticxs es un foro para analizar aspectos del medicamento que no se enseñan en la universidad: I+D, publicidad, farmacoeconomía, ética de la prescripción, genéricos, fármacos seguidores

Farmacriticxs

Los estudiantes de medicina de algunas universidades (Granada, Bilbao, Oviedo, Autónoma de Madrid) celebran desde hace un tiempo una jornada anual con el nombre de Farmacriticxs. Los promotores son jóvenes inquietos que pertenecen a la ya longeva Asociación Internacional de Estudiantes de Medicina (AIEME).

La filosofía de estas reuniones la recogen los alumnos Isabel Becerra, José Masegosa, Raquel González, Adrián García, Marta Viñarás, Raquel de Hita, Ignacio Morrás y otros miembros del comité organizador de Farmacriticxs II de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), en un breve texto que no tiene desperdicio: << En esta II Jornada de Farmacriticxs se tratarán aspectos éticos relacionados con el mundo del medicamento, centrándose en su implicación en la salud a nivel global y la formación de estudiantes y médicos. Como estudiantes de medicina y futuros prescriptores de medicamentos, esta jornada reviste gran interés, dadas las complejas interacciones que rodean al mundo del medicamento que influirán, sin duda, en nuestra práctica clínica diaria desde el momento en que nos licenciemos. Sin embargo, esta temática se aborda de forma muy superficial e incompleta en la facultad. Nuestra intención es acercar a los estudiantes esta realidad, creando para ello un espacio plural de aprendizaje y debate. Con ello esperamos que los ponentes de esta jornada, como los del año pasado, nos ayuden a desarrollar nuestro espíritu crítico. De esta manera, una vez analizadas las distintas facetas que inciden en el mundo del medicamento, desde la investigación en organismos públicos, la I+D en los laboratorios farmacéuticos y los aspectos reguladores gubernamentales, podamos entender la importancia de las circuns-

tancias que rodean a cada medicamento que prescribiremos, y a actuar en consecuencia de una forma ética y responsable.>>

En Farmacriticxs I, jornada celebrada el 9 de marzo de 2010, los alumnos organizaron un interesante programa: la cadena del medicamento: de la idea a la farmacia (Humberto Arnés, director general de Farmaindustria); regulación de medicamentos (Cristina Avendaño, directora de la AEMPS); industria y gasto farmacéutico (Carlos Ponte del Hospital General de Asturias y Pedro Luis Sánchez de Farmaindustria); ética de la investigación biomédica: de Nuremberg a nuestros días (Diego Gracia, Universidad Complutense); desarrollo clínico de medicamentos (Francisco Abad, Hospital de la Princesa, Madrid); ensayos clínicos que no se publican (Antonio García, Universidad Autónoma de Madrid); acceso a medicamentos esenciales en Angola (Santos Morais Nicolau, Universidad Agostino Neto, Luanda).

En Farmacriticxs II (2 de marzo de 2011) la jornada se inició con el tema de acceso a medicamentos esenciales, desarrollado por Javier Padilla, residente-3 de Medicina de Familia y Comunitaria en Sevilla, un antiguo estudiante de la UAM. Los medicamentos esenciales (sida, malaria) llegan con dificultad a países en vías de desarrollo. Me gusta llamarlos

La información directa al consumidor, sobre los medicamentos con receta, está prohibida en Europa; pero existen otras formas sutiles de informar al paciente sobre determinados fármacos

países empobrecidos porque, en realidad, son países ricos en recursos naturales, cuya explotación genera riqueza que no llega a la población, comentó.

Otro tema que despertó gran interés y debate fue el de la información y publicidad de medicamentos dirigida al consumidor, una mesa redonda que moderó Rafael Bravo (médico del Centro de Salud del Sector III de Getafe, Madrid) con dos ponencias a cargo de Julián Zabala (director de comunicación de Farmaindustria) y María Carmen Puerta (Área de control de Publicidad de Medicamentos, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid). Aunque la información directa al consumidor de medicamentos con receta está prohibida en Europa, se plantearon otras formas sutiles de informar al consumidor sobre determinados medicamentos.

El tema de genéricos y medicamentos imitadores o seguidores ("me too") lo desarrolló Lourdes Girona (Sección de Farmacia, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona). También se habló de la relación industria-universidad, de las fundaciones universitarias, de las patentes y

de las cátedras de patrocinio (Iván Manzanares, director de la OTRI, UAM). Finalmente, hubo una mesa redonda sobre formación médica continuada con puntos de vista desde la administración (Ricardo Ruiz de Adana, Agencia Laín Entralgo, Madrid), el residente (Marta Carmona, R1 de Psiquiatría) y la industria farmacéutica (Pedro Martínez, Janssen).

El debate fue intenso. Los alumnos preguntaban y preguntaban. Hubo posturas encontradas y visiones de los problemas muy distintas, desde la administración, el hospital y la industria farmacéutica. Pero quiero resaltar que los estudiantes, que fueron hipercríticos como corresponde a su edad, siguieron escrupulosamente la norma centenaria de que la universidad es, probablemente, el único lugar de las estructuras sociales, en el que se pueden expresar ideas con total libertad, en busca de la verdad y con el respeto y la cortesía debidos a las ideas de los demás. Eran las 7 de la tarde y el centenar de alumnos y ponentes que sobrevivimos a la interesante jornada Farmacriticxs II aún andábamos enzarzados sobre quién y cómo debe hacerse la formación médica continuada.



En el mundo anglosajón, la palabra "homing" se utiliza para referirse al hecho de encontrarse a gusto en el hogar, en casa; "home, sweet home!" suele decir un inglés al llegar a casa después de un agitado día. Tras un transplante de médula ósea, el hematólogo suele referirse al hecho de que las células hematopoyéticas pluripotenciales buscan hacer "homing" en su perdido hogar, la médula ósea. Es decir, buscan aclimatarse. Nuestra castellana palabra es más bonita que "homing".

Miguel Angel Reina,
Carmen Gomar
Sancho, José de Andrés
y otros autores*

Proyecto REDESRA

La asistencia, la docencia y la investigación constituyen los pilares en todo Servicio Médico, no obstante, cuando comparamos con otras especialidades médicas, la investigación en anestesia clínica es escasa y de menor rigor metodológico que en otras áreas de la medicina

Un grupo de anestesiólogos hemos propuesto el proyecto REDESRA, cuyo objetivo primordial es promover y fomentar el desarrollo de la investigación dentro de la anestesia regional y el tratamiento del dolor

Miguel Angel Reina, Carmen Gomar Sancho, José De Andrés y otros autores*

* Carlos Errando, Luis Miguel Torres, Clara Carmen Faura Ginés, Servando López Alvarez, Mercedes Echevarría, Josep Lluís Aguilar, Elena Catala, Luis Aliaga, Pablo Monedero, Juan Perez-Cajaville, Ana Sáez Fernández, Alberto Prats Galino, Xavier Sala, Vicente Roqués, María Isabel Martín Fontelles, Carlos Goicochea, José Antonio Carrascosa, Andrés López García, Juan Ignacio Gómez-Arnau Diaz-Cañabate, Alejandro Ortega Romero, Carmen Fernández, Belen de Jose Maria, Coia Basora, Carlos Morros Viñoles, Inocencia Fomet Ruiz, Francisco Palacio, Susana Galindo, Carlos Corbacho, María Luisa Ibarra Martí, Paula Carmona, Juan Cardona Pereto, Alex Serradell, Ana Pérez, Josep Masdeu, Raquel Fernández, Pablo Crispin Cuesta Montero, Miguel Angel G. Aroca, Elvira Bisbe Vives.
Los autores pertenecen a Servicios de Anestesiología y Reanimación de diferentes Hospitales españoles, Unidad de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina Universidad de Barcelona, Instituto de Neurociencias de Alicante, UMH-CSIC, Unidad de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos de Madrid.

Diferentes causas, llevan a que la producción científica de los anesthesiologos españoles redunde en pocas publicaciones en revistas con alto impacto. El resultado conlleva la dificultad de demostrar una trayectoria científica eficiente, cuando es necesario obtener una financiación para la investigación, o cuando se plantea una acreditación en investigación.

Entre las causas se encuentra, la falta de contenidos en metodología de la investigación durante el período de formación que limita la participación de las jóvenes generaciones de anesthesiologos en el desarrollo de investigaciones, y esto limita la investigación real, formal y con calidad suficiente para que sus resultados y conclusiones sean aceptados en revistas médicas influyentes.

La anestesia regional y el tratamiento del dolor son áreas del conocimiento que ofrecen numerosas oportunidades para la investigación clínica.

Podemos comprobar que algunos anesthesiologos han logrado potenciar su actividad formando grupos multidisciplinarios en los que se incluyen anatomistas, radiólogos, farmacólogos y neurólogos, entre otros.

Si nos detenemos en el análisis de otros factores, la investigación clínica para alcanzar una potencia estadística suficiente, muchas veces precisa trabajar sobre muestras con un número grande de pacientes que resulta difícil de obtener en un mismo hospital, por un solo grupo. Si a esto sumamos una metodología deficiente y recursos limitados, el resultado final puede ser desalentador.

Por otro lado, existen grupos minoritarios de anesthesiologos, que dedicados a la

investigación en anestesia regional y tratamiento del dolor, cumplen esas condiciones, aunque en ocasiones sus estudios son poco conocidos, en particular, por la propia comunidad joven de médicos anesthesiologos que intentan iniciarse en la investigación.

Por último, hay un colectivo de anesthesiologos en formación guiados por sus tutores a quienes se les debe ayudar a conocer el entramado actual de la investigación y dispongan de la opción de escoger el camino de la investigación, si así lo desean.

Conscientes de esta situación, un grupo de anesthesiologos interesados en el tema, hemos propuesto el proyecto REDESRA, cuyo objetivo primordial es promover y fomentar el desarrollo de la investigación dentro de la anestesia regional y el tratamiento del dolor bajo el soporte de una Sociedad Médica relacionada con el tema.

La Delegación española de la European Society of Regional Anaesthesia (ESRA)-España que agrupa a un numeroso grupo de anesthesiologos españoles interesados en este campo, tras analizar el proyecto, decidió dar su apoyo para llevarlo adelante, ofreciendo su organización y recursos, para dar soporte físico y hacer posible esta iniciativa. De esta forma a través de su Web estaremos en condiciones de aportar información detallada de investigadores activos, de sus proyectos y publicaciones, de recursos disponibles y cursos online sobre metodología de la investigación.

la contribución de los impulsores y responsables del proyecto, así como el esfuerzo participativo de los investigadores a este proyecto, es y será una colaboración totalmente desinteresada.

que este proyecto no está dirigido sólo hacia aquellos anesthesiólogos consagrados como investigadores, sino a todos aquellos profesionales interesados en la investigación, y en particular a quienes se inician

REDESRA será una Red de investigaciones e investigadores en Anestesia Regional y Tratamiento del dolor

La propuesta inicial, se planteó el 21 de Octubre de 2009, en la Clínica Universidad de Navarra y en medio del XV Reunión Anual de ESRA-España, donde tuvo lugar la reunión constitutiva de REDESRA. Tras recoger la opinión de una treintena de anesthesiólogos sobre el interés del proyecto, se discutió que debería ser REDESRA, sus objetivos y ámbito, así como su estructura y contenido en la página Web.

Se acordaron diferentes puntos que incluyeron los objetivos de REDESRA, y la necesidad de información sobre los grupos de investigadores, sus proyectos, y recursos para la investigación entre los que destacaron, incluir la legislación relacionada con la investigación, convocatorias, becas y ayudas, recursos bibliográficos, formación sobre metodología y ética. Otro apartado a considerar fue el denominado "tablón de anuncios", para establecer una comunicación fluida y cercana, donde se podrían presentar propuestas de investigación, recursos materiales y misceláneas.

Al finalizar la reunión se nombró editor científico del área REDESRA de la página Web de ESRA-España al Dr. Miguel Angel Reina Perticone, y se hizo énfasis en que este proyecto deberá ser dinámico, abierto a sugerencias y adaptable a las necesidades que vayan surgiendo. Para matizar su finalidad se indicó que este proyecto no está dirigido sólo hacia aquellos anesthesiólogos consagrados como investigadores, sino a todos aquellos profesionales interesados en la investigación, y en particular a quienes se inician. Para lograrlo será necesario contar con la generosidad y la experiencia de todos aquellos investigadores actualmente consagrados, que encontrándose identificados con este proyecto, hayan decidido cooperar.

En una segunda reunión REDESRA dentro XVI Reunión Anual de ESRA-España en Alicante 2010, se terminó de definir el proyecto y su puesta en escena a través de diferentes herramientas informáticas.

REDESRA aspira a ser un proyecto abierto y altruista que busca el progreso intelectual y científico de los individuos creando una red de

contactos con la intención de contribuir al progreso de la investigación en el área de la anestesia regional y el tratamiento del dolor en beneficio de nuestros pacientes.

Aunque nuestra propuesta tiene su origen en España, el objetivo final será extender el proyecto a toda Europa y a aquellas otras latitudes donde haya profesionales que se identifiquen con este propósito, canalizando el esfuerzo organizativo a través de todas las Delegaciones que forman el conjunto de ESRA a nivel internacional.

Esta estructura no pretende emular los Proyectos de Redes Científicas Temáticas impulsada desde Instituciones Oficiales, que existen en algunos países como España, con unos estándares de investigación tan elevados, que limitaría el acceso a la mayoría de los anesthesiólogos, no obstante de esas y otras Redes científicas se intentará aprender y aplicar todos aquellos recursos usados que hayan mostrado su utilidad.

Como uno de los objetivos de REDESRA son los investigadores noveles, en la página Web se incluirán tantos proyectos con resultados publicados en revistas, libros y Tesis, como proyectos sólo comunicados a Congresos y Reuniones Científicas.

En resumen, REDESRA será una Red de investigaciones e investigadores en Anestesia Regional y Tratamiento del dolor para facilitar las relaciones entre investigadores, a través de una estructura integrada que permita participar y potenciar el desarrollo de la investigación a todos aquellos que tengan la voluntad de hacerlo, intentando adaptar su contenido al perfil de sus usuarios, en su mayoría anesthesiólogos.

Animamos a todos aquellos que se identifiquen con este proyecto a participar de forma activa a través de <http://www.esra-spain.org>, a presentar sus proyectos, a potenciar la comunicación entre sus miembros, a enriquecernos de la información aportada, y compartir un proyecto común, que pretende ser un proyecto de todos y para todos.

Este artículo se publica simultáneamente en la Revista Española de Anestesiología y Reanimación, Revista de la Sociedad Española del Dolor, Revista de Cirugía Mayor Ambulatoria, Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (Sociedad Española de Farmacología)

Farmacogenética. Presente y futuro

La farmacogenética pretende el desarrollo de una terapia más eficaz y segura, reduciendo los costes, y por tanto mejorando la calidad asistencial. El valor predictivo del análisis farmacogenético previene la posible aparición de efectos adversos, y permite un ajuste de la dosis más personalizado. La importancia del diagnóstico molecular y la necesidad de que se convierta en parte de las pruebas rutinarias de laboratorio está clara. De hecho, ya se utilizan análisis genotípicos para la elección del fármaco más eficaz y seguro. No obstante, está lejos de la práctica clínica habitual. Existen muchas limitaciones y es necesaria la formación de los profesionales sanitarios en genética molecular, la realización de ensayos clínicos, el establecimiento de guías para el análisis de los resultados, la mejora de las tecnologías bioinformáticas, y la estandarización de los tests genéticos.

Teresa Cabaleiro y Francisco Abad-Santos

Son muchas las expectativas sanitarias que están despertando los avances en Farmacogenética. Más allá de los progresos en investigación básica, los principios que rigen esta disciplina empiezan a tener ya una clara traslación a la clínica diaria.

Desde hace décadas es indiscutible la variabilidad genética en la respuesta a los fármacos. Las primeras reflexiones farmacogenéticas estaban basadas en observaciones de los signos y síntomas clínicos en pacientes, y limitadas a fenotipos para los que una única variante genética tenía un gran efecto sobre la actividad del fármaco. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta depende de la contribución combinada de múltiples variaciones genéticas con efectos independientes que colectivamente producen un fenotipo identificable de susceptibilidad a una enfermedad o perfil de respuesta a un fármaco (Xing et al., 2010).

La sustitución del sistema empírico de ensayo y error en la selección y dosificación de los medicamentos por el de la obtención del perfil farmacogenético del paciente que permita valorar *a priori* qué medicamento muestra el equilibrio óptimo entre su nivel de eficacia y el riesgo de producirle efectos adversos, es el objetivo último de la Farmacogenética. Estos beneficios potenciales han motivado la incorporación de los datos farmacogenéticos a la investigación clínica y cada vez

hay más ensayos clínicos que cuentan ya con un análisis farmacogenético.

Aproximadamente uno de cada tres pacientes no responde correctamente a la terapia farmacológica prescrita. En pacientes oncológicos la tasa de eficacia es del 25%, y cerca del 30% en el caso de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, los ingresos hospitalarios debidos a reacciones adversas por fármacos representan el 1,7% en España, mientras que esta cifra es más elevada en Reino Unido (6,5%), y en Estados Unidos cada año 2,2 millones de pacientes sufren efectos adversos, aun cuando los fármacos han sido prescritos y administrados adecuadamente (Lazarou et al., 1998; Carrasco-Garrido et al., 2010). Además, las reacciones adversas graves son la principal razón de fallo del desarrollo de un nuevo fármaco y la retirada del mercado de fármacos aprobados. Por tanto, la identificación de factores de riesgo genéticos para reacciones adversas graves, podría significar el descenso de la incidencia de reacciones adversas y la mejora del proceso de desarrollo de fármacos.

Qué esperar de la Farmacogenética

La farmacogenética es una disciplina orientada al estudio de las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos, tanto a nivel de eficacia como de seguridad. Su principal objetivo es el desa-

*Teresa Cabaleiro
y Francisco Abad
Santos*

Servicio de
Farmacología Clínica.
Hospital Universitario
de la Princesa. Instituto
Teófilo Hernando de
I+D del Medicamento

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

La identificación de factores de riesgo genéticos para reacciones adversas graves podría significar el descenso de la incidencia de reacciones adversas y la mejora del proceso de desarrollo de fármacos

rollo de la medicina individualizada, para poder optimizar la eficacia de los fármacos, limitar la toxicidad de los mismos, reducir los costes, y por tanto mejorar la calidad asistencial.

Una de las principales ventajas de estudiar el genotipo es que éste no varía a lo largo de toda nuestra vida, y por tanto sólo es necesario determinarlo una vez. Otros beneficios del análisis farmacogenético son la disminución de la aparición de reacciones adversas, una elección del fármaco más segura, un mejor cumplimiento del tratamiento, una mayor probabilidad de éxito terapéutico y una disminución del coste para el sistema sanitario. Los avances en farmacogenética ofrecen asimismo un mecanismo que permite prescribir fármacos apartándose del empirismo, y no solo identificar el mejor medicamento sino también realizar recomendaciones de la dosis más segura y efectiva según el genotipo individual de cada paciente. Esto reducirá sustancialmente la necesidad de hospitalización y los costes asociados.

La farmacogenética ya se aplica a gran escala, obteniendo simultáneamente diversas variantes genéticas en un mismo individuo o cultivo celular; existe una creciente fiabilidad en las diversas tecnologías involucradas, y se esperan mejoras en la interpretación de los datos. Entre los beneficios esperados cabe destacar unas menores tasas de fracaso en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, una progresión más rápida desde el descubrimiento hasta los ensayos clínicos, así como terapias más exitosas para subgrupos particulares de pacientes.

No obstante, parece que la aplicación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica habitual sigue siendo limitada, y presenta retos importantes. Los médicos pueden tener dificultades para interpretar el valor clínico de los resultados de las pruebas farmacogenéticas, por lo que son necesarias directrices que enlacen el resultado de un test farmacogenético con las recomendaciones terapéuticas, y sistemas de salud multidisciplinarios que formen a médicos y pacientes sobre la prevención, detección y tratamiento personalizados de la enfermedad. Además, para hacer efectiva la medicina personalizada, las técnicas genómicas deben estar estandarizadas e integradas dentro de los sistemas de salud. La aplicación completa de la medicina personalizada también requiere cambios en las políticas reguladoras y econó-

micas así como en la legislación relacionada con la protección de datos.

La era de los GWAS

La biología molecular ha desarrollado las tecnologías de secuenciación y genotipado a un alto nivel de eficiencia y reducción de costes. Estos avances han permitido el desarrollo de estudios a gran escala. En este sentido, cada vez son más frecuentes los *Genome Wide Association Studies* (GWAS), en los que se evalúan miles de polimorfismos en muestras de miles de pacientes. Los GWAS se empezaron a utilizar sobre el año 2002, pero desde 2005 se han expandido rápidamente. Inicialmente, las enfermedades monogénicas fueron las dianas de los investigadores; sin embargo, ahora también se identifican genes para enfermedades poligénicas y de respuesta a fármacos.

Los estudios GWAS no cuentan con genes candidatos, sólo asumen que en algún lugar del genoma existen polimorfismos genéticos que afectan el fenotipo de interés, y llevan a cabo una búsqueda imparcial de todo el genoma completo para encontrarlos. Esto se realiza mediante la utilización de tecnologías de chips de ADN, actualmente muy eficientes, que comparan la actividad de múltiples genes en células enfermas y sanas, y examinan la presencia de polimorfismos de un único nucleótido (SNP) específicos de forma rápida y asequible (Mitani et al., 2009). De esta forma, se pueden estudiar de forma simultánea hasta 1 millón de SNP, aunque incluso esta enorme cantidad de variantes es sólo una pequeña fracción del número total de variantes conocidas o previstas en la población humana.

Los GWAS han tenido mucho éxito en la identificación de variantes genéticas asociadas al riesgo de enfermedades. Muchas de estas asociaciones se detectan en genes que no han sido considerados candidatos para el efecto estudiado, proporcionando nuevos conocimientos sobre la biología de la enfermedad. Además, el gran número de polimorfismos analizados en un GWAS requiere el uso de niveles estrictos de significación estadística para evitar falsos positivos, y dado que el tamaño muestral es elevado en este tipo de estudios, tiene poder para detectar asociaciones para las variantes con efectos modestos sobre el fenotipo.

En los últimos años se han realizado cientos de estudios GWAS, que han logrado identifi-

car decenas de genes que contribuyen al riesgo de muchas enfermedades y condiciones, tales como la diabetes (Reddy et al., 2011), enfermedades cardiovasculares (Landstrom y Ackerman, 2009), asma (Michel et al., 2010), y enfermedades neurodegenerativas (Ertekin-Taner, 2010). La era de la farmacogenética GWAS acaba de empezar, y el número de estudios publicados crece día a día, tanto sobre la respuesta a fármacos (esquizofrenia y olanzapina, hipertensión y tiazida, artritis reumatoide y anti-TNF) como acerca de los efectos adversos de los mismos (aumento de transaminasas por ximelagatrán, osteonecrosis por bifosfonatos, miopatía por estatinas, o lesión hepática por flucloxacilina).

Aplicación a la práctica clínica

Los aspectos más importantes de la medicina personalizada incluyen la evaluación del riesgo de enfermedades complejas comunes basada en variaciones en el ADN, la aplicación de dianas moleculares para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades, la terapia basada en el genoma, y la selección de dosis de fármacos. El incumplimiento del tratamiento por parte del paciente conduce a efectos adversos y aumento de costes; cuando la terapia personalizada resulta más eficaz o presenta menos efectos secundarios, se puede suponer que es más probable que los pacientes cumplan con sus tratamientos.

Aunque tienen un desarrollo incipiente, ya existen pruebas para el diagnóstico molecular mediante las cuales los médicos pueden seleccionar los fármacos y las dosis para cada paciente de forma individual. Uno de los campos donde más ha progresado la farmacogenética en los últimos años ha sido en el estudio de las vías de metabolización de los fármacos, que determinan la actividad y gran parte de las reacciones adversas de los fármacos. El análisis de los pacientes antes de iniciar una terapia para determinar la capacidad de metabolizar diferentes clases de fármacos es un área clave y emergente de investigación.

Algunas variaciones genéticas han sido asociadas a múltiples enfermedades, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama, fibrosis quística, y hemofilia (Food and Drug Administration, 2010). Muchas fichas técnicas de fármacos han sido actualizadas con la adición de recomendaciones de análisis de biomarcadores genéticos. En la *Tabla 1* se recogen algunas parejas fármaco/

Tabla 1. Algunas de las parejas fármaco/biomarcador genético que incluye la FDA.

Fármaco	Biomarcador genético
Warfarina	CYP2C9/VKORC1
Carbamacepina	HLA-B*1502
Abacavir	HLC-B*5701
Panitumumab	Mutación en KRAS
Irinotecan	UGT1A1
Erlotinib	Expresión de EGFR
Cetuximab	Expresión de EGFR
Rasburicasa	Deficiencia en G6PD
Trastuzumab	Sobreexpresión de Her2/neu
Tretinoína	Expresión PML/RAR
Imatinib	Expresión c-kit
Clopidogrel	CYP2C19

biomarcador genético de la *Food and Drug Administration* (FDA). Este organismo ha aprobado varios tests farmacogenéticos disponibles comercialmente, que detectan variaciones en genes que codifican enzimas que intervienen en el metabolismo de fármacos o dianas farmacológicas (CYP2C19, CYP2D6, UGT, VKORC1).

Las variaciones genéticas en enzimas que intervienen en el metabolismo de fármacos son relativamente frecuentes (*Tabla 2*). Las isoenzimas del citocromo P450 eliminan gran parte de los fármacos disponibles en este momento, incluyendo antidepresivos, antiepilépticos y antihipertensivos. En función del genotipo, los pacientes pueden clasificarse en metabolizadores lentos, normales y ultrarrápidos por las enzimas de este sistema. La mayor parte de la variabilidad interindividual depende de polimorfismos en las isoformas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 (Zhou et al., 2009).

Asimismo, determinados polimorfismos genéticos en el citocromo P450 se asocian con un mayor o menor riesgo de sufrir una enfermedad: el alelo CYP3A4*1B eleva significativamente el riesgo de que un hombre fumador sufra un cáncer pulmonar, y los homocigotos para alelos funcionales de CYP2D6 tienen un riesgo sensiblemente más elevado de desarrollar cáncer hepático. En cáncer de mama, los pacientes tratados con tamoxifeno, las variantes no funcionales de CYP2D6 están asociadas con una peor supervivencia libre de enfermedad y con una mayor frecuencia de toxicidad, aunque se necesitan más estudios sobre la asociación del genotipo CYP2D6 con la respuesta al fármaco (Ra-

La aplicación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica habitual sigue siendo limitada, y presenta retos importantes

Tabla 2. Algunas enzimas metabolizadoras de fármacos y el efecto de los polimorfismos sobre la actividad del fármaco.

Enzima	Fármacos	Polimorfismo
CYP2D6	Debrisoquina, sparteína y nortriptilina Codeína	Aumento del efecto del fármaco
		Descenso del efecto del fármaco
CYP2C9	Warfarina Fenitoína	Aumento del efecto del fármaco
CYP2C19	Omeprazol	Aumento del efecto del fármaco
N-acetiltransferasa	Isoniazida Hidralazina Procainamida	Aumento del efecto del fármaco
UGT1A1	Irinotecan Bilirrubina	Aumento del efecto del fármaco Síndrome de Gilbert
TPMT	Azatioprina Mercaptopurina	Aumento del efecto del fármaco (toxicidad)
COMT	Levodopa	Aumento del efecto del fármaco

món y Cajal et al., 2009). Por otro lado, cabe destacar que el CYP2D6 interviene en la eliminación de fármacos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, y mutaciones en esta isoenzima pueden dar lugar a reacciones adversas. De hecho, alrededor del 20% de los Caucásicos son deficientes para CYP2D6, y aproximadamente el 40% de los antipsicóticos son sustratos de CYP2D6.

La N-acetiltransferasa es otra enzima hepática importante que regula la acetilación de fármacos en el hígado, de tal manera que los acetiladores lentos pueden experimentar toxicidad cuando toman dosis normales de fármaco (procainamida, isoniazida, hidralazina y sulfonamidas) y los rápidos pueden no responder a isoniazida o hidralazina (Crettol et al., 2010).

El test genético para *HLA-B*5701* en pacientes que van a iniciar el tratamiento con abacavir se ha extendido, y elimina los casos de hipersensibilidad asociada (Mallal et al., 2008). Asimismo, la asociación entre el genotipo de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y la respuesta a tiopurinas ha permitido la incorporación del análisis genotípico para el ajuste de la dosis y la reducción de la aparición de efectos adversos. Ambas pruebas genotípicas (*HLA-B*5701* y *TPMT*) se realizan actualmente en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Además, reciente hemos puesto a punto la determinación de polimorfismos de la *IL28B*, que se han asociado con la respuesta al tratamiento de la hepatitis C.

Para ser coste efectivo, la planificación sanitaria estratégica debe pasar del tratamiento de la enfermedad a su prevención. Por tanto, lo ideal sería evaluar los factores de riesgo genéticos antes de la aparición de los síntomas, durante el estado de salud. Así, se recomienda que las mujeres con una historia familiar de cáncer de mama u ovarios se realicen el test genético para la mutación *BRCA*, y si son portadoras de mutaciones tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de mama y ovarios (Muggia et al., 2011), y este conocimiento ayudaría en la toma de decisiones sobre la susceptibilidad a la enfermedad cuando está sana. Otro ejemplo es el caso de sujetos con historia familiar de cáncer de colon y el análisis de variaciones en los genes *MLH1* y *MSH2*, que hacen que el riesgo de cáncer de colon sea de hasta un 60% (Schafmayer et al., 2007). Además, los datos de expresión de todo el genoma pueden ser utilizados para identificar subtipos de cáncer no claramente diagnosticado mediante los métodos tradicionales; por ejemplo, para diferenciar nuevas subclases del linfoma de Burkitt y linfoma de células B difuso (Dave et al., 2006). Por tanto, la información genética redefine los fenotipos de la enfermedad así como las estrategias terapéuticas.

En estos momentos es indudable la importancia del diagnóstico molecular y la necesidad de que se convierta en parte de las pruebas rutinarias de laboratorio para que los médicos y farmacéuticos seleccionen los medicamentos y las dosis adecuadas para cada paciente. La aplicabilidad clínica de las pruebas farmacogenéticas debería ser considera-

Para hacer efectiva la medicina personalizada, las técnicas genómicas deben estar estandarizadas e integradas dentro de los sistemas de salud

En el futuro será considerado no ético el no realizar pruebas de genética a pacientes expuestos a dosis de fármacos que puedan provocarles reacciones adversas

da para: enfermedades crónicas que requieran largos períodos de terapia; terapias a largo plazo antes de que su eficacia esté evaluada; terapias muy caras; osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas y cáncer, para las cuales una terapia inadecuada puede tener consecuencias irreversibles; tratamientos asociados con un severo, pero bajo riesgo de un evento adverso; de acuerdo con el coste, que provoquen una alta incidencia de un evento adverso desagradable.

El número de tests diagnósticos que aparecen en las etiquetas de los medicamentos aprobados por la FDA es cada vez mayor, así como el número de productos farmacéuticos con recomendaciones de pruebas genéticas para la determinación de la selección de prescripción o la dosis (Vastag, 2006). Además de continuar la actualización de fichas técnicas con la información genómica, se espera que la FDA desarrolle guías de orientación para la industria que tendrán un impacto en el desarrollo de fármacos en los próximos años. La *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention* (EGAPP) ya ha desarrollado recomendaciones para la aplicación de la toma de decisiones a la práctica clínica (Botkin et al., 2010).

Impacto de los resultados farmacogenéticos

La utilidad de un test genético diagnóstico no radica en el test en sí mismo sino en el impacto que el resultado tiene sobre la decisión de la selección del fármaco y su dosis, medido como la reducción en la mortalidad o morbilidad de la enfermedad, o una mejora en la seguridad del fármaco. La incorporación de la medicina personalizada en la estructura del sistema de atención de salud puede ayudar a resolver muchas ineficiencias, como establecimiento de dosis por ensayo y error, la hospitalización de los pacientes por reacciones graves a un medicamento, o los diagnósticos tardíos.

La inclusión de la farmacogenética en la práctica clínica necesita la identificación de subpoblaciones de pacientes para un agente terapéutico específico, y el desarrollo de métodos clínicamente prácticos, económicos, rápidos y precisos para la determinación de la composición genética de los individuos. También hay muchas cuestiones éticas, legales y morales que deben abordarse antes de implementar un modelo generalizado de medicina personalizada (Ikediobi et

al., 2009). De hecho, en el futuro será considerado no ético, el no realizar pruebas de genética a pacientes expuestos a dosis de fármacos que puedan provocarles reacciones adversas.

A pesar de las grandes perspectivas que presenta este área en la predicción de respuesta (tanto en cuanto a eficacia como seguridad) y ajuste de dosis de fármacos, y el beneficio que supone a la comunidad sanitaria, la farmacogenética todavía está lejos de formar parte del día a día de la consulta médica. No obstante, se está incorporando lentamente en la práctica clínica y ya se utiliza para ajustar la dosis o predecir la respuesta a algunos fármacos. La mayoría de los médicos utilizan de forma muy limitada los datos farmacogenéticos en la práctica clínica, salvo en especialidades como cáncer y SIDA, y existe un gran vacío entre la situación ideal y la realidad. Es necesario un esfuerzo por parte de los médicos, así como un mayor compromiso de formación de profesionales de la salud en el conocimiento genómico para tomar decisiones con respecto a la terapéutica. Por ello, es importante el desarrollo de ensayos clínicos que ayuden a descubrir y confirmar marcadores genéticos asociados con la respuesta a fármacos, fundamentalmente aquellos dirigidos al tratamiento de enfermedades con elevadas tasas de fracaso terapéutico, falta de eficacia o efectos adversos graves, así como ensayos sobre el impacto económico en el sistema de salud. Debido a los costes de realizar tests genéticos en pacientes también son necesarios estudios coste-efectividad, para asegurar que los medicamentos que utilizan tests genéticos son usados cuando son necesarios y cuando muestran un verdadero coste-beneficio comparado con las terapias tradicionales.

Además de la obvia utilidad médica asistencial, este tipo de información es de creciente aplicación en la industria farmacéutica: descubrimiento y validación de dianas moleculares, evaluación de eficacia y toxicidad de compuestos conocidos, identificación de subgrupos de pacientes, y predicción de respuestas en pacientes individuales. La farmacogenética también tiene un papel en el desarrollo de fármacos, eliminando productos inapropiados en etapas tempranas del desarrollo y excluyendo pacientes inadecuados por su perfil genético (Dubey et al., 2008). El fármaco trastuzumab es un ejemplo importante del desarrollo de fármacos utilizando la farmacogenética, es un anticuerpo

monoclonal cuya diana es HER-2 en células de cáncer de mama, comercialmente exitoso después de la identificación de la subpoblación de pacientes diana, pacientes que específicamente sobreexpresaban HER-2.

Un futuro asegurado

El éxito de la medicina personalizada aumentará o caerá en función de su capacidad de demostrar su valor al sistema sanitario, a la industria y a los pacientes. La integración de las pruebas farmacogenéticas en la práctica médica en el futuro dependerá en gran medida de la aceptación de las pruebas por los médicos y los pacientes. La información del genoma personal del paciente permitirá a los médicos desarrollar un enfoque terapéutico más dinámico y personalizado, basado en la susceptibilidad del paciente a diferentes enfermedades y la posible respuesta al tratamiento. Las principales preocupaciones expresadas por los médicos de cabecera sobre la implementación de la farmacogenómica en la práctica médica de rutina son los siguientes: la presión sobre los pacientes a someterse a pruebas genéticas, las consecuencias negativas de las pruebas, la posibilidad de discriminación basada en los resultados del examen, y la posible violación de la intimidad (Rogausch et al, 2006).

El avance de la farmacogenética requiere una mejora de las herramientas bioinformáticas para evaluar el significado funcional de variantes raras identificadas en genes con un potencial impacto farmacogenético, que ayuden al médico a interpretar los datos y prescribir en función de ellos. Además serán necesarios avances en la comprensión de cómo la variación genética afecta a la respuesta a fármacos y en la utilidad clínica de aplicar la información genética en la prescripción de fármacos.

Por otro lado, el uso de los datos farmacogenéticos puede reducir el tiempo y el coste de desarrollo de fármacos, ya que mediante pruebas genéticas, los investigadores pueden preseleccionar los pacientes para los estudios, utilizando los más propensos a res-

ponder o con menos probabilidades de sufrir efectos secundarios. Este enfoque podría reducir el tamaño, el tiempo y los gastos de los ensayos clínicos.

La dirección futura de la farmacogenómica estará en gran medida influenciada por la evolución de las tecnologías de detección genética en las próximas décadas, y la aplicación de estas tecnologías en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas. Con el fin de lograr una disciplina madura habría que mejorar la formación de los médicos en el uso de la detección genómica en la práctica clínica diaria, acelerar la normalización y validación de las pruebas genéticas, la regulación de las cuestiones éticas, sociales y económicas, y la incorporación de procedimientos de farmacogenómica en el desarrollo de fármacos y medicamentos en el mercado con el fin de optimizar la terapéutica. La medicina personalizada tiene todavía un largo camino por recorrer, pero en muchos aspectos puede considerarse como la respuesta del siglo XXI para el uso racional de los medicamentos: el medicamento correcto en la dosis correcta en el paciente correcto en el momento adecuado. El progreso real vendrá cuando los nuevos productos clínicamente beneficiosos sean incorporados a la práctica clínica.

Desentrañar la creciente complejidad del genoma humano y la comprensión de cómo la variabilidad genética en las personas influye en su respuesta a los fármacos seguirá siendo un reto para las próximas décadas. La medicina personalizada es inevitable.

Lo ideal sería evaluar los factores de riesgo genéticos antes de la aparición de los síntomas, durante el estado de salud

BIBLIOGRAFÍA

1. Xing, J.; W atkins, W.S.; Shlien, A.; Walker, E.; Huff, C.D.; Witherspoon, D.J.; Zhang, Y.; Simonson, T.S.; Weiss, R.B.; Schiffman, J.D.; Malkin, D.; Woodward, S.R.; Jorde, L.B.: Toward a more uniform sampling of human genetic diversity: a survey of worldwide populations by high-density genotyping. *Genomics*, 2010; 96: 199-210.
2. Carrasco-Garrido, P.; de Andrés, L.A.; Barrera, V.H.; de Miguel, G.A.; Jiménez-García, R.: Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Service Research*, 2010; 13; 10:287.
3. Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *The journal of the American Medical Association*, 1998; 279: 1200-1205.
4. Mitani, Y., Lezhava, A., Sakurai, A., Horikawa, A., Nagakura, M., Hayashizaki, Y., Ishikawa, T.: Rapid and cost-effective SNP detection method: application of SmartAmp2 to pharmacogenomics research. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1187-1197.
5. Reddy, M.P., Wang, H., Liu, S., Bode, B., Reed, J.C., Steed, R.D., Anderson, S.W., Steed, L., Hopkins, D., She, J.X.: Association between type 1 diabetes and GWAS SNPs in the southeast US Caucasian population. *Genes and Immunity*, 2011 (in press).
6. Landstrom. A.P., Ackerman, M.J.: GWAS or Gee Whiz, PSAS or Pshaw: elucidating the biologic and clinical significance of genetic variation in cardiovascular disease. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 1751-1753.
7. Michel, S., Liang, L., Depner, M., Klopp, N., Ruether, A., Kumar, A., Schedel, M., Vogelberg, C., von Mutius, E., von Berg, A., Bufe, A., Rietschel, E., Heinzmann, A., Laub, O., Simma, B., Frischer, T., Genuneit, J., Gut, I.G., Schreiber, S., Lathrop, M., Illig, T., Kabesch, M.: Unifying candidate gene and GWAS Approaches in Asthma. *Public Library of Sciences One*, 2010; 5: e13894.
8. Ertekin-Taner, N.: Genetics of Alzheimer disease in the pre- and post-GWAS era. *Alzheimer's Research and Therapy*, 2010; 2: 3.
9. Zhou, S.F., Liu, J.P., Chowbay, B.: Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metabolism Reviews*, 2009; 41: 89-295.
10. Muggia, F., Safra, T., Dubeau, L.: BRCA genes: lessons learned from experimental and clinical cancer. *Annals of Oncology*, 2011; 22 Suppl 1: i7-10.
11. Ramón y Cajal, T., Altés, A., Paré, L., Del Rio, E., Alonso, C., Barnadas, A., Baiget, M.: Impact of CYP2D6 polymorphisms in tamoxifen adjuvant breast cancer treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009; 119: 33-38.
12. Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., Molina, J. M., Workman, C., Tomazic, J., Jagel-Guedes, E., Rugina, S., Kozyrev, O., Cid, J.F., Hay, P., Nolan, D., Hughes, S., Hughes, A., Ryan, S., Fitch, N., Thorborn, D. and Benbow, A.: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*, 2008; 358: 568-579.
13. Food and Drug Administration. Genomics: genomics overview. Accessed at www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics, 2010.
14. Vastag, B.: New clinical trials policy at FDA. *Nature Biotechnology*, 2006; 24: 1043.
15. Botkin, J.R., Teutsch, S.M., Kaye, C.I., Hayes, M., Haddow, J.E., Bradley, L.A., Szegda, K., Dotson, W.D.: Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genetics in Medicine*, 2010; 12: 228-235.
16. Ikediobi, O.N., Shin, J., Nussbaum, R.L., Phillips, K.A., UCSF Center for Translational and Policy Research on Personalized Medicine, Walsh, J.M., Ladabaum, U., Marshall, D.: Addressing the challenges of the clinical application of pharmacogenetic testing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2009; 86: 28-31.
17. Rogausch, A., Prause, D., Schallenberg, A., Brockmüller, J., Himmel, W.: Patients' and physicians' perspectives on pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*, 2006; 7: 49-59.
18. Schafmayer, C., Buch, S., Egberts, J.H., Franke, A., Brosch, M., El Sharawy, A., Conring, M., Koschnick, M., Schwiedernoch, S., Katalinic, A., Kremer, B., Fölsch, U.R., Krawczak, M., Fändrich, F., Schreiber, S., Tepel, J., Hampe, J.: Genetic investigation of DNA-repair pathway genes PMS2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, OGG1 and MTH1 in sporadic colon cancer. *International Journal of Cancer*, 2007; 121: 555-558.
19. Dave, S.S., Fu, K., Wright, G.W., Lam, L.T., Kluin, P., Boerma, E.J., Greiner, T.C., Weisenburger, D.D., Rosenwald, A., Ott, G., Muller-Hermelink, H.K., Gascoyne, R.D., Delabie, J., Rimsza, L.M., Brazziel, R.M., Grogan, T.M., Campo, E., Jaffe, E.S., Dave, B.J., Sanger, W., Bast, M., Vose, J.M., Armitage, J.O., Connors, J.M., Smeland, E.B., Kvaloy, S., Holte, H., Fisher, R.I., Miller, T.P., Montserrat, E., Wilson, W.H., Bahl, M., Zhao, H., Yang, L., Powell, J., Simon, R., Chan, W.C., Staudt, L.M.: Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2006; 354: 2431-2442.
20. Dubey, A.K., Subish, P.P., Ravi, S.P., Prabhu, M., Bista, D., Khadka H.A., Mishra, P.: Understanding the essentials of pharmacogenomics – the potential implications for the future pharmacotherapy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2008; 2: 681-689.

Romiplostim en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria

Ana M Peiró

Romiplostim es la primera molécula comercializada de una nueva clase de fármacos, los denominados cuerpos peptídicos, por su composición mixta de péptido unido al dominio Fc de un anticuerpo humano. Perteneció al grupo de los fármacos antihemorrágicos, y actúa de la misma forma que la trombopoyetina (TPO) endógena, estimulando la producción plaquetaria a nivel de la médula ósea.

S. Redondo^{1,2} y T. Tejerina¹

Tras haber demostrado su eficacia en ensayos aleatorizados fase III, romiplostim está aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios (AEMPS), para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune idiopática crónica del adulto, en pacientes esplenectomizados, refractaria a otros tratamientos, o para el tratamiento de segunda línea en pacientes no esplenectomizados para quienes esté contraindicada la cirugía. Tras la última reunión internacional de consenso, celebrada en 2010, sobre la investigación y manejo de esta enfermedad (1), la púrpura trombocitopénica inmune idiopática, ha pasado a denominarse trombocitopenia inmune primaria (PTI). Romiplostim se administra de forma subcutánea con periodicidad semanal y presenta un perfil de efectos adversos, en general, leves y manejables.

1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA: TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA.

1.1. Descripción.

La PTI es un trastorno hematológico de origen inmune mediado por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios, lo que provoca destrucción de las plaquetas y/o inhibición de su formación (2). La PTI se caracteriza por el hallazgo de una trombocitopenia aislada (recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9/L$), en ausencia de otras causas de trombocitopenia y se clasifica en dos formas clínicas, aguda

y crónica. La PTI aguda es una enfermedad que característicamente se inicia antes de los 10 años de edad y cursa clínicamente con aparición de episodios de hemorragia, con resolución espontánea al cabo de unas semanas o meses. Por el contrario, la PTI crónica es una enfermedad que afecta a adolescentes y adultos, tiene una evolución insidiosa y su resolución espontánea es poco frecuente (2). En la PTI aguda suele haber asociación con una enfermedad viral reciente. En la crónica, sin embargo, sólo algunos casos han sido relacionados con una infección: la producida por *Helicobacter pylori*. Hay algunos casos de mejoría tras la erradicación de este patógeno, sobre todo en los colonizados por la bacteria (3).

1.2. Incidencia y prevalencia.

La incidencia de la PTI en Europa es de 1 a 4 casos/100.000 habitantes/año (4). Varios estudios poblacionales realizados en Europa han mostrado que la incidencia aumenta con la edad, en adultos es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres (4-7), y afecta a personas de todos los grupos étnicos. La PTI es, en consecuencia, un trastorno autoinmune poco frecuente, con una prevalencia aproximada en los EE.UU de 9,5 casos/100.000 habitantes (8).

1.3. Patogenia.

El acontecimiento patogénico inicial que precede a la PTI no está aún del todo aclarado. Sin embargo, por una causa que es actualmente desconocida, las proteínas de

S. Redondo MD, PhD,
T. Tejerina MD, PhD

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
2 Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

Correspondencia:

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

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

Romiplostim pertenece al grupo de los fármacos antihemorrágicos, y actúa de la misma forma que la trombopoyetina (TPO) endógena, estimulando la producción plaquetaria a nivel de la médula ósea

la membrana plaquetaria adquieren propiedades antigénicas y estimulan el sistema inmunitario, lo que genera autoanticuerpos y activación de linfocitos T citotóxicos (9,10). Los anticuerpos antiplaquetarios pueden detectarse en aproximadamente dos tercios de pacientes con PTI. Así, aunque en un tercio de los casos debe haber mecanismos alternativos, se ha postulado que estos autoanticuerpos se unen a las glucoproteínas de membrana plaquetaria (GP) IIb/IIIa o GP Ib/IX (9,11). Este fenómeno desencadena destrucción plaquetaria debido a un proceso de fagocitosis por parte de los macrófagos tisulares, de localización principalmente hepática y esplénica, que reconocen los complejos antigénicos plaquetarios a través del receptor Fcγ, expresado en su superficie (2,9,10).

Diversas líneas de investigación han demostrado que la trombocitopenia en la PTI no tiene un origen exclusivamente periférico. Los megacariocitos, que también expresan GP IIb/IIIa y GP Ib/IX, sufren un proceso de apoptosis que desemboca en inhibición de la trombopoyesis (9,11,12). Además, se ha observado que la respuesta megacariocítica de la médula ósea está disminuida en los pacientes con PTI, y que la administración de un análogo de la TPO aumenta los niveles plaquetarios en estos pacientes (13). Así, se considera que la patogenia de la PTI conlleva tanto destrucción plaquetaria inmunológica como una producción plaquetaria subóptima. El hallazgo típico en los aspirados de médula ósea es el de una médula ósea morfológicamente normal, salvo un destacado aumento del número de megacariocitos (por lo que su disfunción debe de producirse en los últimos estadios madurativos), y un ligero aumento de linfocitos y células plasmáticas policlonales, sugerentes de trastorno inmune.

1.4. Diagnóstico.

En general, la PTI suele diagnosticarse de forma accidental en pacientes con recuentos plaquetarios bajos, pero superiores a $50 \times 10^9/L$. Sin embargo, el paciente, previamente al diagnóstico, suele haber presentado ya algún fenómeno hemorrágico. De hecho, esto sucede así en el 80% de los casos (5). La gravedad de los fenómenos hemorrágicos oscila en un amplio espectro, desde leves (mayor hemorragia de la esperada en un traumatismo leve o

pequeñas equimosis) hasta graves (hemorragias internas, hemorragia intracraneal). Los pacientes que presentan recuentos plaquetarios persistentemente inferiores a $30 \times 10^9/L$ tienen alto riesgo de padecer hemorragia (14).

Siguiendo las recomendaciones del documento internacional de consenso publicado en 2010 (1), el diagnóstico de la PTI debe basarse en la exclusión de otras causas de trombocitopenia. Se deben excluir, por ejemplo, la trombocitopenia inducida por fármacos, la trombocitopenia familiar, la púrpura posterior a una transfusión y las trombocitopenias secundarias.

La evaluación inicial del paciente con sospecha de PTI incluye una historia clínica, una exploración física y un hemograma completos, así como una evaluación de los antecedentes familiares. Se debe realizar un frotis de sangre periférica, una cuantificación de inmunoglobulinas en sangre, una prueba de antiglobulina directa, y pruebas de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, por el virus de la hepatitis C y por *Helicobacter Pylori*. En la PTI, los recuentos sanguíneos de las otras series distintas a la plaquetaria son, habitualmente, normales. La biopsia de médula ósea queda reservada a casos de presentación no completamente típica (1).

1.5. Tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con PTI se reserva para aquellos que tienen manifestaciones hemorrágicas. El tratamiento clásico de la PTI pretende conseguir el bloqueo de la destrucción inmunológica plaquetaria. El tratamiento de elección de primera línea son los corticoides administrados por vía oral, especialmente la prednisona, si bien existe cierta evidencia de que pulsos cortos de dexametasona oral de 40 mg durante 4 días seguidos pueden conseguir un efecto sostenido y reducen la necesidad de tratamientos continuos en muchos casos (15). Sin embargo, para evitar las complicaciones relacionadas con los corticoides, la prednisona debe reducirse rápidamente y a menudo debe interrumpirse la administración en los pacientes respondedores, y especialmente en los no respondedores tras 4 semanas (1). En caso de que se requiera un aumento rápido de la cifra de plaquetas por hemorragia o por intervención quirúrgica, se utilizan los deno-

La tasa de respuesta plaquetaria global de romiplostim en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria (pti) es del 88% en pacientes no esplenectomizados y del 77% en pacientes esplenectomizados, según se deriva de los resultados de los ensayos fase III aleatorizados

minados tratamientos de rescate como las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), la inmunoglobulina anti-D y las transfusiones de plaquetas (1). Las IGIV evitan el reconocimiento de las plaquetas, cubiertas de autoanticuerpos, por parte de los macrófagos. Como tratamiento de segunda línea, o cuando se debe discontinuar el tratamiento con corticoides se recomienda la utilización de otros fármacos y, en todo caso, la valoración de la práctica de una esplenectomía, que eliminaría el órgano principal de destrucción plaquetaria. A este procedimiento quirúrgico responden aproximadamente el 80% de los pacientes y dos tercios de ellos presentan una respuesta sostenida que puede durar entre 5 y 10 años (14). No obstante, la esplenectomía se asocia con complicaciones tanto perioperatorias como a largo plazo, y en algunos pacientes está contraindicada (16-20). Entre los fármacos de segunda línea propuestos por el consenso internacional (1) figuran inmunosupresores (ciclosporina A, rituximab micofenolato mofetilo), agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, azatioprina, alcaloides de la vinca), danazol, dapsona, y los agonistas del receptor de la TPO (romiplostim o eltrombopag). Algunos de estos fármacos, como rituximab, azatioprina, ciclofosfamida y alcaloides de la vinca no están aprobados para la PTI en la Unión Europea, y, además, algunos de ellos pueden presentar importantes limitaciones en cuanto a seguridad, como la leucoencefalopatía multifocal asociada a rituximab (21).

La clonación, a principios de la década de los 90, del receptor de la TPO (c-Mpl), permitió el desarrollo de los agonistas de este receptor, que constituyen el único tratamiento recomendado por el consenso internacional (1) para segunda línea de tra-

tamiento en adultos con grado de recomendación A y Nivel de Evidencia Ib.

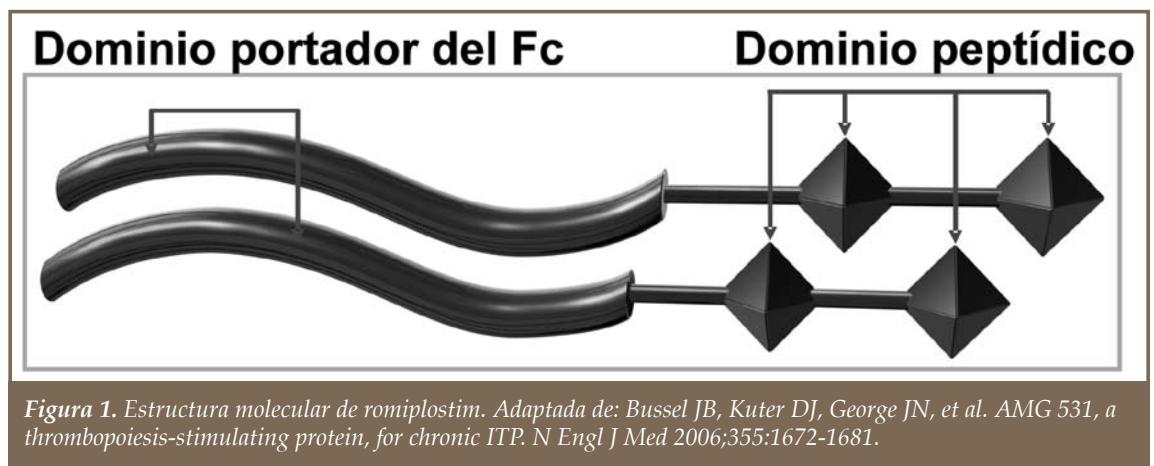
2. ROMIPILOSTIM

2.1. Estructura molecular.

Romiplostim, pertenece a los agonistas del receptor de la TPO, es una nueva proteína de fusión en la que un péptido agonista de la TPO se asocia con el dominio Fc de un anticuerpo humano. Esta estructura de fusión se denomina cuerpo peptídico. Romiplostim se produce por tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli* (22) y es el primer péptido semejante a la TPO endógena que activa su receptor (cMpl). No presenta homología secuencial de aminoácidos con la TPO endógena, lo que evita la aparición de reacciones cruzadas. Concretamente, la molécula de romiplostim está compuesta por dos subunidades idénticas (Figura 1) formadas cada una de ellas, a su vez, por un dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG1 unida, mediante enlace covalente en el extremo carboxi-terminal, a un péptido que contiene dos dominios de unión al receptor de la TPO (23,24). La porción Fc permite que romiplostim se someta a la recirculación endotelial, lo que le proporciona una larga vida media y permite una administración con periodicidad semanal. Se trata del primer cuerpo peptídico aprobado por la FDA y la EMA.

2.2. Mecanismo de acción.

Romiplostim estimula el desarrollo de los megacariocitos y la producción de plaquetas a través del mismo mecanismo que lo hace la TPO endógena (25), es decir, uniéndose al propio receptor de la TPO. Se ha demostrado, en un modelo murino, que romiplostim estimula la proliferación de



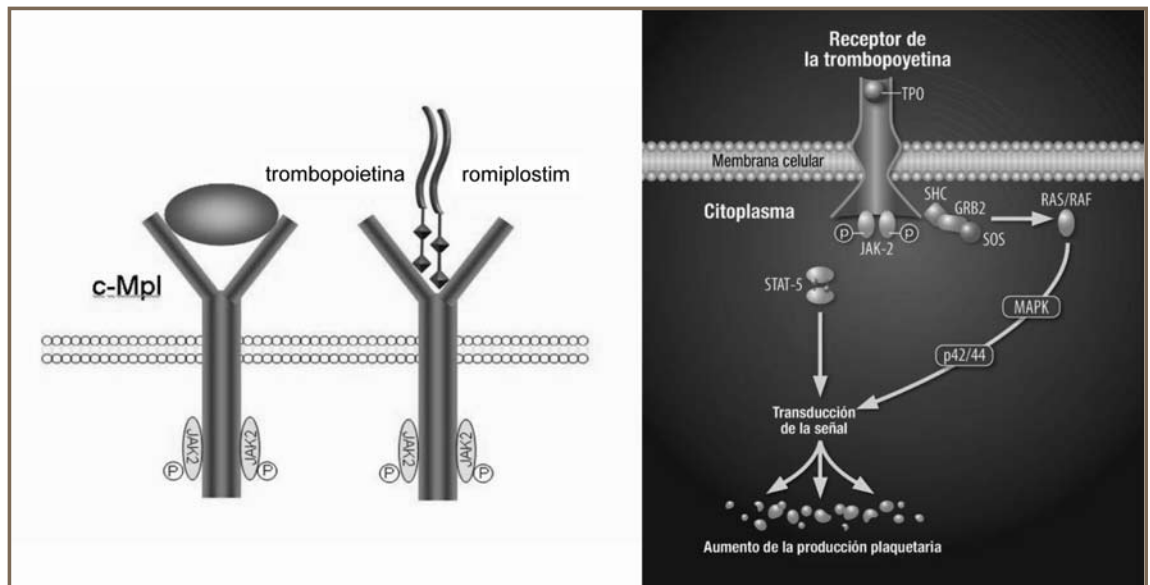


Figura 2. Mecanismo de acción de romiplostim: al ser un análogo de la TPO endógena se une a su receptor (dínero c-Mpl) con alta afinidad y lo activa del mismo modo que la TPO endógena, activando una vía de transducción mediada por JAK-2 y STAT-5. Adaptadas de: 12 March 2008 ODAC Meeting Briefing Document Romiplostim (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b1-02-AMGEN.pdf>) (izquierda); Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403 (derecha).

Tras el tratamiento durante cinco años, romiplostim se toleró bien y los efectos adversos no aumentaron con una mayor duración del tratamiento. El perfil de seguridad de romiplostim fue similar en pacientes con PTI con características basales diversas

células formadoras de colonias de megacariocitos, mientras que en modelos *in vitro* de origen humano, estimula las células progenitoras hematopoyéticas y células progenitoras CD34⁺ movilizadas en sangre periférica (26,27). En conjunto, estos hallazgos muestran que romiplostim se une con afinidad alta al receptor de la TPO humana, lo que conduce a la activación de una vía de transducción de señales mediada por la fosforilación en tirosina de JAK2 y STAT5 (Figura 2). Esta vía está situada downstream con respecto al receptor de la TPO. Por ello, puede afirmarse que el mecanismo de acción de romiplostim es comparable al de la TPO endógena.

2.3. Farmacocinética.

En un estudio en el que pacientes con PTI recibieron dosis subcutáneas semanales de romiplostim entre 3 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (22), las concentraciones séricas máximas de romiplostim se observaron entre 7 y 50 horas después de la administración (mediana: 14 horas), con unos valores de semivida que oscilaron entre 1 y 34 días (mediana: 3,5 días).

La farmacocinética de romiplostim no es lineal en el rango de 0,3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, la exposición aumenta de modo no proporcional. Existe una variabilidad considerable en las concentraciones plasmáticas obteni-

das tras la administración de las mismas dosis de romiplostim a diferentes pacientes. Por otra parte, las concentraciones obtenidas no se correlacionan claramente con los incrementos plaquetarios observados. Este fenómeno es, probablemente, dependiente de la eliminación sérica de la molécula que, en parte, depende del receptor de la TPO. Sin embargo, en estudios clínicos se ha apreciado que la magnitud del incremento de los recuentos plaquetarios se correlaciona con la dosis administrada (24).

No se observa acumulación en las concentraciones séricas tras seis dosis semanales de romiplostim (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (22). Se ha notificado una correlación entre la exposición sérica (AUC y C_{max}) y los niveles plaquetarios previos a la administración de romiplostim. La exposición es menor cuando el recuento previo de plaquetas es mayor, y viceversa (28).

2.4. Actividad farmacológica.

La actividad farmacológica de romiplostim produce, según se ha mostrado en modelos preclínicos *in vivo*, incrementos de los recuentos plaquetarios (27), de forma dosis-dependiente, sin producción de anticuerpos detectables contra la TPO (23). Estos incrementos son apreciables hasta 7-9 días después de su administración (23,27).

El más reciente estudio aleatorizado publicado ha mostrado que la utilización de romiplostim durante 52 semanas, en comparación con el tratamiento estándar, se asocia a una menor incidencia de requerimiento de esplenectomía, menos episodios hemorrágicos, menos fallos al tratamiento y mejoría en la calidad de vida

Después de administrar una dosis única subcutánea de 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim a pacientes con PTI crónica, los recuentos plaquetarios máximos aumentaron entre 1,3 y 14,9 veces en un periodo de 2 a 3 semanas (24,29). Después de seis dosis semanales de romiplostim de 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, los recuentos plaquetarios estuvieron en un intervalo de 50 a 450 $\times 10^9/\text{L}$ en la mayor parte de los pacientes (30).

2.5. Toxicidad.

El perfil toxicológico de romiplostim fue evaluado en estudios de toxicidad de dosis únicas así como en estudios de dosis repetidas (durante un máximo de 6 meses). Asimismo, se llevaron a cabo estudios de toxicidad reproductiva y de teratogenicidad. No se observaron efectos adversos en ratas a las que se administró una dosis única de 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o en monos tras la administración repetida de romiplostim a 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (100 ó 50 veces la dosis clínica máxima de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente) (22,28). En los primeros ensayos clínicos, la dosis máxima de romiplostim fue de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y en los ensayos fase III de registro, de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ésta se redujo posteriormente a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el estudio de seguimiento a largo plazo debido a la ausencia de beneficio clínico adicional a dosis superiores a este nivel (22). Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Dos (0,4%) pacientes fueron positivos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim, pero estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. Ambos sujetos fueron negativos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim, 4 meses después del final de la administración del fármaco. (22)

2.6. Indicaciones terapéuticas. Desarrollo clínico.

La indicación aprobada para romiplostim es el tratamiento de pacientes adultos afectados de PTI crónica, esplenectomizados, refractarios a tratamientos de primera línea, como los corticoides o las inmunoglobulinas. Romiplostim también puede considerarse para el tratamiento de segunda línea en pacientes adultos con contraindicación formal para la práctica de una esplenectomía.

Estas indicaciones se basan en los resultados de un metódico programa de desarrollo clínico, en el que han participado inves-

tigadores de los Estados Unidos y de Europa. Los primeros estudios del programa fueron 3 estudios fase I y II que, en conjunto, incluyeron 61 pacientes (24,29). Estos estudios determinaron que la dosis inicial de romiplostim debía ser 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ por vía subcutánea y que se debía ajustar la dosis, si era necesario, en función de los resultados de los recuentos plaquetarios, sin sobrepasar los 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$.

La eficacia y la seguridad de romiplostim fueron evaluadas en dos estudios fase III, controlados con placebo, en los que participaron investigadores de 35 centros de los Estados Unidos y de Europa (13). En uno de los dos estudios se incluyeron pacientes con PTI y esplenectomía previa y en el otro, pacientes con PTI sin esplenectomía previa. El diseño era el mismo en ambos ensayos clínicos, con aleatorización en la administración durante 24 semanas de romiplostim o placebo. La dosis administrada, que inicialmente era de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$, se ajustaba en función de los recuentos plaquetarios. Se requería, como criterio de inclusión, un recuento plaquetario inferior a 50 $\times 10^9/\text{L}$. Los resultados de estos estudios mostraron que la mediana de la dosis de romiplostim semanal necesaria para mantener los recuentos plaquetarios dentro del intervalo diana (50 a 200 $\times 10^9/\text{L}$) fue de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ en pacientes no esplenectomizados, y de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ en pacientes esplenectomizados. La variable principal de eficacia se definió como la proporción de pacientes que alcanzaban una respuesta plaquetaria duradera, entendida ésta como recuentos semanales superiores a 50 $\times 10^9/\text{L}$ durante un mínimo de 6 de las últimas 8 semanas de tratamiento, sin necesidad de medicación de rescate. En el conjunto de los dos estudios, esta variable de eficacia primaria tuvo un resultado del 49% en los grupos con romiplostim frente a un 2% en los grupos control ($p < 0,05$). Esta diferencia fue clínica y estadísticamente significativa, como también lo fueron las diferencias observadas en ambos estudios por separado. En los pacientes no esplenectomizados la tasa de respuesta plaquetaria duradera fue del 61% (5% en el grupo control, $p < 0,0001$) y, en los pacientes esplenectomizados, del 38% (0% en el grupo control, $p = 0,0013$) (13). Se analizaron variables secundarias como las respuestas transitorias (4 ó más semanas pero menos de seis), las repuestas plaquetarias globales (suma de respuestas duraderas+transitorias), me-

El tratamiento a largo plazo, según la experiencia clínica con seguimiento de hasta 5 años, es posible, efectivo y seguro. Los efectos adversos asociados al fármaco son, en general, leves, manejables y no aumentan en gravedad ni en frecuencia con la administración continuada del fármaco. La cefalea es el efecto adverso más frecuente

diana de recuentos plaquetarios a lo largo del estudio, reducción de las dosis de otros medicamentos utilizados para tratamiento de la PTI, necesidad de tratamientos de rescate y duración (medida en semanas) de las respuestas plaquetarias. Para todas estas variables se obtuvieron resultados favorables en los pacientes tratados con romiplostim, de forma estadísticamente significativa. En los pacientes no esplenectomizados la tasa de respuesta plaquetaria global fue del 88% (14% en el grupo control, $p < 0,0001$) y, en los pacientes esplenectomizados, del 79% (0% en el grupo control, $p < 0,0001$). Además, se apreció una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de episodios hemorrágicos de grado 2 o superior (31,32). En estos estudios se permitió el tratamiento concomitante con corticoides, azatioprina o danazol a dosis estables. Romiplostim permitió que muchos pacientes redujeran en más del 25% la dosis, o interrumpieran los fármacos concomitantes (73% de los pacientes frente a 50% en pacientes no esplenectomizados y 100% frente a 17% en esplenectomizados, para romiplostim y placebo respectivamente) y redujeran la necesidad de medicación de rescate (22% de los pacientes la necesitaron en el grupo de romiplostim, frente a 60% en el grupo de placebo) (13). Sin embargo, son necesarios futuros estudios destinados a conocer el mejor manejo del fármaco para mantener un umbral clínico de plaquetas suficiente desde el punto de vista clínico, que en muchos casos podría ser menor de $50 \times 10^9/L$. Es importante conocer que el efecto del fármaco se suele producir a un plazo más largo que el de los corticoides en los pacientes que a ellos responden. Por lo tanto, también serán necesarios otros estudios diseñados a conocer mejor el intervalo de tiempo necesario para considerar a un paciente respondedor o refractario al romiplostim. .

Los pacientes que habían sido incluidos en estudios previos con romiplostim pero que presentaban recuentos plaquetarios por debajo de $50 \times 10^9/L$ tras la interrupción del tratamiento se incluyeron en un estudio de extensión (30,33-35). A largo plazo, los pacientes tratados con romiplostim mantuvieron el recuento de plaquetas dentro del intervalo objetivo durante un mínimo de cinco años y requirieron ajustes de dosis mínimos (30,33). Tras una mediana de duración del tratamiento de 48 semanas (rango 1-244), con una mediana de dosis

semanal promedio de $4 \mu g/kg$ (rango: 2-7 $\mu g/kg$), el recuento de plaquetas permaneció en el rango diana (50 a $200 \times 10^9/L$) la mayor parte del tiempo (33). El 94% de los pacientes presentaron recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ durante el estudio, y más del 50% presentaron recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en el 95% de todas las visitas. El 78% de los pacientes que recibían medicación concomitante para la PTI, la discontinuaron o redujeron las dosis en más de un 25%. Los pacientes con enfermedad más severa requirieron dosis más elevadas para alcanzar respuesta plaquetaria, pero los requerimientos de dosis no aumentaron con el tiempo (33,34). Tras el tratamiento durante cinco años, romiplostim se toleró bien y los efectos adversos no aumentaron con una mayor duración del tratamiento (33,35). Además, el perfil de seguridad de romiplostim fue similar en pacientes con PTI con características basales diversas (34). No hubo evidencia de que la tasa de trombosis o reticulina en la médula ósea incrementaran al prolongar el tratamiento con romiplostim (33,35). Se detectó reticulina en la médula ósea en 12 pacientes que recibieron romiplostim (tasa de 1 por 100 pacientes-año) (35). La biopsia de médula ósea post-discontinuación del tratamiento reveló una disminución o estabilidad de los depósitos de reticulina en todos los casos. La tasa de neoplasias en general y de tumores hematológicos fue inferior en el grupo con romiplostim en comparación con el grupo control (9 versus 14 por 100 pacientes-año y < 1 versus 2 por 100 paciente-año, respectivamente). No se describieron nuevos hallazgos de seguridad con el uso de romiplostim a largo plazo (35). En este estudio de extensión, los pacientes con dosis estables de romiplostim durante tres semanas consecutivas, podían optar por la autoadministración domiciliaria. El 75% de los pacientes escogió esta modalidad más cómoda de administración, sin que se observaran modificaciones en los resultados de eficacia o seguridad.

En noviembre de 2010 se han publicado los resultados del último ensayo aleatorizado de romiplostim frente a tratamiento estándar (corticoides, IGIV, esplenectomía, otros tratamientos de rescate o de segunda línea) en pacientes con PTI, previamente tratados con fármacos pero sin esplenectomía previa (36). En este estudio se aleatorizaron 234 pacientes a romiplostim o tratamiento estándar, en proporción

2:1. Se observó una mayor tasa de respuesta plaquetaria (HR 2,3; $p < 0,001$) una menor incidencia de fallo al tratamiento (11% de los pacientes frente a 30%, $p < 0,001$) y de necesidad de esplenectomía (9% frente a 36%, $p < 0,001$) en los pacientes que recibieron romiplostim. Además de estas diferencias en las dos variables principales, también el análisis de las variables secundarias (porcentaje de pacientes con respuesta plaquetaria superior a $50 \times 10^9/L$, incidencia de efectos adversos y calidad de vida) mostró beneficio en los pacientes que recibieron romiplostim. Por lo que respecta a eventos hemorrágicos, los pacientes que recibieron romiplostim tuvieron un menor riesgo de padecerlos, tanto globalmente ($p = 0,001$), como en grado 3 o superior ($p = 0,002$).

En conjunto, el programa de desarrollo clínico de romiplostim demuestra que su administración es segura y permite obtener respuestas plaquetarias en la mayoría de pacientes adultos con PTI crónica, independientemente de si se han sometido previamente a una esplenectomía.

2.7. Reacciones adversas, precauciones e interacciones.

Romiplostim es generalmente bien tolerado. En los ensayos pivotaes se mostró un perfil de efectos adversos leves o moderados y manejables (13). El efecto adverso más frecuente fue la cefalea. Otros efectos adversos reportados fueron diarrea, mareos, dorsalgias y artromialgias, además de fenómenos hemorrágicos probablemente asociados con la enfermedad. Sólo la cefalea y la fatiga se apreciaron en más del 30% de los casos. En cuatro de los 274 pacientes que recibieron romiplostim en los estudios clínicos, se tuvo que suspender el tratamiento por la presencia de reticulina en la médula ósea (22). Sin embargo, esta situación no tuvo consecuencias clínicamente detectables en ninguno de estos pacientes; en particular hay que destacar que no se ha apreciado ningún caso de progresión a mielofibrosis. Un estudio reciente revisa los hallazgos en la médula ósea de 271 pacientes de PTI reclutados en 11 ensayos clínicos diferentes. En sólo 10 de estos pacientes se comunicó el hallazgo de depósitos de reticulina. Esta alteración fue reversible al suspender el fármaco (37).

Existía una preocupación teórica ante la posibilidad de que romiplostim pudiera estimular la progresión de neoplasias hematopoyéticas o síndromes mielodiplásicos preexistentes. Sin embargo, en los estudios controlados la incidencia de neoplasias hematológicas fue baja y similar entre los pacientes de los grupos de romiplos-

tim y de placebo (13,22). Los controles estrictos y seriados del recuento plaquetario son imprescindibles durante el tratamiento, para detectar la posible aparición de trombocitosis y el riesgo trombótico que tiene asociado, así como al suspender el tratamiento, para poder detectar una posible reaparición de la trombocitopenia.

No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las interacciones potenciales de romiplostim con medicamentos administrados conjuntamente a consecuencia de la unión a las proteínas plasmáticas (22). En los ensayos clínicos pivotaes y de extensión, el fármaco se administró junto a otros como corticoides, danazol, azatioprina, IGIV e inmunoglobulina anti-D, sin que se apreciaran interacciones significativas. Se recomienda reducir o interrumpir la administración de corticosteroides, danazol y azatioprina cuando se administran en combinación con romiplostim, controlándose en todo momento los recuentos plaquetarios para evitar que se sitúen fuera del intervalo recomendado (22).

RESUMEN

Romiplostim es el primer fármaco estimulante de la producción de plaquetas aprobado en Europa. Está indicado en pacientes adultos con PTI crónica esplenectomizados refractarios a otros tratamientos. También puede valorarse para el tratamiento de segunda línea en pacientes no esplenectomizados para quienes esté contraindicada la cirugía. Romiplostim se administra a una dosis inicial de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ por vía subcutánea. La dosis semanal se debe ajustar en incrementos de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ hasta alcanzar un recuento plaquetario superior a $50 \times 10^9/L$, o según se requiera para reducir el riesgo de hemorragia, sin superar los $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$. La tasa de respuesta plaquetaria global de romiplostim es del 88% en pacientes no esplenectomizados y del 77% en pacientes esplenectomizados, según se deriva de los resultados de los ensayos fase III aleatorizados. El más reciente estudio aleatorizado publicado ha mostrado que la utilización de romiplostim durante 52 semanas, en comparación con el tratamiento estándar, se asocia a una menor incidencia de requerimiento de esplenectomía, menos episodios hemorrágicos, menos fallos al tratamiento y mejoría en la calidad de vida. El tratamiento a largo plazo, según la experiencia clínica con seguimiento de hasta 5 años, es posible, efectivo y seguro. Los efectos adversos asociados al fármaco son, en general, leves, manejables y no aumentan en gravedad ni en frecuencia con la administración continuada del fármaco. La cefalea es el efecto adverso más frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-186.
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
3. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94(6):850-856.
4. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:515-519.
5. Kaye J, Schoonen M, Fryzek J. ITP incidence and mortality in UK General Practice Research Database [abstract 0751]. *Haematologica* 2007;92(suppl 1):280.
6. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-913.
7. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; on behalf of the Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-974.
8. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377-2383.
9. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007;44 (suppl 5):S3-S11.
10. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:511-514.
11. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-248.
12. McMillan R, Nugent D. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol* 2005;81:94-99.
13. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.
14. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-1638.
15. Cheng Y, Wong RS, Soo YO et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349(9):831-836.
16. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-2634.
17. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ 3rd, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982;248:2279-2283.
18. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 2009;114:2861-2868.
19. Robinette CD, Fraumeni JF Jr. Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet* 1977;2: 127-129.
20. Purcell PL, Crary SE, Adix LM, Alder AC, Buchanan GR. Postsplenectomy vascular complications: feasibility of studying patients with splenectomy following trauma. *Am J Hematol* 2009;84:316-317.
21. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-4840.
22. Nplate®, ficha técnica. Breda, The Netherlands: Amgen Europe BV; 2010.
23. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109:4607-4616.
24. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-1681.
25. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:628-638.
26. Broudy VC, Lin NL. AMG 531 stimulates megakaryopoiesis *in vitro* by binding to Mpl. *Cytokine* 2004;25:52-60.
27. Nplate® Monografía del Producto.
28. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Nplate. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nplate/H-942-en6.pdf>
29. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135:547-553.
30. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161-2171.
31. Lyons R, George JN, Lefrere F, et al. Evaluation of AMG 531 safety in splenectomized and nonsplenectomized patients with chronic immune thrombocytopenic purpura in two randomized placebo-controlled phase 3 studies. *Proceedings ASH* 2007; abstract 1300.
32. Weitz IC, Sanz MA, Henry DH et al. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with romiplostim in two phase 3 placebo-controlled clinical trials. *Proceedings ASH* 2009; abstract 891.
33. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenic (ITP): 5-year update from an open-label extension study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009; Abstract 681.
34. Kuter DJ, Newland A, Bussel JB, Wasser J, Nie K, Jun S. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia enrolled in an open-label extension study: a patient cohort-analysis. *Proceedings EHA* 2010; abstract 136186.
35. Rodeghiero F, Provan D, Cines DB, et al. Safety analysis of long-term romiplostim use in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Proceedings EHA* 2010; abstract 136143.
36. Kuter DJ, Phil D, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-1899.
37. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ et al. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009;114(18):3748-56.

Uso de opiáceos en farmacoterapia: desde el pueblo sumerio hasta nuestros días

Elisa Albiñana Durá y Jesús Miguel Hernández-Guijo

OPIO: La Real Farmacopea española lo define como “látex secado al aire, obtenido por incisión de las cápsulas todavía verdes de *Papaver somniferum L.*”. (También conocida como *adormidera*).

USO DE OPIOIDES EN ESPAÑA

Durante el periodo de 1992 a 2006, se ha producido en España un aumento considerable de la utilización de opioides, incluidos aquellos que necesitan receta de estupefacientes (fentanilo y morfina sobre todo) (fig. 1). Sólo el uso de dos principios activos, el del fentanilo y el del tramadol, representó el 86% del total de los opioides en España en 2006. Mención aparte merece el uso de morfina, que después de un largo periodo de estabilidad ha disminuido ligeramente y queda ya muy alejado del de fentanilo (Tabla 1). La morfina oral es considerada por la OMS como el fármaco de elección para el dolor moderado o grave y los otros opioides deberían ser utiliza-

dos sólo en ciertas circunstancias –según este criterio el fentanilo ocuparía un segundo paso en la estrategia escalonada de abordaje del dolor- (Fig. 2). La elección de otros opioides en detrimento de la morfina no es un rasgo exclusivo del patrón de uso de opioides en nuestro país; en otros países europeos tan diversos como Noruega, la República Eslovaca o Italia también se ha observado este mismo patrón. La mayor facilidad, en apariencia, en el uso de los parches transdérmicos de fentanilo junto con factores psicológicos como la asociación de la morfina con las fases terminales de la enfermedad y el final de la vida, podrían explicar en parte el estancamiento del uso de morfina y el aumento en paralelo del uso del fentanilo.

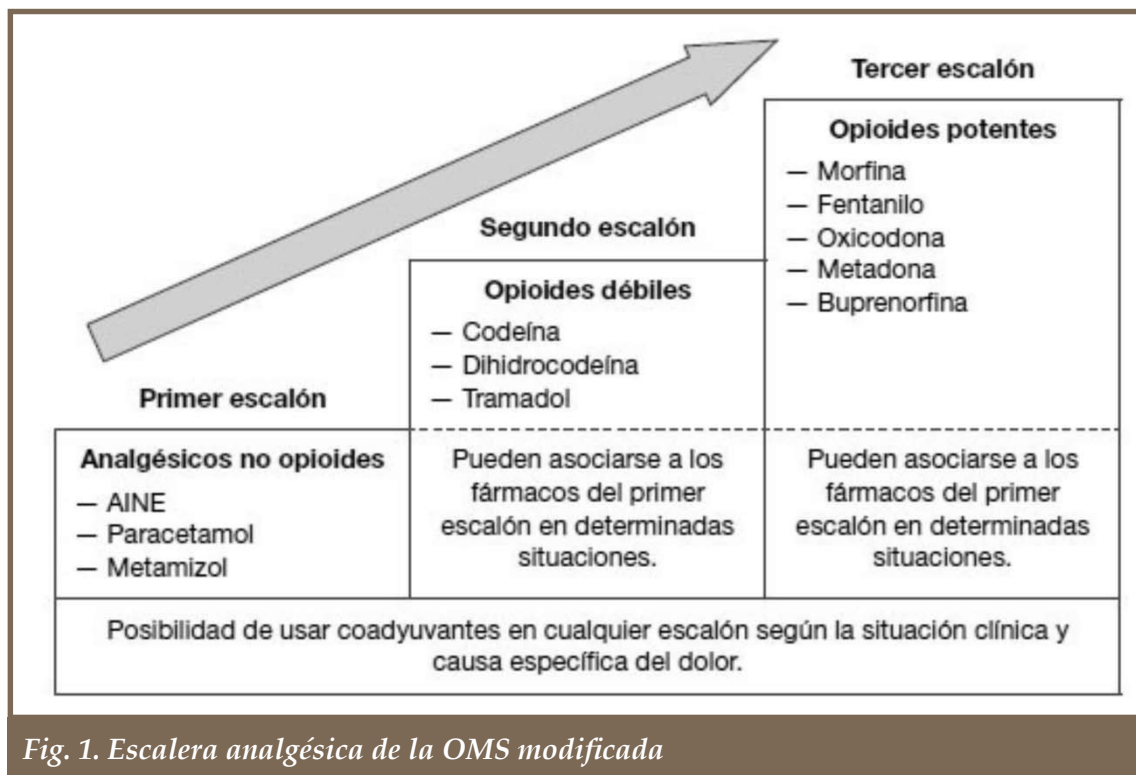
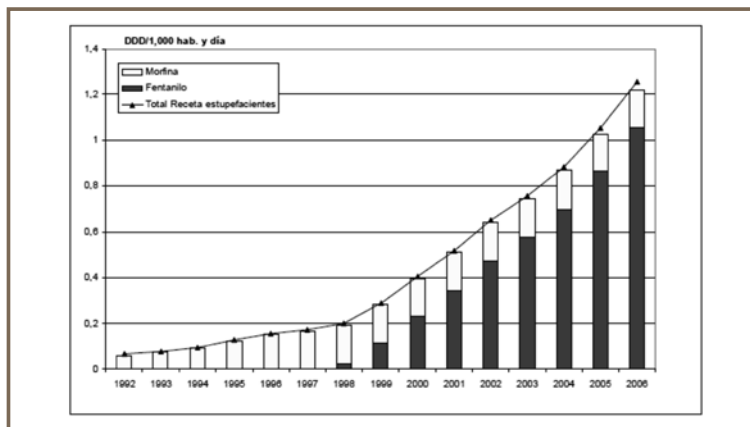


Fig. 1. Escalera analgésica de la OMS modificada

Elisa Albiñana Durá y
Jesús Miguel Hernández-
Guijo
Instituto Teófilo Hernando,
Universidad Autónoma de
Madrid.

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.



Evolución del uso de opioides que requieren receta de estupefacientes en España (Datos del SNS).

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Buprenorfina	0,05	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,14	0,24	0,31	0,38
Butorfnalol	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dextropropoxifeno, CIH	0,09	0,09	0,09	0,08	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Dextropropoxifeno, napsilato	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihidrocodeína	0,10	0,12	0,14	0,15	0,15	0,14	0,14	0,13	0,12	0,10	0,09	0,07	0,01	0,00	0,00
Fentanilo	0,02	0,11	0,23	0,34	0,47	0,58	0,70	0,87	1,06						
Metadona	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Morfina	0,06	0,07	0,09	0,12	0,15	0,16	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,16	0,16
Oxycodona													0,00	0,02	0,03
Pentazocina	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Petidina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tilidina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Tramadol	0,00	0,05	0,10	0,21	0,30	0,44	0,58	0,83	1,05	1,24	1,45	1,66	1,83	1,91	2,01
Tramadol+paracetamol													0,13	0,44	0,74
TOTAL GENERAL	0,32	0,38	0,46	0,60	0,71	0,84	0,99	1,31	1,63	1,91	2,25	2,68	3,14	3,76	4,43

Evolución del uso de analgésicos opioides en España (Datos expresados en DDD/1.000 hab y día. SNS).

EL OPIO: UNA DROGA CON HISTORIA

El opio ha sido utilizado con fines sociales y medicinales durante miles de años, como agente productor de euforia, analgesia, sueño y para prevenir la diarrea. De hecho, se han encontrado semillas de opio en diferentes yacimientos neolíticos y notas escritas sobre su uso por el pueblo sumerio (*bulgil* o planta del gozo) en tablas de arcillas de aproximadamente 3400 años a.C. (tablillas de Uruk). Su infusión era descrita por Homero como "bebida de la hospitalidad", pero el primero en describir sus propiedades calmantes y soporíferas fue Dioscórides. Los médicos árabes eran partidarios del uso del opio, en pastillas que a veces llevaban impreso el sello *Mash Allah*, es decir, «presente de Dios». En Roma el opio era, junto con la harina, un bien de precio controlado con el que no se permitía especular. Los mercaderes árabes introdujeron el compuesto en Oriente, donde se utilizó contra la disentería. Parece ser que en China e India, los países más consumidores, no lo conocieron hasta el s. VIII.

A partir de la Edad Media, los boticarios confeccionaban diversos alcoholatos e hidrolatos, que se obtenían al destilar plantas con vapor de

alcohol o con vapor de agua. Los alcoholatos estaban subdivididos en alcoholaturas y tinturas. Las primeras se preparaban con plantas frescas y las segundas con plantas secas; entre sus ingredientes a veces se encontraba el opio. Entonces se les utilizaba como analgésicos generales y contra el insomnio, las contracciones uterinas y los trastornos gástricos. Los llamados polvos de Dover (que contienen hasta un 95% de opio) y la tintura de opio (5 g de extracto de opio diluidos en 95 g de alcohol) fueron bastante populares hasta que en 1660 Thomas Sydenham (Fig. 3) inventó el láudano que lleva su apellido: «Tómese vino de España, 1 libra; opio, 2 onzas; azafrán, una onza; canela y clavo en polvo, de cada uno un poco; hágase cocer todo esto a fuego lento, al baño maría, durante dos o tres días, hasta que el líquido tenga la consistencia necesaria; fíltrese luego y guárdese para hacer uso». Sydenham hizo un encendido elogio del opio: «De entre todos los remedios a que Dios Todopoderoso le ha complacido dar al hombre para aliviar los sufrimientos, no hay ninguno que sea tan universal y tan eficaz como el opio».

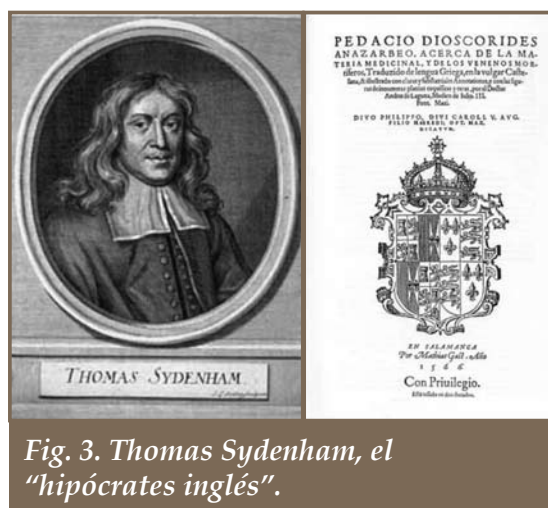


Fig. 3. Thomas Sydenham, el "hipócrates inglés".

El entusiasmo de los médicos por el opio se moderó al conocerse su toxicidad y su capacidad para ocasionar dependencia física. El conocimiento de estos efectos secundarios indeseables, y la falta de analgésicos potentes, estimularon la investigación para descubrir opiáceos sintéticos que tuvieran las propiedades positivas de este fármaco natural pero sin sus características negativas. Hasta principios del siglo XIX había una cantidad enorme de farmacéuticos, médicos y charlatanes que fabricaban preparados a base de alcohol, cocaína y opio: Bálsamos, tónicos, elixires, ungüentos y polvos con mayores o menores proporciones inundaban las droguerías y las boticas. Las cuentas farmacéuticas de Goethe, Novalis, Coleridge, Shelley, Byron, De Quincey, Wordsworth, Keats, Scott y Goya muestran un consumo regular de láudano. Ilustres consumidores de opio fueron Edgar A. Poe, Pedro el



Sir. Edgar Alan Poe fue un ilustre consumidor de opio



Fig. 5. Friedrich Wilhelm Sertürner descubrió la morfina en 1806

Grande, Catalina de Rusia, Federico II de Prusia, María Teresa de Austria, Luis XV de Francia y las casas reales de Suecia y Dinamarca.

EL DESCUBRIMIENTO DE LA MORFINA

En 1806, Friedrich Wilhelm Sertürner (Fig. 5) obtuvo un alcaloide del opio al que llamó *principium somniferum opii*, por sus virtudes narcóticas, y posteriormente *morphium* en honor de Morfeo, dios del sueño. Los procesos para su extracción no han variado sustancialmente: después de secar el opio bruto y reducirlo a polvo, se añade cloroformo, se diluye el residuo en agua o alcohol, se precipita por amoníaco y la morfina queda liberada en forma de polvo cristalino.

En 1818, la morfina ingresó por la puerta grande en la farmacia, definiéndose como «el más notable medicamento descubierta por el hombre, de utilización más segura que el opio y con una virtud analgésica bastante superior». Veinte años después del descubrimiento de la morfina, Merck comenzó a fabricarla al por mayor. El uso de la morfina se propaga cuando Carlos Gabriel Pravaz inventa la jeringa y Alejandro Wood desarrolla el procedimiento hipodérmico. En 1885, el primer lugar entre los fármacos más recetados lo ocupan los preparados de hierro (para la anemia), el segundo los de quinina (contra la malaria) y en tercero y cuarto lugar, respectivamente, están los preparados de opio y la morfina.

Durante la guerra civil americana (1861-1865) y la guerra franco-prusiana (1870-1871), la morfina en forma de inyección fue ampliamente usada por los soldados como calmante. Fue usada para ayudar a los soldados a soportar el dolor causado por heridas y quemaduras y para ayudarles a relajarse. Sin embargo, cuando esos soldados eran dados de alta en los hospitales, padecían fuertes dolores de cabeza, escalofríos, náuseas, vómitos y calambres. Este fenómeno clínico era conocido como “la enfermedad del soldado”. Más tarde, se descubrió que se trataba del síndrome de abstinencia que sufrían los soldados. Los soldados que habían sido tratados previamente con morfina sufrían el síndrome de abstinencia cuando se les dejaba de suministrar dicha morfina.

HEROÍNA COMO SUSTITUTA DE LA MORFINA

En 1883, el químico alemán Heinrich Dreser (Fig. 6) aisló un opiáceo nuevo gracias a la acetilización del clorhidrato de morfina, la diacetilmorfina. La acción de esta nueva droga sobre las vías respiratorias era muy enérgica y se creyó que había sido vencida definitivamente la tuberculosis, por lo que se le dio el nombre de heroína (los medicamentos heroicos eran los más enérgicos). A partir de su aparición, la heroína se utilizó para tratar la tuberculosis por su capacidad para suprimir el reflejo de la tos. Pronto se vio que su efecto anestésico no era mayor que el de la morfina, si bien podía utilizarse en dosis menores logrando el mismo efecto. Durante mucho tiempo se recomendó como cura para el hábito producido por la morfina.

A finales del siglo XVIII, la compañía Bayer era una pequeña fábrica de tintes ubicada en una provincia alemana. Gracias a que un empleado aisló la diacetilmorfina, Bayer se convirtió en una industria próspera. Los primeros experimentos con la nueva droga se realizaron dentro de sus laboratorios, orientándose hacia el tratamiento de la tos, disnea y tuberculosis. Dos años después, la *Aspirina* y la *Heroína* se anunciaban juntas como insuperables analgésicos y para contrarrestar varias enfermedades pulmonares. La propaganda para comercializar la heroína en todo el mundo aseguraba: «Al revés que la morfina, esta nueva sustancia produce un aumento de la actividad. Adormece todo sentimiento de temor. Incluso en dosis mínimas hace desaparecer todo tipo de tos». En México, la Botica de Tacuba la anunciaba hacia 1898 así: «El mejor remedio para la tos es el jarabe balsámico de benzoheroína, preparado por José E. Bustillos e



Fig. 6. Heinrich Dreser fue el primero en aislar la heroína



Frasco de heroína BAYER (entre 1890 y 1910)



Anuncio de un jarabe de heroína



Glyco-heroína Smith: una mezcla de glicerina y heroína

hijos, 5.ª calle de Tacuba 78, México DF, con cantidades perfectamente dosificadas de heroína, bromoformo y benzonato de sodio, que obran eficazmente en el tratamiento de la tos por rebelde que sea. El pomo vale dos pesos».

El químico que la aisló observó que los morfinómanos tratados con ella «dejaban casi en seguida ese vicio», por lo que la definió en los siguientes términos: «Sustancia carente de propiedades habitiformes, de muy fácil uso, y, sobre todo, la única que puede curar en poco tiempo a los morfinómanos». En poco tiempo se demostró que la adicción generada por utilizar este compuesto era mucho más intensa en comparación con la morfina.



Plantas de adormidera

PRODUCCIÓN NATURAL DE OPIACEOS

La adormidera, originaria de las regiones que bordean el Mediterráneo oriental y cultivada desde el 3500 a.C., es una planta anual de 1-1,5m de altura, hojas alternas y oblongas, con flores solitarias grandes, cuyo fruto es una cápsula esférica u ovoide, semillas muy pequeñas y numerosas (25.000- 30.000). Por incisión de cualquiera de sus partes, la planta segrega un látex.

Tiene una taxonomía muy compleja, ya que comprende numerosas variedades:

- *Var. Glabrum*: Flores generalmente púrpuras o a veces blancas, cápsula globulosa (10-12 cm longitud) y semillas negras violáceas o blancas. Cultivada en Turquía e Irán.
- *Var. album*: Adormidera blanca. Con flores y semillas blancas y cápsula ovoide indehiscente (4-8 cm de diámetro). Se cultiva en la India.



Cápsula de adormidera

- *Var. Setigerum*: Flores violetas. Cultivada como ornamental.

Las hojas, semillas, cápsulas y el opio de esta papaverácea, son conocidas por su contenido en alcaloides derivados de morfina (morfina, codeína, tebaína), de naturaleza benzilisoquinoleínica (papaverina y derivados), tetrahidroisoquinoleínica (noscapina) o de núcleo isoquinoleína abierto (protopina), que le proporcionan muy diversas acciones farmacológicas. En la actualidad está catalogada como planta de extremada toxicidad. Las semillas se siembran al final del otoño. Las cápsulas, 6-8 por pie, se forman en mayo-junio y su maduración está marcada por el cambio de color, al principio verdoso y luego amarillento. La recolección del látex se realiza cuando las cápsulas empiezan a amarillear, efectuándose las incisiones con precaución una a una. La incisión puede ser simple o múltiple; el látex es de color blanco y al ir fluyendo se coagula y ennegrece. A la mañana siguiente se recolecta y deseca al aire libre durante varios días. El producto finalmente se reúne en "panes" de 1 a 5 kg. El rendimiento en cultivos puede llegar a 40 kg/ha de opio húmedo y hasta 65 kg/ha en cultivos de regadío. Por ingeniería genética se ha conseguido que crezcan 28 cápsulas por pie (normalmente crecen 7-8), plantas que pueden cultivarse durante todo el año, cultivos más rápidos, plantas más resistentes e incluso plantas con mayor cantidad de alcaloides.

CÁPSULA DE ADORMIDERA

El decenio de 1990 se caracterizó por una estabilización del cultivo y la producción de adormidera. En 1999 la superficie cultivada disminuyó un 17% respecto a la de 1990 y la producción ilícita de opio descendió de 5800 tm en 1999 a 4800 tm en 2000 (equivalente a menos de 480 tm de heroína), lo que representa un 15% de disminución respecto a 1994. El número de países grandes productores de opio ha disminuido notablemente en los últimos decenios: Pakistán, Tailandia, Vietnam, Líbano, Egipto, Irán, Turquía y la India, pero fue en China, principal país productor de opio del mundo en el período de entreguerras (1919-1939), donde se llevó a cabo el mayor programa de erradicación de opio (de 1947 a 1954), consiguiendo las autoridades chinas, a mediados de los 90, acabar

con los intentos de extensión de los cultivos de adormidera. En septiembre de 2002 Afganistán era el principal país productor del mundo, con un 75% de la producción mundial.

DERIVADOS OPIOIDES

Pese a la abundante utilización de los derivados opioides durante todo el s. XIX y principios del XX, poco se conocía sobre sus mecanismos de acción. Se creía que la morfina y sus derivados actuaban potenciando los efectos de otros neurotransmisores. En 1973 se demostró la existencia de lugares de fijación selectivos para los opioides, y en 1975 se identificaron los primeros ligandos endógenos, que se denominaron encefalinas. Posteriormente se aislaron la dinorfina y las endorfinas.

La existencia de distintos péptidos y fármacos opioides, con acciones farmacológicas diferentes y que no mostraban tolerancia cruzada entre sí, llevó a postular la existencia de varios tipos de receptores que justificaran esta diferencia. Desde el descubrimiento del primero de ellos, siempre ha existido cierto "desorden" en cuanto al número de tipos y subtipos para cada uno de estos receptores. En la actualidad está aceptada la existencia de tres tipos de receptores opioides, denominados μ , δ y κ y existen poderosos argumentos para incluir en breve al receptor ORL. Las propiedades farmacológicas de estos receptores han sido extensamente caracterizadas, aunque se sabe poco de las propiedades moleculares de los mismos. Pertenecen a la familia de receptores que se acoplan a proteínas G, específicamente a la familia cuyos miembros son internalizados después de ser fosforilados. Los receptores transmembrana se acoplan a proteínas Gi/Go sensibles todas ellas a la toxina pertussis; esto provoca inhibición de la actividad de la enzima adenilato ciclasa, con reducción, por consiguiente, del AMPc. Como resultado surgen dos acciones directas: 1) Cierre de un canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje en las terminales presinápticas de neuronas primarias que conducen señales nociceptivas y, como consecuencia de ello, se reduce la liberación de neurotransmisores; 2) Activación de receptores acoplados a canales de potasio en la neurona postsináptica de vías de conducción del dolor, lo que ocasiona hiperpolarización. La hiperpolarización que resulta no parece explicar totalmente el bloqueo que producen los opioides sobre la transmisión y el alivio del dolor. Estudios con receptores clonados han demostrado que los receptores para opioides activan vías de señalización que involucran activa-

ción de MAP- kinasas y fosfolipasa C, así como producción de los segundos mensajeros IP3 y diacil glicerol.

Los receptores μ están involucrados en respuestas de analgesia supraespinal, depresión respiratoria, miosis, dependencia física, y euforia. Estos receptores predominan en las áreas asociadas con la percepción del dolor, tales como el área periacueductal, tálamo medio, área gris periventricular. Son activados principalmente, por el opioide endógeno β endorfina, por la morfina y en forma parcial por la buprenorfina. Existen dos subtipos de receptores μ : los μ -1 que son de alta afinidad, y producen principalmente analgesia, los μ -2, que son de baja afinidad, y son los responsables de la depresión respiratoria. Los receptores κ están relacionados con respuestas de analgesia espinal, sedación, miosis, y ligera depresión respiratoria. Estos receptores se concentran en las capas profundas de la corteza, donde las células que se proyectan al tálamo, modulan la aferencia sensorial a la corteza. Además, influyen en integraciones sensoriales como la sedación, y analgesia que producen las drogas κ agonistas. En cuanto a los receptores δ , fueron hallados primariamente en conducto deferente de ratón y en el íleon de cobaya, aunque existen evidencias de una amplia distribución. La activación de estos receptores produce analgesia supraespinal y ligera depresión respiratoria; activación de músculo liso, secreciones endocrinas y exocrinas y actividad neuronal sobre el tracto gastrointestinal. Los receptores δ predominan a nivel gastrointestinal, pero también se hallan en SNC, sobre todo en áreas límbicas pudiendo mediar efectos eufóricos y alteraciones del comportamiento afectivo. Los agonistas con mayor afinidad por estos receptores son las encefalinas.

Los opiodes producen analgesia eficaz con respuesta clínica importante en casi todas las situaciones de dolor de cualquier tipo, intensidad y localización. La acción analgésica es "selectiva", debido a que no afecta otras modalidades sensoriales como la térmica, táctil, auditiva, y no afecta la conciencia. Los opiáceos actúan principalmente a nivel del SNC sobre distintas estructuras vinculadas con el dolor, afectando el sistema aferente conductor de la información y el sistema eferente modulador de la transmisión y estructuras comprometidas con el componente afectivo de la sensibilidad dolorosa, modificando así los dos componentes del dolor. La sensación específica y el síndrome de sufrimiento. En la actualidad hay evidencias de la participación en la modulación de la nocicepción a nivel periférico, comprobándose la exis-

tencia de receptores opioides en terminales nerviosas periféricas, funcionalmente activos y de ligandos endógenos (β endorfinas y encefalina) liberados localmente por células que participan en procesos inflamatorios (linfocitos T, B, monocitos y macrófagos). Esto sería beneficioso en el tratamiento del dolor de una forma local (intraarticular, perineural, intrapleural), evitando los efectos adversos sistémicos (disforia, depresión respiratoria, sedación, náuseas). En el hipotálamo existe una alta densidad de receptores opioides y fibras encefalinérgicas que se relacionan con el control endocrino y las acciones de los opioides sobre el centro termorregulador (ligera hipotermia con dosis terapéuticas únicas, aunque la temperatura corporal puede aumentar con dosis altas y crónicas).

Se suelen utilizar de forma indistinta los tér-

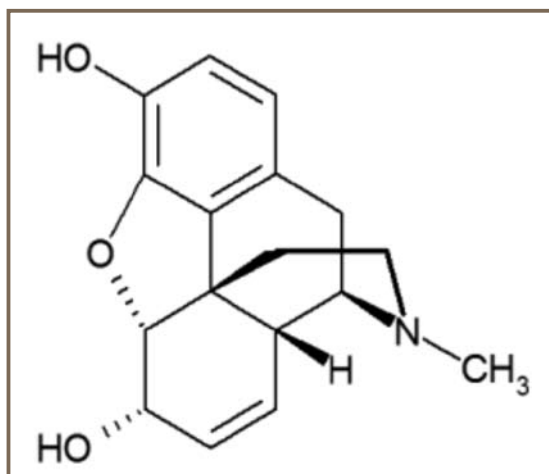
minos *opiáceo* y *opioides*. Sin embargo, en sentido estricto *opiáceo* se refiere específicamente a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio y, por extensión, a los productos químicamente derivados de la morfina, mientras que *opioides* abarca al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena que, por tener afinidad hacia el receptor específico, interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona.

La estructura de la morfina es rígida, en forma de "T"; se puede considerar un derivado del fenantreno o un derivado de la 4-fenilpiperidina. En el propio opio coexisten otros derivados fenantrénicos: la codeína (metilmorfina), de menor actividad analgésica, y la tebaína (dimetilmorfina), que carece de propiedades analgésicas, y derivados bencilisoquinolí-

Agonistas puros	Agonistas-antagonistas	Agonistas parciales	Antagonistas puros
Morfina Codeína Heroína Etilmorfina Oximorfona Etorfina Levorfanol Petidina Fentanilo Sufentanilo Alfentanilo Remifentanilo Metadona	Nalorfina Nalbufina Levalorfanol Butorfanol Ketociclazocina Pentazocina Dezocina	Buprenorfina	Naloxona Naltrexona

nicos, entre los que destacan la papaverina y la noscapina.

En un intento de reducir sus propiedades más perniciosas, se han realizado modificacio-



Estructura química de la morfina

nes de la estructura morfínica que han originado numerosas familias de opioides.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LOS OPIOIDES

La morfina se caracteriza por activar con gran afinidad y potencia los receptores μ . En la especie humana puede producir sedación y estupor o bien síntomas de bienestar o euforia. El resultado final depende con frecuencia de las circunstancias y del ambiente: situación previa de dolor e insomnio, experiencias anteriores (con o sin adicción). La euforia puede ir seguida de indiferencia y reducción de los impulsos y apetitos internos. Dosis crecientes pueden provocar sueño profundo y coma.

Otros agonistas puros de los receptores opioides son: la heroína, con mayor liposolubilidad que la morfina, lo que le confiere una intensa acción euforizante; la codeína y la hidrocódeína con menor afinidad por los receptores

μ , por lo que su potencia y su eficacia analgésica son inferiores a las de la morfina; la petidina, menos potente que la morfina, pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y farmacodependencia; la metadona, que es ligeramente más potente que la morfina con la que comparte todas sus propiedades farmacológicas pero que se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos, de ahí que, en tratamientos prolongados la frecuencia de administración sea menor; y fentanilo y derivados, con una gran potencia y baja toxicidad que lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que se considera el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides.

Entre los antagonistas puros de los receptores opioides se encuentran la naloxona y la naltrexona. Antagonizan tanto la acción de los fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos: analgesia, depresión respiratoria, miosis, coma, hipotensión, picor, estreñimiento y convulsiones.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

- AGONISTAS OPIOIDES

La mayoría de los agonistas, agonistas-antagonistas mixtos y agonistas parciales son considerados *opiáceos mayores* porque llegan a aliviar o suprimir dolores agudos de gran intensidad: dolores del postoperatorio, parto, cuadros abdominales agudos, traumatismos, cólicos renales y biliares, infarto de miocardio y angina inestable. Lo mismo ocurre con los dolores crónicos intensos que acompañan tan frecuentemente el crecimiento y la evolución de las neoplasias. El único factor que decide la dosis y el ritmo de administración de un opioide es la respuesta analgésica. El analgésico más versátil y más utilizado es la morfina. El empleo de opioides en anestesia está muy generalizado. También se utilizan en el tratamiento del edema agudo de pulmón, para suprimir la tos, en la regulación del ritmo respiratorio y en cuadros diarreicos.

- ANTAGONISTAS OPIOIDES

En la clínica se usan para suprimir los efectos tóxicos de los agonistas opioides, con dos aplicaciones principales: la reversión inmediata de la depresión del SNC provocada por fármacos opioides, especialmente del centro respiratorio y la hipotensión; y la prevención de los efectos subjetivos de los opioides, en personas con dependencia de éstos que han decidido someterse a tratamiento de deshabituación.

BIBLIOGRAFÍA

1. El opio, de la farmacopea a la prohibición. Historia de la farmacia. Ámbito farmacéutico. Juan Esteva de Sagrera. Vol 24. 2005
2. Farmacognosia especial. Luís Bravo Díaz. Elsevier España, 2003.
3. Farmacología humana. Fármacos analgésicos opioides. J. Flórez. 2004
4. Anestésicos generales y analgésicos opioides. Dr. Marco J. Albert Cabrera. Farmacología, Anestesiología y Reanimación. 2010
5. Acción analgésica periférica de la morfina. Yassouridis, A ; Stein, Ch. Soc Esp Dolor 5 (1998);1 :3 – 7
6. www.aemps.es

Nuevos medicamentos en España

Andrés Suárez

BILASTINA

Arabis, Bilaxten y Obalix son los tres medicamentos antihistamínicos de uso sistémico autorizados recientemente por la AEMPS que contienen este nuevo principio activo.

La bilastina es un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H1 periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.

La indicación aprobada es el "tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria".

Tras la administración de una dosis única bilastina inhibió durante 24 horas las reacciones cutáneas de habón y eritema inducidas por histamina.

En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos y adolescentes con rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne), bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 14-28 días fue eficaz para aliviar los síntomas, tales como estornudos, rinorrea, picor nasal, congestión nasal, picor ocular, lagrimeo y enrojecimiento ocular. Bilastina controló los síntomas de forma eficaz durante 24 horas.

En dos ensayos clínicos realizados en pacientes con urticaria crónica idiopática, bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 28 días fue eficaz para aliviar la intensidad del prurito y el número y tamaño de los habones, así como el malestar de los pacientes derivado de la urticaria. Los pacientes obtuvieron una mejoría en la calidad del sueño y en la calidad de vida.

En los ensayos clínicos realizados con bilastina no se observó ninguna prolongación del intervalo QTc ni ningún otro efecto cardiovascular clínicamente relevantes, incluso a dosis hasta 200 mg diarios (10 veces la dosis terapéutica) durante 7 días en 9 sujetos o incluso cuando se administraron de forma concomitante inhibidores de P-gp, tales como ketoconazol (24 sujetos) y eritromicina (24 sujetos). Además se ha llevado a cabo un estudio "thorough QT" en 30 voluntarios.

En los ensayos clínicos controlados realizados con la dosis recomendada, 20 mg una vez al día, el perfil de seguridad de bilastina sobre el SNC fue similar al placebo y la incidencia de somnolencia no fue estadísticamente diferente a placebo. Bilastina a dosis hasta 40 mg q.d. no afectó al rendimiento psicomotor en los ensayos clínicos y no afectó a la capacidad de conducción en un estudio estándar de conducción.

La eficacia y seguridad de bilastina en los pacientes ancianos (≥ 65 años) incluidos en los estudios de fase II y III no mostraron diferencias significativas con respecto a los pacientes más jóvenes.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico con bilastina 20 mg fueron mareos, cefaleas y náuseas.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños menores de 12 años de edad.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

PITAVASTATINA

La pitavastatina (Alipza/ Livazo) es un nuevo principio activo autorizado por la AEMPS que inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de biosíntesis del colesterol, e inhibe la síntesis del colesterol en el hígado. Como consecuencia de esto, aumenta el número de los receptores LDL hepáticos, lo que fomenta la captación del LDL circulante de la sangre, y reduce las concentraciones sanguíneas de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL). La inhibición sostenida de la síntesis hepática del colesterol reduce la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad en la sangre, lo que reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG)

La indicación aprobada es para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados.

• Efectos farmacodinámicos

La pitavastatina reduce los niveles altos de C-LDL, colesterol total y triglicéridos y aumenta el colesterol HDL (CHDL). Reduce la Apo B y produce aumentos variables de la Apo A1 (ver la Tabla 1). Asimismo, reduce el C-noHDL y eleva los cocientes de CT/C-HDL y de Apo B/ Apo A1.

Tabla 1. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Porcentaje medio ajustado por el valor basal a lo largo de 12 semanas)

Dosis	N	C-LDL	CT*	C-HDL	TG	Apo B	Apo A1
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

*Sin ajustar.

• Eficacia clínica

En estudios clínicos controlados en los que participaron un total de 1687 pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, incluidos 1239 pacientes tratados con las dosis terapéuticas (valores basales medios de C-LDL alrededor de 4,8 mmol/l), Alipza/ Livazo redujo de forma constante las concentraciones de C-LDL, CT, C-noHDL, TG y Apo B y aumentó las concentraciones de C-HDL y Apo A1. Las relaciones de CT/C-HDL y Apo B/ Apo A1 disminuyeron. El C-LDL disminuyó entre el 38 y el 39% con Alipza/ Livazo 2mg y entre el 44 y el 45% con Alipza/ Livazo 4mg. La mayoría de los pacientes que tomaron 2mg lograron el objetivo del tratamiento de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) en cuanto al C-LDL (<3 mmol/l).

En un ensayo clínico controlado con 942 pacientes ≥65 años (434 tratados con Alipza/ Livazo 1mg, 2mg o 4mg) con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (valores basales medios de C-LDL alrededor de 4,2 mmol/l), los valores de C-LDL disminuyeron en un 31%, 39,0% y 44,3%, respectivamente, y alrededor del 90% de los pacientes lograron el objetivo del tratamiento de la EAS. Más del 80% de los pacientes tomaban medicamentos concomitantes, pero la incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de tratamiento, y menos del 5% de los pacientes abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. Los resultados de seguridad y eficacia fueron similares en los pacientes de los diferentes subgrupos de edad (65-69, 70-74 y ≥75 años).

En ensayos clínicos controlados en los que participaron un total de 761 pacientes (507 tratados con Alipza/ Livazo 4mg) que tenían hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular (valores basales medios de C-LDL de al-

REFERENCIAS

Las fichas técnicas de los medicamentos descritos en este artículo están disponibles en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (www.aemps.es)

rededor de 4,1 mmol/l), o dislipidemia mixta con diabetes de tipo 2 (valores basales medios de C-LDL de alrededor de 3,6 mmol/l), aproximadamente el 80% logró el objetivo relevante de la EAS (bien 3 ó 2,5 mmol/l, dependiendo del riesgo). El C-LDL se redujo en un 44% y un 41%, respectivamente, en los grupos de pacientes.

En estudios a largo plazo de hasta 60 semanas de duración en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, se ha mantenido la consecución del objetivo de la EAS por las reducciones persistentes y estables de C-LDL, y las concentraciones de C-HDL han continuado en aumento. En un estudio de 1346 pacientes que habían completado 12 semanas de tratamiento con estatinas (reducción del C-LDL del 42,3%, consecución del objetivo de la EAS del 69%, aumento del C-HDL del 5,6%), los valores después de otras 52 semanas de tratamiento con 4mg de pitavastatina fueron una reducción del C-LDL del 42,9%, consecución del objetivo de la EAS del 74% y aumento del C-HDL del 14,3%.

No se ha demostrado un efecto beneficioso de la pitavastatina en la morbilidad y mortalidad cardiovascular ya que no se incluyeron estudios de resultados clínicos en el programa clínico.

La reacción adversa relacionada con la pitavastatina notificada con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fue la mialgia.

Población pediátrica

La pitavastatina no está indicada para uso en niños menores de 18 años ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia. Actualmente no hay datos disponibles.

ROFLUMILAST

El principio activo roflumilast (Daxas), es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), un agente antiinflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. De esta forma reduce la actividad de la PDE 4, una enzima importante en la patogénesis de la EPOC.

La indicación aprobada es el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV1 post-broncodilatador de menos del 50% del teórico) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con historia de exacerbaciones frecuentes, añadido al tratamiento con broncodilatadores.

El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC. Roflumilast actúa con potencia similar sobre las variantes de empalme de la PDE4A, 4B y 4D en el rango nanomolar. La afinidad por las variantes de empalme de PDE4C es de 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde a roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo de roflumilast.

• Efectos farmacodinámicos

En modelos experimentales la inhibición de la PDE4 se traduce en unos niveles intracelulares de AMPc elevados, lo cual mitiga el mal funcionamiento ligado a la EPOC de los leucocitos, de las células musculares lisas vasculares de las vías respiratorias y de los pulmones, de las células endoteliales y del epitelio respiratorio y de los fibroblastos. Tras la estimulación *in vitro* de los neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos, roflumilast y roflumilast N-óxido suprimen la liberación de mediadores inflamatorios, ej.: leucotrieno B₄, especies reactivas del oxígeno, factor de necrosis tumoral α , interferón γ y granzima B.

En pacientes con EPOC, roflumilast reduce los neutrófilos en el esputo. Además, roflumilast atenuó el paso de neutrófilos y eosinófilos al interior de las vías respiratorias de voluntarios sanos provocados con endotoxina.

• Eficacia clínica

En dos estudios confirmatorios iguales de un año de duración (M2-124 y M2-125) y dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128), se aleatorizaron y trataron un total

REFERENCIAS

Las fichas técnicas de los medicamentos descritos en este artículo están disponibles en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (www.aemps.es)

de 4.768 pacientes. De estos pacientes 2.374 fueron tratados con Daxas. El diseño de estos estudios fue de grupos paralelos, doble ciego y controlados con placebo.

Los estudios de un año de duración incluyeron a pacientes con historial de EPOC de grave a muy grave [VEMS (volumen expiratorio forzado en un segundo) $\leq 50\%$ previsto] asociado con bronquitis crónica, con al menos una exacerbación documentada en el año anterior y con síntomas basales determinados a través del nivel de tos y esputo. En los estudios se permitió el uso de los agonistas β de larga duración (LABAs), que fueron utilizados aproximadamente por el 50% de la población participante. Se permitió el uso de anticolinérgicos de corta duración (SAMAs) a los pacientes que no estuvieran tomando LABAs. Se aceptaron medicamentos de rescate (salbutamol o albuterol) a demanda. El uso de corticosteroides inhalados y de teofilina se prohibió durante los estudios. Se excluyeron los pacientes sin historial de exacerbaciones.

En un análisis combinado los resultados de los estudios de un año de duración M2-124 y M2-125, mostraron que la toma de 500 microgramos de Daxas una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo, en un promedio de 48 ml (VEMS pre-broncodilatador, variable principal, $p < 0,0001$), y de 55 ml (VEMS post-broncodilatador, $p < 0,0001$). La mejora de la función pulmonar apareció en la primera visita, tras cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo durante un año (final del periodo de tratamiento). La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas (que requieren tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos) o de exacerbaciones graves (que resultan en hospitalización y/o en fallecimiento) después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo en un 16,9% (95% CI: 8,2% a 24,8%) (variable principal, $p = 0,0003$). Los efectos fueron similares, independientemente de que existiera un tratamiento previo con corticosteroides inhalados o concomitante durante el estudio con LABAs. En el subgrupo de pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes (al menos 2 exacerbaciones durante el último año) la tasa de exacerbaciones fue de 1,526 con roflumilast y de 1,941 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo del 21,3% (95% CI: 7,5% a 33,1%). En pacientes con EPOC moderada, roflumilast no redujo de forma significativa el número de exacerbaciones en comparación con el placebo.

La reducción de exacerbaciones moderadas o graves, con Daxas y LABA comparada con placebo y LABA fue de un promedio del 21% ($p = 0,0011$). Respectivamente la reducción de exacerbaciones observadas en pacientes sin tratamiento concomitante con LABA fue de un promedio del 15% ($p = 0,0387$). El número de pacientes que falleció debido a cualquier causa fue igual en los tratados con placebo o con roflumilast (42 muertes en cada grupo; 2,7% en cada grupo; análisis combinado).

Se incluyó y aleatorizó a un total de 2.690 pacientes en dos estudios complementarios de un año de duración (M2-111 y M2-112). A diferencia de los dos estudios confirmativos, no se requirió para la inclusión de pacientes un historial de bronquitis crónica ni de exacerbaciones por EPOC. Se utilizaron corticoides inhalados en 809 pacientes tratados con roflumilast (61%), no permitiéndose el uso de LABAs y de teofilina. Daxas 500 microgramos una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo en una media de 51 ml (VEMS pre-broncodilatador, $p < 0,0001$), y 53 ml (VEMS post-broncodilatador, $p < 0,0001$). La tasa de exacerbaciones (definida en los protocolos) no se redujo significativamente con roflumilast en los estudios individuales (reducción del riesgo relativo: 13,5% en el estudio M2-111 y 6,6% en el estudio M2-112; $p =$ no significativa). Las tasas de reacciones adversas fueron independientes del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados.

Dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128) incluyeron a pacientes con un historial de EPOC de al menos 12 meses previos al comienzo del estudio. En ambos estudios participaron pacientes moderados a graves con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un VEMS entre el 40% y el 70% del previsto. Se añadió roflumilast o placebo al tratamiento continuo con un broncodilatador de acción prolongada, en particular salmeterol en el estudio M2-127 o tiotropio en el estudio M2-128. En los dos estudios de seis meses, el VEMS pre-broncodilatador mejoró significativamente en 49 ml (variable principal, $p < 0,0001$) por encima del efecto broncodilatador del tratamiento concomitante con salmeterol en el estudio M2-127 y en 80 ml (variable principal, $p < 0,0001$) por encima del tratamiento concomitante con tiotropio en el estudio M2-128.

No se han realizado estudios que comparen Daxas frente a la combinación de LABAs con corticoides inhalados o en los que se añada a la combinación de LABAs más corticoides inhalados.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron diarrea, pérdida de peso, náuseas, dolor de estómago y dolor de cabeza. Diarrea, náuseas, dolor de estómago y dolor de cabeza pueden ocurrir durante las primeras semanas de tratamiento y normalmente se resuelven durante la continuación del tratamiento. Tras interrumpir el tratamiento, la mayoría de los pacientes recuperan su peso corporal a los tres meses.

REFERENCIAS

Las fichas técnicas de los medicamentos descritos en este artículo están disponibles en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (www.aemps.es)

Suspensión de comercialización de Sitaxentan (Thelin®)

(Notas informativas de la AEMPS 2010/15, de 10 de diciembre de 2010; 2010/16 de 16 de diciembre de 2010 y 2011/02 de 25 de enero de 2011)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre la próxima suspensión de comercialización del medicamento Thelin® (sitaxentan), autorizado en Europa desde 2007 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

La AEMPS ha recibido información sobre la próxima suspensión de comercialización de Thelin®, así como de los ensayos clínicos actualmente en marcha. Esta suspensión se lleva a cabo de forma voluntaria por el laboratorio titular de la autorización de comercialización (Pfizer) debido a la aparición de dos nuevos casos de daño hepático agudo con desenlace mortal.

Thelin® es un medicamento huérfano que contiene sitaxentan, autorizado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, enfermedad rara cuya prevalencia se estima en 0,187 a 0,26 casos por 100.000 habitantes.

La asociación del uso de sitaxentan y daño hepático es conocida y desde su autorización de comercialización su uso estaba contraindicado en pacientes con disfunción hepática (clase Child-Pugh A-C) o con transaminasas o bilirrubina elevadas.

Los pacientes actualmente en tratamiento o que participan en ensayos clínicos no deben suspender el tratamiento sin consultar previamente con el médico, que deberá valorar el cambio de tratamiento a otras alternativas terapéuticas.

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 llevado a cabo un proceso de revisión de los datos disponibles sobre este asunto tras lo cual se aportaría información adicional. Como resultado de esta revisión, el CHMP ha concluido lo siguiente:

- Los datos analizados sugieren que la toxicidad hepática grave no puede prevenirse de un modo general en todos los pacientes.

- Los casos de toxicidad hepática no pudieron detectarse precozmente con la determinación periódica de transaminasas, no presentaron otros factores de riesgo y no revirtieron tras la retirada del medicamento.

En base a estas conclusiones se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No deberán iniciarse nuevos tratamientos con Thelin®.
- Deberá revisarse lo antes posible el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan Thelin® con objeto de proceder a la suspensión y de valorar el cambio a otra alternativa terapéutica. La suspensión del medicamento se hará de un modo progresivo para facilitar los cambios de tratamiento.

La suspensión de comercialización de Thelin® será efectiva desde el 26 de enero, por lo que a partir del 26 de enero no deberá administrarse Thelin a ningún paciente.

Dado que la toxicidad hepática podría ser un efecto de clase, pero de frecuencia y gravedad variable, el CHMP va a iniciar una revisión acerca de la hepatotoxicidad del resto de antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan y ambrisentan) para confirmar que estos continúan siendo una opción válida para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

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

Puede consultarse la nota de prensa de la EMA en su web www.ema.europa.eu

Inicio de la evaluación en Europa del perfil de seguridad de somatropina

(Nota informativa de la AEMPS 2010/17, de 16 de diciembre de 2010)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre el inicio de la evaluación del perfil de seguridad de los medicamentos que contienen somatropina

La somatropina es hormona de crecimiento humana obtenida por tecnología de ADN recombinante. Se utiliza para el tratamiento de distintas entidades clínicas con un déficit de hormona del crecimiento y baja talla, entre las que se encuentran: trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica.

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 iniciado un proceso de revisión del perfil de seguridad de los medicamentos que contienen somatropina.

Esta revisión se ha puesto en marcha una vez se han conocido los resultados preliminares en Francia de un estudio epidemiológico

que sugieren que los pacientes adultos que habían sido tratados con somatropina durante la infancia presentaban un riesgo de mortalidad superior al de la población general. El estudio se está llevando a cabo por un consorcio de especialistas en ocho países de la Unión Europea y se está a la espera de obtener resultados adicionales del resto de los países participantes.

La AEMPS informa que en tanto no concluya el proceso de evaluación iniciado, los prescriptores deberán seguir las indicaciones terapéuticas y dosis que han sido autorizadas para estos medicamentos. Se recuerda que la dosis máxima de somatropina es de 50 µg/kg de peso y día, dosis que no deberá ser excedida. Las fichas técnicas de los medicamentos que contienen somatropina pueden consultarse en la página web de la AEMPS (www.aemps.es)

Se comunicará cualquier información adicional sobre este asunto en cuanto esté disponible.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®) con fecha efectiva el 29 de diciembre de 2010.

Suspensión de comercialización de rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®)

(Nota informativa de la AEMPS 2010/18, de 23 de diciembre de 2010)

Como se informó previamente en la Nota Informativa 2010/12, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos, constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha re-evaluado la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen rosiglitazona. 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.

Adicionalmente, en dicha nota informativa, la AEMPS recomendaba a los profesionales sanitarios no iniciar ningún tratamiento con rosiglitazona y revisar el tratamiento de los pacientes que están actualmente recibiendo medicamentos que contienen rosiglitazona. También se recomendaba que los pacientes no interrumpiesen el tratamiento sin el correspondiente asesoramiento médico.

La suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen rosiglitazona

Avandia®, Avaglim®, Avandamet® es efectiva desde el 29 de diciembre de 2010. A partir de esa fecha, no estarán disponibles estos medicamentos en España, por lo que se comunica a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Médicos prescriptores: no deberán prescribir Avandia®, Avaglim® o Avandamet® a partir del 29 de diciembre de 2010.
- Farmacéuticos: no deberán dispensar ninguna prescripción de Avandia®,

Avaglim® o Avandamet® a partir del 29 de diciembre de 2010. En el caso de que algún paciente solicite una dispensación de alguno de estos medicamentos se le debe informar que se ha suspendido la comercialización de dicho medicamento y que debe consultar a su médico para valorar las alternativas disponibles para su caso en particular. Se procederá a la devolución de las existencias disponibles por los canales habituales.

Dronedarona (Multaq®): riesgo de alteraciones hepáticas

(Nota informativa de la AEMPS 2011/01, de 24 de enero de 2011)

La AEMPS comunica a los profesionales sanitarios nueva información y medidas de vigilancia sobre alteraciones hepáticas asociadas al medicamento Multaq® (dronedarona)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de alteraciones hepáticas asociado a dronedarona y las medidas adoptadas para vigilar la función hepática durante el tratamiento.

La dronedarona (Multaq®) es un antiarrítmico de reciente autorización, indicado en pacientes adultos clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o FA actual no permanente, con el fin de prevenir la recurrencia de la FA o disminuir la frecuencia ventricular.

Multaq® fue autorizado en Europa en noviembre de 2009 y se encuentra comercializado en 16 países de la UE. En España se comercializó en septiembre de 2010. Tomando como base las cifras de ventas del medicamento, se estima que en España se han tratado con Multaq® aproximadamente 12.000 pacientes.

Desde su autorización, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de pruebas de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con dronedarona. Recientemente se han notificado dos casos graves de daño hepático que requirieron trasplante. En estos dos casos la lesión hepática se presentó a los 5 y 6 meses del inicio del tratamiento respectivamente.

Hasta este momento, en España, el Sistema

Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano ha recibido un total de 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con dronedarona. De estas 12 notificaciones, una corresponde al caso de un paciente que presentó alteraciones hepáticas con ictericia. El caso requirió ingreso hospitalario, recuperándose posteriormente el paciente.

Los casos descritos anteriormente han sido analizados en la reunión de enero del 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. El CHMP ha concluido que, aunque los pacientes recibían otros tratamientos concomitantes, no puede descartarse la relación causal con dronedarona en los dos casos graves comentados y ha recomendado introducir medidas de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento con dronedarona, las cuales se incorporarán a la ficha técnica y el prospecto de Multaq®. Adicionalmente se va a proceder a la revisión de todos los datos disponibles sobre alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las medidas de vigilancia y monitorización de la función hepática en pacientes que reciben tratamiento con dronedarona:

- Deben realizarse pruebas de función

hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.

- Si se observa un incremento mayor o igual a 3 veces el límite normal superior (LNS) en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma que los niveles de ALT son mayor o igual a 3 veces el LNS, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedarona. Hasta la normalización de la ALT, se realizará una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes.

- Se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico en el caso de que aparezca cualquier síntoma sugerente de daño hepático (tales como dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto. Puede consultarse un documento de preguntas y respuestas sobre este asunto en la página web de la EMA (www.ema.europa.eu)

Pandemrix® (vacuna frente a la gripe A/H1N1 pandémica) y casos de narcolepsia

(Nota informativa de la AEMPS 2011/03, de 18 de febrero de 2011)

Pandemrix® es una vacuna frente a la gripe A/H1N1 autorizada en Europa en septiembre de 2009, utilizada ampliamente para la vacunación de la gripe pandémica en la campaña 2009-2010 en distintos países europeos. En España, las recomendaciones de vacunación indicaron la administración de la vacuna Pandemrix® a las personas de riesgo incluidas en el tramo de edad entre 18 y 60 años. Esta vacuna no se utiliza en la campaña de vacunación actual 2010-2011.

Mediante los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas se han recibido en algunos países europeos (fundamentalmente en países nórdicos), casos sugerentes de narcolepsia después de la vacunación con Pandemrix®; la mayoría de estos casos corresponden a niños y adolescentes. Sin embargo, en otros países no se han notificado casos similares. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano no ha recibido ninguna notificación de narcolepsia asociada con el uso de las vacunas frente a la gripe A/H1N1 pandémica.

La narcolepsia es una enfermedad muy poco frecuente (incidencia anual entre 1 y 2 nuevos casos por 100.000 habitantes), que se caracteriza por síntomas clínicos típicos como ataques súbitos de sueño durante el día, alucinaciones hipnagógicas (en el pre-sueño), catalepsia (debilidad muscular súbita) y/o parálisis del sueño (inmovilidad del cuerpo que se produce al despertar y a veces mientras duerme). Se han identificado posibles factores que podrían desencadenar la enfermedad, entre ellos, factores ambientales, genéticos, infecciones y otras enfermedades.

A la vista de estos casos, en agosto de 2010, se inició en Europa un proceso de revisión (procedimiento de arbitraje) de toda la información disponible sobre este asunto. El pasado 1 de febrero, las autoridades sanitarias finlandesas hicieron públicos los resultados preliminares de un estudio realizado en ese país, que muestran un mayor número de casos de narcolepsia en niños y adolescentes vacunados con Pandemrix® en relación a los casos esperados en la población no vacunada de la misma edad. En concreto, los resultados de este estudio, aunque la ocurrencia de narcolepsia se mantiene muy baja, muestran un riesgo de narcolepsia nueve veces superior en la población vacunada.

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 revisado toda la información disponible, incluyendo el estudio finlandés mencionado anteriormente. El CHMP ha estimado que, aunque el diseño de este estudio es adecuado, pueden existir factores no analizados que podrían contribuir al incremento de riesgo observado.

El CHMP ha concluido que estos datos añaden evidencia sobre este asunto, pero que son insuficientes para establecer una relación causal entre la vacunación con Pandemrix® y la aparición de narcolepsia. Con objeto de concluir esta evaluación, se considera necesario disponer de los resultados de otros estudios actualmente en marcha, los cuales incluyen datos de diferentes países. Los resultados de estos estudios se esperan para finales de junio de 2011.

Antibióticos y anticonceptivos: ¿una interacción relevante?

Esther Martín Auriolés¹, José Pedro de la Cruz Cortés², José Antonio González Correa².

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años, acude al Centro de salud por malestar general, fiebre (38,5° C), tos productiva y dificultad respiratoria. Diagnosticada de neumonía (adquirida en la comunidad) se le prescribe amoxicilina (1 g/8 h) durante 14 días y evaluación posterior.

Antecedentes personales carentes de interés desde el punto de vista clínico. Consumo de medicamentos: anticonceptivos orales.

Evoluciona favorablemente de la semiología respiratoria. Es considerada como alta clínica en la tercera semana tras el inicio de los síntomas.

A las tres semanas del alta, acude a la consulta para solicitar prueba de embarazo que resulta positiva.

DISCUSIÓN

¿Estamos ante un efecto adverso evitable? Si entendemos que como resultado de una supuesta interacción se ha reducido la eficacia del anticonceptivo, la respuesta sería afirmativa (reacción adversa tipo "f", failure). Incluso podríamos llegar más lejos, ¿se trata de un error médico? Lo sería, en todo caso, si el cumplimiento terapéutico fue el adecuado, si la posibilidad de interacción está soportada por suficiente evidencia científica y, por último, si la anterior premisa se cumple, el consejo del facultativo, sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo (no hormonal) añadido durante el consumo del antibiótico, no se produjo.

Por tanto, debemos responder a la plausibilidad de la interacción y en consecuencia a la necesidad o no del consejo médico.

La píldora anticonceptiva oral combinada es el método anticonceptivo más eficaz, con una tasa de fracaso, en el ámbito del ensayo clínico, de 0,1 por 100 mujeres en un año. Entre los

factores que están detrás de la falta de eficacia se sitúan las interacciones farmacológicas, entre ellas las relacionadas con el uso de antibióticos.

El etinilestradiol es el principal componente estrogénico de los anticonceptivos orales combinados. Se absorbe bien tras la administración oral pero está sujeto a un efecto de primer paso en la mucosa del intestino (conjugación sulfato) y el hígado.

La metabolización en fase I que sufre etinilestradiol es una 2-hidroxilación-aromática (CYP3A4). Este metabolito es conjugado con ácido glucurónico antes de la excreción urinaria y fecal. El compuesto original también está sujeto a la glucuronidación directa (y sulfatación) en la posición 3 y, posiblemente, en la posición 17. Estos compuestos conjugados de etinilestradiol se excretan por la bilis.

Los estudios prospectivos que demuestran una interacción entre anticonceptivo y algu-

Esther Martín Auriolés, José Pedro de la Cruz Cortés, José Antonio González Correa.
1. UGC "Rosaleda - La Roca", Distrito Sanitario Málaga. 2. Grupo LIAIT, Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

nos antibióticos son escasos. Sin embargo, abundan las teorías que explican la posible interacción.

Principalmente se postula que una inducción hepática (caso de la rifampicina) o la disminución de la circulación enterohepática (antibióticos de amplio espectro), producirían una menor concentración plasmática de estradiol.

Los derivados de estradiol utilizados en la terapéutica anticonceptiva hormonal combinada, presentan una biodisponibilidad reducida y con importante variación interindividual (la biodisponibilidad de la administración oral de etinilestradiol se estima en alrededor del 40%, pero con una marcada variación entre individuos de 20% a 65%). Además, sufren un importante proceso de glucuroconjugación, de manera que los compuestos conjugados eliminados a través de la bilis, pueden ser desconjugados por la acción de enzimas producidas por la flora saprofita intestinal. De forma que parte de estos compuestos volverían a ser absorbidos, regresando a circulación sistémica (circulación enterohepática).

Teóricamente, cambios en el metabolismo del intestino o el hígado relacionados con dieta, la enfermedad, el tabaquismo, o la coadministración de fármacos, podría condicionar una disminución de los niveles plasmáticos de estradiol y, por tanto, una disminución de la eficacia del anticonceptivo.

En relación con los antibióticos, estudios realizados en animales de experimentación pusieron de manifiesto, efectivamente, que la administración concomitante de antibióticos de amplio espectro y anticonceptivos, tenía como consecuencia la disminución de los niveles plasmáticos de estradiol y un incremento en la excreción de metabolitos conjugados por heces.

La explicación a tal efecto es sencilla, el antibiótico reduciría la desconjugación al destruir parte de la flora saprofita. Incluso, se asevera que esta acción se relacionaría con pautas cortas de antibioterapia y durante los primeros días de la misma (menor capacidad de inducir resistencia bacteriana).

Así, se han agrupado a los antibióticos en función de la capacidad interactuante

con respecto a los anticonceptivos:

1. La rifampicina (Categoría A) es el único antibiótico que ha demostrado que reduce los niveles plasmáticos de estrógenos. En estos casos se aconseja la utilización de un método anticonceptivo alternativo mientras se administra el antibiótico.
2. Los antibióticos de la categoría B, han sido relacionados con poca frecuencia con una reducción de la eficacia del anticonceptivo. En este caso, el consejo sobre la adopción de un método alternativo depende de otras circunstancias, aunque la posibilidad de adoptarlo suscita cierta controversia.
 - Ampicillina
 - Amoxicillina
 - Metronidazol
 - Tetraciclina
3. Los antibióticos en la categoría C han sido relacionados en raras ocasiones con una disminución de la eficacia anticonceptiva (en todo caso se disponen de casos aislados, sin ningún diseño epidemiológico serio). La utilización de un método alternativo no estaría indicada.
 - Cefalexina
 - Clindamicina
 - Dapsona
 - Eritromicina
 - Griseofulvina
 - Isoniazida
 - Trimetoprima
 - Quinolonas

Sin embargo, estudios farmacocinéticos más recientes demuestran que los niveles plasmáticos de los estrógenos, empleados en los fármacos anticonceptivos orales, no se modifican con la administración concomitante de antibióticos, tales como:

Los niveles plasmáticos de los estrógenos no se modifican con la administración concomitante de antibióticos, tales como: ampicilina, ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina, metronidazol, ofloxacina, roxitromicina, temafloxacina y tetraciclina

ampicilina, ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina, metronidazol, ofloxacina, roxitromicina, temafloxacina y tetraciclina.

Durante un tratamiento anti-biótico a corto plazo, puede recomendarse el uso de un método anticonceptivo alternativo, concomitantemente con el método hormonal, hasta una semana después de recibir la última dosis del antibiótico

Algunos autores especulan con la posibilidad de que los estudios retrospectivos presentan sesgos potenciales y sus resultados no son compatibles con los datos farmacocinéticos. Incluso, se ha llegado a postular que el motivo de la ineficacia en algunos casos estaría en el incumplimiento durante los días de consumo del antibiótico (relacionado con los síntomas de la infección, malestar general, inapetencia, fiebre, ..., que haría más frecuente el olvido del anticonceptivo durante unos días).

Por otro lado, algunas críticas recibidas por los estudios prospectivos sobre aspectos farmacocinéticos están relacionadas con el tiempo de administración del antibiótico (posibilidad de seleccionar cepas resistentes).

Durante un tratamiento antibiótico a corto plazo, puede recomendarse el uso de un método anticonceptivo alternativo, concomitantemente con el método hormonal, hasta una semana después de recibir la última dosis del antibiótico. Cambiar los mé-

todos anticonceptivos durante la terapia a corto plazo con antibióticos no es aconsejable y puede tener efectos negativos sobre el cumplimiento y la eficacia anticonceptiva.

En tratamientos con antibióticos a largo plazo, se debería recomendar un método anticonceptivo alternativo en caso de diarrea o sangrado.

Después de estas reflexiones, sigue quedando la duda sobre la necesidad del uso de un método anticonceptivo alternativo, principalmente porque la variabilidad farmacocinética interindividual de derivados de estradiol es elevada. Es decir, la influencia de distintos factores, entre ellos la administración concomitante de un antibiótico, puede ser importante en un porcentaje pequeño de mujeres en relación con la eficacia del anticonceptivo hormonal.

No obstante, la recomendación de un método de anticoncepción, añadido al hormonal, en mujeres en tratamiento concomitante con un antibiótico, continúa siendo un tema controvertido. Aunque, afortunadamente, la valoración beneficio/riesgo parece clara, ¿no creen?

REFERENCIAS

1. Archer JSM, Archer D. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:917-23.
2. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug Interactions Between Oral Contraceptives and Antibiotics. *Obstet Gynecol* 200; 98:853-60.
3. Elomaa K, Ranta S, Tuominen J, Lähteenmäki P. The possible role of enterohepatic cycling on bioavailability of norethisterone and gestodene in women using combined oral contraceptives. *Contraceptions* 2001; 63: 13-18.
4. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of antimicrobial agents in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14 (3):E123-8.
5. Helms SE, Bredle DL, Zajic J, Jarjoura D, Brodell RT, Krishnarao I. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:705-10.
6. Miller DM, Helms SE, Brodell RT. A practical approach to antibiotic treatment in women taking oral contraceptives. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:1008-11.
7. Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic Drug Interactions. *Med Clin N Am* 2006; 90: 1223-1255.
8. Weaver K, Glasier A. Interaction Between Broad-Spectrum Antibiotics and the Combined Oral Contraceptive Pill. A Literature Review. *Contraception* 1999; 59:71-78.

Somnolencia y desorientación por fármacos

PREGUNTA

Paciente de 80 años de edad en tratamiento con paroxetina 20 mg al día (desayuno), quetiapina 50 mg dos veces al día (comida y cena), clometiazol 192 mg dos cápsulas dos veces al día (comida y cena), y parches transdérmicos de fentanilo. Desde hace unas semanas presenta somnolencia diurna, desorientación tanto en tiempo como en espacio, e incapacidad para mantener una conversación fluida y coherente, respondiendo mal a estímulos externos.

¿Podría ser la causa medicamentosa? ¿Qué fármacos de los que toma la paciente pudieran tener estos efectos adversos?

RESPUESTA

La paciente en el momento actual esta siendo tratada con varios fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central y que podrían ser la causa de los síntomas. A continuación trataremos de exponer los efectos que cada uno de ellos tiene neurológicamente, y buscaremos si existe algún tipo de interacción entre ellos que pueda estar explicando la sintomatología que presenta.

La **paroxetina** es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS) indicado principalmente en el tratamiento de la depresión y diferentes tipos de trastornos de ansiedad. La dosis habitual varía dependiendo del paciente y de la patología a tratar. El efecto del fármaco comienza a ser evidente a partir de la primera a tercera semana de tratamiento. Generalmente se recomienda que la dosis en ancianos se aumente de manera gradual para evitar la intolerancia al fármaco asociada a sus efectos secundarios. Igualmente se recomienda una retirada gradual del fármaco para minimizar el síndrome de retirada que consiste en parestesias, mareos, ansiedad, temblores, confusión, náuseas, vómitos, intolerancia al sueño, irritabilidad, palpitaciones, y alteraciones visuales. En pacientes ancianos las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan y no se recomiendan dosis mayores de 40 mg al día.

Entre los efectos secundarios más frecuentemente asociados a este fármaco destacan la acatisia, que se observa más al inicio del tratamiento, con sensación de inquietud y agitación psicomotora. En pacientes jóvenes debe tenerse especial precaución dado que se ha observado en algunos ensayos clínicos un posible aumento del comportamiento suicida. El síndrome serotoninérgico aparece más frecuentemente cuando se asocia a fármacos que poseen actividad serotoninérgica o cuando se asocia a neurolepticos y consiste en rigidez, hipertermia, mioclonía, inestabilidad del sistema nervioso autónomo y agitación, llegando en casos extremos al delirio y el coma. Asimismo, es preciso hacer seguimiento estrecho en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Al igual que con otros ISRS, la administración conjunta con fármacos con actividad serotoninérgica (incluyendo IMAOs, L-triptófano, triptanes, tramadol, linezolid, litio y preparados de hierba de San Juan-*Hypericum perforatum*-) pueden conducir a la aparición de efectos serotoninérgicos asociados.

Como con otros antidepresivos, entre los que se encuentran otros ISRS, la paroxetina inhibe el isoenzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. La inhibición del CYP2D6 puede

conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos administrados conjuntamente que se metabolizan por dicho enzima. Estos incluyen, ciertos antidepresivos tricíclicos (ej.: clomipramina, nortriptilina y desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (ej.: perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos Tipo 1c (ej.: propafenona y flecainida) y metoprolol. No se recomienda el uso de paroxetina en combinación con metoprolol cuando se administre a pacientes con insuficiencia cardiaca debido al estrecho margen terapéutico de metoprolol para esta indicación.

La experiencia clínica muestra que el tratamiento con paroxetina no está asociado a la alteración de la función cognitiva ni psicomotora.

Otras reacciones adversas que el fármaco produce en el sistema nervioso central son mareos, temblores, somnolencia, insomnio, agitación, trastornos extrapiramidales, confusión, alucinaciones, convulsiones, ansiedad, acatisia y síndrome serotoninérgico. Se han recibido notificaciones de trastornos extrapiramidales incluyendo distonía oro-facial, en pacientes que a veces padecían trastornos del movimiento subyacentes o en aquellos tratados con neurolépticos.

La **quetiapina** es un neuroléptico atípico, fármaco utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco moderado a grave y para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar. Dependiendo de la patología la dosis varía. En ancianos debe emplearse con precaución, especialmente al inicio del tratamiento, debiendo ser la titulación de la dosis instaurada de manera gradual y posiblemente necesitando una dosis total diaria menor que en otros grupos poblacionales. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

En estudios clínicos de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio, principalmente en pacientes adultos jóvenes menores de 25 años de edad que fueron tratados con quetiapina,

en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos controlados con placebo, la quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar. La discinesia tardía y el síndrome neuroléptico maligno son otros efectos secundarios relacionados con este medicamento.

Tras la suspensión brusca del tratamiento con fármacos antipsicóticos incluido quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, vómitos, mareo o irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento.

La quetiapina no está aprobada en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia. En ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, realizados en pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes por lo que la quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. En dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes

ancianos con demencia.

Teniendo en cuenta los efectos principales de la quetiapina sobre el sistema nervioso central, la quetiapina se debe emplear con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.

El citocromo CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo de la quetiapina por lo que está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. No obstante, la farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente por la coadministración de los antidepresivos como imipramina (un inhibidor de CYP2D6) o fluoxetina (un inhibidor de CYP3A4 y de CYP2D6). La farmacocinética de la quetiapina tampoco se alteró significativamente por la coadministración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con la quetiapina son somnolencia, mareo, sequedad de boca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

El **clometiazol** es un fármaco con actividad hipnótica y sedante con efectos anticonvulsivos. Sus indicaciones principales son el tratamiento de la inquietud, agitación y estados confusionales en los ancianos, alteraciones del sueño en la vejez y síntomas de abstinencia en los alcohólicos, incluyendo delirium tremens. En los ancianos, se ha demostrado, mediante estudios controlados de hasta 3 meses de duración, la inocuidad y eficacia del clometiazol como hipnótico nocturno. Sin embargo, al igual que ocurre con los restantes medicamentos psicótropos, el tratamiento debe limitarse a las dosis mínimas posibles, revisarse periódicamente e interrumpirse lo antes posible.

Puede reducirse la dosis si aparece somnolencia matinal. En los ancianos su administración debe ser cuidadosa ya que puede estar aumentada la biodisponibilidad del clometiazol y retrasada su eliminación. El clometiazol puede potenciar o ser potenciado por sustancias de acción depresora central, incluidos el alcohol y

las benzodiazepinas. Se han descrito casos de colapso cardiocirculatorio fatal tras la combinación de clometiazol con otros depresores del SNC. En caso de utilización simultánea, las dosis deben reducirse adecuadamente.

Los efectos adversos que afectan al sistema nervioso central cuando se emplea como hipnótico nocturno, como los efectos de "resaca" son raros en los ancianos, dado su corta vida media aunque en ocasiones pueden aparecer. Puede producirse una sedación excesiva, especialmente con las dosis más altas o cuando se administra a ancianos para obtener sedación diurna. En casos excepcionales, aparece excitación paradójica o confusión.

El **fentanilo** es un analgésico opioide utilizado para el tratamiento del dolor crónico intenso. La dosis de fentanilo requerida se ajusta individualmente y se debe evaluar regularmente tras cada administración. Las reacciones adversas más comunes tras la administración de dosis habituales son somnolencia, confusión, náuseas, vómitos y estreñimiento. Los primeros de estos síntomas son transitorios y se debe investigar su causa en caso de que los síntomas persistan (salvo el estreñimiento que puede persistir). Estudios con parches transdérmicos de fentanilo en pacientes ancianos demostraron una farmacocinética de fentanilo que no difirió significativamente de la de los pacientes jóvenes, aunque las concentraciones séricas tendieron a ser mayores. Los pacientes ancianos o caquécticos deben ser vigilados con cuidado y se debe reducir la dosis en caso necesario.

El uso concomitante con otros depresores del SNC puede producir efectos depresores aditivos; se puede producir hipoventilación, hipotensión y sedación profunda o coma. Los depresores del SNC mencionados incluyen opioides, antipsicóticos, hipnóticos, anestésicos generales, relajantes de los músculos esqueléticos, antihistamínicos sedantes y bebidas alcohólicas. Por tanto, el uso de cualquiera de los medicamentos y principios activos concomitantes mencionados anteriormente requiere la vigilancia del paciente.

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, antibióti-

cos macrólidos) con fentanilo administrado por vía transdérmica puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Esto puede aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, lo que puede producir depresión respiratoria grave. En tales casos, se debe emprender un aumento de la atención y vigilancia del paciente.

La reacción adversa más grave de fentanilo es la depresión respiratoria. Otras reacciones adversas a destacar son: cefalea, mareo, temblores, parestesia, trastorno del habla, ataxia, convulsiones (incluyendo clónicas y tónico-clónicas generalizadas), somnolencia, sedación, nerviosismo, pérdida de apetito, depresión, euforia, amnesia, insomnio, alucinaciones, agitación, ideas delirantes, estados de excitación, astenia, ansiedad, confusión, disfunción sexual, síntomas de abstinencia.

Los síntomas de la sobredosis por fentanilo son una ampliación de sus acciones farmacológicas, por ejemplo, letargo, coma, depresión respiratoria con respiración de Cheyne-Stokes y/o cianosis. Otros síntomas pueden ser hipotermia, disminución del tono muscular, bradicardia, hipotensión. Los signos de toxicidad son sedación profunda, ataxia, miosis, convulsiones y depresión respiratoria, que es el síntoma principal. Para el tratamiento de la depresión respiratoria se debe iniciar contramedidas inmediatas, incluyendo retirar el fármaco y estimular física o verbalmente al paciente. Estas acciones pueden estar seguidas por la administración de un antagonista específico de los opioides, tal como naloxona.

Conclusión

Creemos necesario descartar otras causas que pueden producir estos síntomas, a través de una correcta anamnesis y exploración física, buscando otros síntomas y signos que nos ayuden a hacer un diagnóstico diferencial correcto, apoyándonos si es necesario en pruebas complementarias, tratando así de descartar enfermedades médicas que puedan estar causando esta

sintomatología en la paciente.

Sería conveniente hacer un diagnóstico diferencial entre un posible síndrome neuroléptico maligno, un síndrome serotoninérgico y un síndrome anticolinérgico, todos ellos posibles efectos secundarios de los fármacos expuestos anteriormente. El síndrome neuroléptico maligno se presenta generalmente al inicio del tratamiento con neurolépticos, al variar la dosis del mismo, y consiste en alteraciones neuromusculares, disfunción autonómica, rigidez muscular, catatonía, agitación, distress respiratorio, hipertermia y deshidratación. El síndrome anticolinérgico consiste en un síndrome confusional con alucinaciones, taquicardia, midriasis, hipertensión arterial, rubicundez facial, y retención aguda de orina. El síndrome serotoninérgico consiste en alteración de la vigilia, de la actividad neuromuscular como rigidez muscular, aumento de los reflejos osteotendinosos, mioclonías, temblores, y del sistema nervioso autónomo con diaforesis, diarrea, salivación, dolor abdominal, taquipnea, fiebre, taquicardia, hiper o hipotensión, y alteraciones cognitivas como letargia o agitación, confusión, alucinaciones, crisis epilépticas.

Por todo lo anterior, cualquiera de los fármacos que la paciente tomaba podría ser causa de los síntomas que presenta. Por tanto, creemos importante revisar el tratamiento, la fecha de introducción de cada uno de los medicamentos y correlacionar con la fecha de aparición de los efectos secundarios descritos, para así poder establecer una relación temporal entre el efecto y el fármaco. En el caso de que los medicamentos se comenzaran a tomar al mismo tiempo y no exista una clara relación temporal entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la toma de la medicación, sería conveniente analizar la necesidad de continuar tomando cada uno de estos, y valorar la retirada de los fármacos en diferentes tiempos, viendo la evolución de la sintomatología. Sería recomendable mantener el menor número de medicamentos ya que la polimedicación es un factor añadido para la aparición de efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Fichas técnicas de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
2. The dosing of atypical antipsychotics. Jose de Leon, M.D., Scott C. Armstrong, M.D., Kelly L. Cozza, M.D., *Psychosomatics* 46:3, May-june 2005
3. Serotonin Syndrome in elderly patients treated for psychotic depression with atypical antipsychotics and antidepressants: two case reports. Izchak kohen, MD, Marc L. Gordon, MD; and Peter Manu, MD. *CNS Spectrums, The International Journal of Neuropsychiatric Medicine* 2007; 12(8):596-598.
4. -Use of atypical antipsychotic drugs in patients with dementia. Charles D. Motsinger, CAPT, USAF, MC, Gregory A. Perron, CAPT, USAF, MC, and Timothy J. Lacy, LTCOL, USAF, MC. *American family Physician*, June 1, 2003, Vol 67, Number 11.



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

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

Anglicismos en la SER

El año pasado asistí en Tarragona al Congreso trigésimo sexto de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Aproveché para tomar nota de algunos anglicismos y términos reumatológicos, que también oigo a médicos de otras especialidades.

Así, aprendí que la artrosis se **complejiza** cuando se afecta el hueso subcondral. Además, algunos estudios han mostrado **odds ratios** favorables que conceden un papel importante a la biomecánica de la articulación artrósica. Es más, el aumento del **turnover** óseo modifica la **ratio** entre formación y destrucción de hueso, lo que conlleva un alto **remodelamiento** en hueso subcondral. Además, es plausible que la enfermedad pudiera mitigarse con la **deprivación** de calorías y la inducción de varias formas de proteínas tipo sirtuinas que se forman por **splicing** alternativo. En la artrosis parece haber un componente genético, pues se han identificado algunas mutaciones con estudios genéticos de **ligamiento**. Finalmente, escuché que se hace necesario llenar el **gap** entre atención primaria y reumatología.

para **odds ratio** pero la expresión **razón de riesgo** o **razón de eficacia** me parece menos molesta al oído. **Turnover** quiere decir **recambio**, por más que los reumatólogos se empeñen en hablar del **turnover** del hueso. Por otra parte la **ratio** no es más que la relación existentes entre dos variables es decir, el **cociente** o la **razón**. **Ratio** debe sonar mejor, pues lo oigo con frecuencia. El **remodelamiento** del hueso imagino que es una traducción del **remodelling** inglés; yo prefiero **remodelado**, o simplemente **modelado**. Lo mismo le ocurre a **deprivación**, pésima traducción de **deprivation**; en español disponemos de la palabra **privación**, prescindir de algo. La expresión **splicing** alternativo parece no tener remedio, aunque he sugerido varias veces que el término marinerero **ajuste** expresa perfectamente lo que se quiere decir con **splicing**. Asimismo, la palabreja **ligamento** genético me deja descolocado; creía que el término estudio genético de **asociación** era más correcto. Y qué decir de llenar el **gap** entre médicos de atención primaria y reumatólogos; hasta ahora, en castellano o español, cuando se produce una desconexión o falta de coordinación entre dos colectivos de profesionales, se decía que existía un **vacío**; pues no señor, los reumatólogos han inventado el **gap**; tiene dos letras menos

Correspondencia:

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

Sé que la artrosis se torna mas **compleja** cuando se afecta el hueso subcondral, pero nunca había oído antes el verbo **complejizar**. No encuentro una palabra adecuada


Uso correcto de algunos términos farmacológicos y médicos

(En **negrita**, denominación correcta; en **paréntesis**, denominación incorrecta).

- **ADN** (DNA)
- **AINE** (AINES es erróneo; la sigla AINE es válida para el singular y el plural)
- **Aleatorio** (randomizado)
- **Aleatorizar** (randomizar)
- **Aleteo** (flutter)
- **Aumento regulado** (up-regulation)
- **Bradiginina** (bradiquinina)
- **Citocina** (citoquina, citokina)
- **Cribado** (screening)
- **Derivación** (by-pass)
- **Diana terapéutica o blanco terapéutico** (target terapéutico)
- **Disminución regulada** (down-regulation)
- **Eficacia** Beneficio en condiciones ideales. Ensayo Clínico hasta fase III
- **Efectividad** Beneficio en condiciones reales. Ensayo Clínico hasta fase III (uso clínico)
- **Eficiencia** Beneficio por unidad de recurso consumido. (costo-eficiencia) Ensayo Clínico hasta fase III
- **Fármaco** (droga)
- **Interleucina** (interleuquina, interleukina)
- **Investigación extramuros** (outsourcing)
- **Linfocina** (linfoquina, linfokina)
- **Nifedipino** (nifedipina)
- **Proteína cinasa** (protein quinasa, protein kinasa)
- **Tolerabilidad** (tolerancia)

Abreviaturas frecuentemente usadas

- **AEMPS**: Agencia Española de Medicamento y productos Sanitarios
- **BPL**: Buenas Prácticas de Laboratorio
- **b.i.d.**: Dos veces al día
- **cm³**: Centímetro cúbico ó mililitro
- **d**: día
- **DCI**: Denominación Común Internacional
- **EC**: Envase clínico
- **EFG**: Especialidad Farmacéutica Genética
- **EFP**: Especialidad Farmacéutica Publicitaria (no dispensable)
- **EMA**: "European Medicines Evaluation Agency" (Agencia Europea del Medicamento)
- **FDA**: "Food and Drug Administration" (Agencia gubernamental que regula los medicamentos en EE.UU.)
- **EE.CC.**: Ensayos Clínicos
- **g**: gramo
- **i.m.**: intramuscular
- **i.v.**: intravenoso
- **M**: solución molar
- **mM**: solución milimolar
- **mg**: miligramo
- **mm**: milímetro
- **min**: minuto
- **%**: por cien
- **‰**: por mil
- **s**: segundo
- **s.c.**: subcutáneo
- **t.i.d.**: Tres veces al día
- **U**: Unidades
- **UI**: Unidades Internacionales
- **µg**: microgramo
- **µM**: solución micromolar



Don Quijote soy, y mi profesión la de andante caballería. Son mis leyes, el deshacer entuertos, prodigar el bien y evitar el mal. Huyo de la vida regalada, de la ambición y la hipocresía, y busco para mi propia gloria la senda más angosta y difícil.

¿Es eso, de tonto y mentecato?.

Don Quijote de la Mancha. Miguel de Cervantes.

ONBREZ® BREEZHALER® SUPERA A SALMETEROL EN LA REDUCCIÓN DE LA FALTA DE AIRE EN PACIENTES CON EPOC

La EPOC es una enfermedad progresiva, mortal, asociada al consumo de tabaco, la contaminación ambiental, o la exposición a un ambiente profesional contaminado, que provoca la obstrucción del flujo de aire hacia los pulmones, causando episodios debilitadores de falta de aire

Después de siete años sin ninguna novedad farmacológica en el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Novartis lanza Onbrez Breezhaler, el nuevo broncodilatador de mantenimiento que, por su aplicación y efectos activos, mejora significativamente la calidad de vida del paciente que sufre esta patología respiratoria.

Los resultados del estudio en Fase III IN-SIST (Basilea, 19 de septiembre de 2010) demuestran que Onbrez® Breezhaler® (indacaterol) administrado una vez al día se muestra significativamente superior en la mejora de la función pulmonar y la reducción de la falta de aire, en comparación con salmeterol dos veces al día, uno de los tratamientos actuales para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Onbrez Breezhaler es el primer y único tratamiento para la EPOC que ha demostrado en diversos estudios clínicos que a partir de una única dosis diaria, proporciona una broncodilatación de 24 horas con un inicio rápido, gracias al principio activo maleato de indacaterol. Este tipo de dosificación es mucho más práctica para el paciente ya que sólo tiene que utilizarlo una vez al día, contribuyendo así a lograr una mayor autonomía del paciente. Su acción prolongada supone un paso importante en la simplificación del tratamiento de la EPOC y en la mejora del cumplimiento terapéutico, al reducir la dosis a una sola toma diaria.

Este nuevo fármaco, presenta un rápido inicio de acción: a los cinco minutos de su inhalación los resultados ya son perceptibles para el paciente de EPOC. La rapidez de acción del fármaco y su efecto prolongado, unido a un alivio de los síntomas, repercute positivamente en el paciente al verse capacitado para realizar sus actividades cotidianas con normalidad. Se ha desarrollado un inhalador de baja resistencia y de dosis únicas con el fin de que sea adecuado para la mayoría de los

pacientes de EPOC, incluso aquellos que presentan una importante alteración de la función pulmonar. A ello se debe sumar que el dispositivo Onbrez Breezhaler incorpora varios mecanismos de confirmación, que indican la correcta administración de la medicación, como por ejemplo: cápsulas transparentes, una señal auditiva y un sabor residual a lactosa. De esta manera, el paciente siempre tiene la garantía que se ha liberado la dosis y que la toma es correcta

La EPOC afecta a 210 millones de personas en todo el mundo; sus síntomas provocan una profunda discapacidad y se trata además de una importante carga para los pacientes, sus familias y la sociedad en general. Un diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo son una clara prioridad ya que, aunque incurable, la EPOC es controlable con las terapias adecuadas.

Esther Parada
ITH

LA CEFTAROLINA, UNA NUEVA CEFALOSPORINA PARA EL TRATAMIENTO DE PNEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD E INFECCIONES CUTÁNEAS COMPLICADAS

La ceftarolina es un metabolito bioactivo del fosamil ceftarolina, una nueva cefalosporina de quinta generación. Este antibiótico, de amplio espectro ha demostrado ser muy eficaz frente a bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) meticilina resistentes, *Streptococcus pneumoniae* multirresistente, así como frente a distintos bacilos gramnegativos.

Su mecanismo de acción consiste en la unión a las proteínas de unión a penicilinas de las bacterias. Siendo así, inhiben la síntesis de peptidoglicanos de la pared bacteriana, por lo que se observan irregularidades en la estructura de la pared celular, o en la elongación; provoca distintas lesiones, pérdida de la permeabilidad de la membrana y en ocasiones muerte celular y lisis.

La mayor aportación de este novedoso antibiótico es que manteniendo el amplio espectro del resto de cefalosporinas, se une e inhibe también a la proteína de unión a penicilina 2a, mediante la cual *S. aureus* desarrolla su resistencia a meticilina, pudiendo inhibir ésta, hecho no conseguido mediante el uso de otros antibióticos. Para conseguir los efectos perseguidos, se administra vía parenteral el

pro-fármaco inactivo, el cual rápidamente será biotransformado a ceftarolina.

En cuanto a su perfil de seguridad, mantiene el del resto de cefalosporinas. En ensayos clínicos se ha demostrado que es un antibiótico bien tolerado, cuyos efectos adversos más frecuentemente observados han sido la diarrea, náuseas y erupciones cutáneas.

La FDA (Food and Drugs Administration) estadounidense, recomienda la aprobación del uso de este nuevo antibiótico desarrollado por los laboratorios Forest, bajo licencia de Takeda, para su uso como tratamiento de la neumonía bacteriana adquirida, así como para el tratamiento de infecciones cutáneas complicadas.

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad en la cual los pacientes sin ser hospitalizados previamente, desarrollan dicha infección pulmonar. Se trata de una enfermedad común la cual afecta a gente de todas las edades y tiene como síntomas la dificultad respiratoria, fiebre, dolor en el pecho y tos, debido a que los alveolos se llenan de fluido por lo que no pueden intercambiar el oxígeno correctamente.

En cuanto a las complicaciones en infecciones cutáneas, son causadas tanto por bacterias grampositivas como *S. aureus* meticilina resistentes, como por bacterias Gramnegativas comunes. Son las infecciones más comunes tratadas en hospitales.

Se ha demostrado que 600 mg de ceftarolina endovenosa cada 12 horas tiene una eficacia parecida a la lograda mediante el uso de vancomicina junto a aztreonam como tratamiento de infecciones cutáneas complicadas, así como su eficacia en ensayos clínicos de fase III como tratamiento de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. Por lo tanto, y siendo las infecciones causadas por *S.aureus* meticilina resistentes cada vez más frecuentes tanto en pacientes intrahospitalarios como extrahospitalarios, resulta de gran interés la aportación que éste nuevo antibiótico hace a la terapéutica.

Izaskun Buendía
ITH

LA FDA APRUEBA HERCEPTIN CONTRA EL CÁNCER DE ESTÓMAGO HER2-POSITIVO METASTÁSICO

Genentech, miembro del Grupo Roche, comunicó el 20 de octubre de 2010 la aprobación por la FDA (agencia de medicamentos de

EE.UU.) de Herceptin (trastuzumab) en combinación con quimioterapia (cisplatino + capecitabina o 5-fluorouracilo) para su uso como tratamiento contra los cánceres de estómago y de la unión gastroesofágica HER2-positivos metastásicos, en los pacientes que no hayan recibido previamente otros medicamentos contra la enfermedad. Con esta decisión, Herceptin pasa a ser la primera terapia dirigida contra el cáncer de estómago, una enfermedad en la que se han logrado pocos avances en tratamientos durante las últimas 2 décadas.

Se trata de un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante humanizado, dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), que inhibe la proliferación y supervivencia de las células tumorales dependientes de HER2 tanto in vitro como in vivo, lo que permite la destrucción de forma selectiva de las células cancerosas.

Para ser tratadas con este medicamento, las personas con diagnóstico de cáncer de estómago metastásico deben someterse a un test diagnóstico de HER2 aprobado por la FDA, ya que sólo los pacientes HER2-positivos son idóneos para el tratamiento conjunto de Herceptin y quimioterapia.

«Desde la aprobación de Herceptin contra el cáncer de mama HER2-positivo avanzado, hace diez años, hemos seguido estudiando cómo interviene HER2 en el crecimiento y la diseminación de otros cánceres, por ejemplo el de estómago –señala Hal Barron, director de desarrollo Internacional y director médico de Roche–. La aprobación de Herceptin en combinación con quimioterapia proporciona un nuevo e importante tratamiento personalizado a los pacientes con esta enfermedad potencialmente mortal, para la que existen pocas opciones terapéuticas».

El cáncer de estómago es la segunda causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo y el cuarto más diagnosticado, con más de 1.000.000 de nuevos casos diagnosticados cada año. El pronóstico del cáncer de estómago metastásico es poco optimista: con los tratamientos actuales, la media de supervivencia de los pacientes es de 10-11 meses tras el diagnóstico, y su diagnóstico precoz resulta difícil, pues la mayoría de los pacientes no tienen síntomas en las fases incipientes de la enfermedad.

La FDA ha basado la aprobación de Herceptin en los resultados positivos del estudio de fase III internacional ToGA (publicado en agos-

to de 2010 en la revista *The Lancet*), en el que participaron 594 pacientes con cáncer de estómago HER2-positivo localmente avanzado o metastásico, a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento con Herceptin y quimioterapia (cisplatino + capecitabina o 5-fluorouracilo) o quimioterapia sola. Los resultados del análisis final de la supervivencia global (SG) demostraron que Herceptin en combinación con quimioterapia mejoraba la SG en un 37% en comparación con la quimioterapia sola, lo que se complementó con los datos de un análisis de la SG actualizada al cabo de un año de seguimiento, que reveló una mejora de la SG del 25%, poniendo de manifiesto que los pacientes tratados con Herceptin y quimioterapia vivían más tiempo que los que recibían únicamente quimioterapia.

Enrique Calvo Gallardo
ITH / UAM

PRIMER TRATAMIENTO CONTRA EL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO EN LA UNIÓN EUROPEA, INVEGA®

El trastorno esquizoafectivo es una enfermedad mental crónica que altera los pensamientos y emociones. Puede causar paranoia, o hacer ver, oír o creer cosas que no son reales. Al igual que otros trastornos emocionales, el trastorno esquizoafectivo puede afectar a los sentimientos.

Con frecuencia, personas con este trastorno son diagnosticadas de otra enfermedad mental, debido a que sus síntomas pueden ser similares a aquellos característicos de la esquizofrenia, depresión o trastorno bipolar. Lo que diferencia el trastorno esquizoafectivo de otras enfermedades mentales es que los síntomas psicóticos y emocionales (ya sea manía, depresión, o ambos) se ponen de manifiesto al mismo tiempo.

Actualmente los medicamentos existentes no son capaces de curar la enfermedad, aunque sí pueden ayudar a controlar los síntomas.

Invega® es un antipsicótico atípico desa-

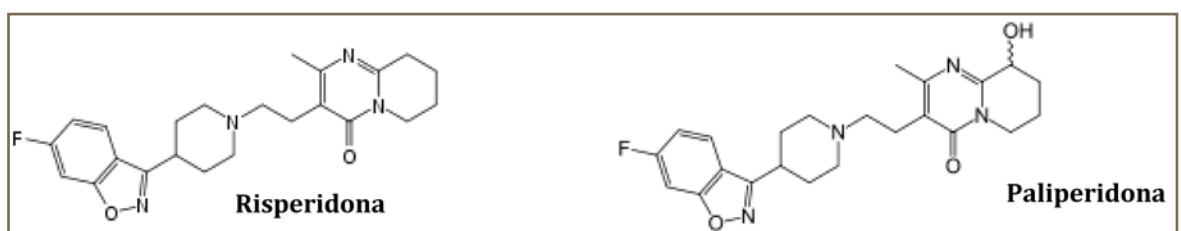
rollado por Janssen Pharmaceutica, también conocido como paliperidona. Químicamente, es el primer metabolito activo de la risperidona, un antipsicótico atípico anterior a la paliperidona. La diferencia entre ambos radica en un grupo hidroxilo extra presente en la posición 9 en la paliperidona (9-hidroxisrisperidona).

Aunque el mecanismo de acción específico es todavía desconocido, se cree que la paliperidona y risperidona actúan, si no por la misma vía, por vías similares, debiendo su efecto terapéutico al antagonismo sobre receptores D2 y 5-HT2A. La paliperidona tiene a su vez efecto antagónico en los receptores histamínicos H1 y en los receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ adrenérgicos.

Invega® es una formulación de liberación prolongada de paliperidona que utiliza el OROS (del inglés, Osmotic-controlled Release Oral delivery System), un sistema de liberación controlada en forma de cápsula, constituida por una cubierta permeable al agua con varios agujeros de pequeño tamaño. A medida que la cápsula atraviesa el cuerpo, la presión osmótica ejercida por el agua que entra empuja el fármaco hacia el exterior. Este sistema permite que la administración del fármaco se produzca una vez al día.

Este fármaco fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la esquizofrenia en 2006, aunque actualmente también está comercializado para el tratamiento de la manía bipolar. Y en 2009 lo fue la forma inyectable de acción prolongada, comercializada como Invega® Sustenna y que permite una administración mensual. Hay estudios que muestran que muchos pacientes tratados con antipsicóticos atípicos orales no toman la medicación alrededor de 110 días al año. Así, esta forma inyectable de acción prolongada ayuda al cumplimiento terapéutico, reduciendo las recaídas de los pacientes y mejorando su pronóstico.

Recientemente se han realizado 2 ensayos clínicos con la paliperidona, con un total de 627 individuos, para el tratamiento del tras-



torno esquizoafectivo. Ambos ensayos fueron aleatorizados, doble-ciego, controlados mediante placebo y de 6 semanas de duración. La eficacia fue evaluada mediante el cambio observado en los síntomas de los pacientes después de 6 meses según la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS, por sus siglas en inglés). En ambos estudios, los resultados fueron superiores a aquellos obtenidos con placebo. En el primer estudio, los pacientes que recibieron la dosis más elevada de Invega® (12 mg) mostraron un descenso significativo en la puntuación de sus síntomas comparado con aquellos que recibieron placebo ($p = 0.003$). La dosis menor (6 mg), no fue significativamente diferente del placebo ($p = 0.187$). En el segundo estudio, el descenso medio en la puntuación de sus síntomas fue aún más significativo ($p = 0.0001$). Es más, entre los pacientes con síntomas prominentes de manía, Invega® demostró mejoras significativas en la sintomatología maníaca comparada con el placebo (según la escala de calificación de la manía temprana, YMRS según sus siglas en inglés).

Como resultado de estos ensayos parece que Invega® podría ser efectivo, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado, reduciendo los síntomas psicóticos y maníacos, al mismo tiempo que tolerado adecuadamente por los pacientes. Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, acatisia, mareos, insomnio, dispepsia y temblores.

El trastorno esquizoafectivo puede afectar todos los aspectos de la vida diaria de una persona, incluyendo el trabajo, relaciones personales, el cuidado de sí mismo, etc. Por todo ello, estos pacientes tienen un alto riesgo de suicidio. Así, cualquier fármaco que mejore los síntomas o ayude a estos pacientes será un avance, pudiendo salvar numerosas vidas humanas.

Carmen Pérez de Nanclares
ITH

KRN5500 REDUCE LA ALODINIA EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO CAUSADO POR EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Un suave soplo o pequeños cambios de temperatura pueden generar una respuesta desmesuradamente dolorosa a ciertos pacientes. Estímulos que normalmente no serían dolorosos, producen sensaciones eléctricas o de quemazón a pacientes con dolor neuropático. Esta respuesta excesiva es conocida como alodinia.

El dolor neuropático crónico se caracte-

riza por una hipersensibilidad anormal a estímulos tanto dolorosos como inocuos, y normalmente persiste hasta que el daño tisular inicial y la inflamación parecen remitir. Tiene muchas etiologías distintas, entre las cuales las más comunes son el trauma directo del nervio, las enfermedades tanto infecciosas (como el herpes zoster) como metabólicas (entre las que cabe destacar la diabetes) y neuropatías inducidas por fármacos (como la quimioterapia). El dolor neuropático es clínicamente difícil de manejar; en muchos casos más que mejorar, empeora con el tiempo, impactando profundamente en la calidad de vida de quienes lo sufren.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia es la causa más común de alodinia en pacientes con cáncer, y en particular, en aquellos pacientes que reciben quimioterapia multiagente. A pesar de que este tipo de dolor a veces responde bien al tratamiento con analgésicos estándar, no existe ningún medicamento aprobado específicamente para esta enfermedad. Además de que los beneficios con gabapentina, opiodes, antidepresivos tricíclicos y anticonvulsionantes son variables y mínimos, las reacciones adversas intolerables no permiten que se alcance la dosis máxima efectiva, amén de aquellos casos en los que no se responde de manera positiva al tratamiento. Por tanto, existe la necesidad de continuar con el desarrollo de fármacos más efectivos y seguros para tratar el dolor crónico neuropático.

A mediados de diciembre del año que acaba de terminar, DARA BioSciences comunicó unos resultados positivos del recién completado ensayo clínico en fase IIa de un nuevo agente analgésico no opioide: KRN5500. KRN5500 es un derivado semi-sintético de espicamicina: (6-[4-Deoxy-4-[2E,4E]-tetradecadienoylglycyl]amino-L-glycero-beta-L-manno-heptopyranosyl]amino-9H-purina).

Más del 80% de los pacientes que participaron en este ensayo clínico (aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) tenían alodinia. Se realizó un seguimiento dos veces por semana, durante 10 semanas, para determinar si KRN5500 era efectivo en la reducción de la alodinia. Los pacientes debían dar un valor al dolor que padecían en una escala numérica del 1 al 10 (1 = no hay dolor / 10 = peor dolor imaginable), tanto antes de que el área de estudio fuese estimulado como justamente después. El grupo en tratamiento mostró una gran disminución en la mediana del dolor asociado tanto al tacto como al frío (tacto y frío 33%) comparado con el placebo (0 y 8% respectivamente) [$p = 0,03$].

KRN5500 ha completado de manera satisfactoria la fase II del ensayo clínico en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con cáncer. Ha alcanzado su primera meta (de seguridad y eficacia) y el resultado ha sido estadísticamente mejor que el de placebo. Un segundo ensayo clínico de fase II está planificado para la primera mitad de este 2011.

Marina Conde
ITH

JEVTANA® (CABAZITAXEL) PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA: FÁRMACO RECOMENDADO PARA SU APROBACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA

El 21 de Enero la empresa farmacéutica Sanofi-Aventis, anunció que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado la autorización de comercialización en la Unión Europea para Jevtana® (Cabazitaxel - 60 mg y solución para perfusión) en combinación con prednisona o prednisolona en el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de próstata hormona-refractario (mHRPC) previamente tratados con docetaxel.

El principio activo de este fármaco es el cabazitaxel (antes XRP-6258, marca registrada Jevtana®), que es un derivado semisintético de un taxoide natural[1]. Jevtana® es un agente anti-neoplásico que actúa mediante la interrupción de la red tubular de las células. Se une a la tubulina y promueve su ensamblaje en microtúbulos, mientras que al mismo tiempo promueve la inhibición de su desensamblaje. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos. Jevtana® ha demostrado un amplio espectro de actividad antitumoral contra tumores sólidos avanzados xenoinjertados en ratones y es activo en los tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel ha demostrado actividad en modelos de tumores poco sensibles a la quimioterapia.

Los buenos resultados desprendidos del ensayo TROPIC, un ensayo clínico en fase III con 755 hombres para el tratamiento del mHRPC, comparó la combinación de cabazitaxel y prednisona/prednisolona con el principio activo mitoxantrona combinado con prednisona/prednisolona. La media de supervivencia fue de 15,1 meses para los pacientes que recibieron cabazitaxel frente a 12,7 meses para pacientes tratados con mitoxantrona.

En numerosos pacientes afectados por mHRPC, la enfermedad continúa generalmente

avanzando a pesar de una quimioterapia anterior y, en la actualidad, no existe tratamiento alguno autorizado para este tipo de pacientes. El objetivo de TROPIC era evaluar a los pacientes afectados por mHRPC cuyo tumor había progresado después de una quimioterapia con docetaxel. Los resultados obtenidos muestran que la combinación de cabazitaxel y prednisona/prednisolona reduce significativamente el riesgo de mortalidad, un 30%.

La opinión favorable del CHMP necesita ser ratificada por la Comisión Europea. Jevtana® está actualmente autorizado en los Estados Unidos y Brasil. También se ha presentado a los organismos reguladores de 26 países en cuatro continentes.

[1].<http://www.cancer.gov/drugdictionary/?CdrID=534131>

Francisco Javier Martínez Sanz
ITH

CYMBALTA® PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR MÚSCULO-ESQUELÉTICO CRÓNICO

El 4 de noviembre de 2010, Eli Lilly and Co. anunciaron que la FDA (Food and Drug Administration) de EE.UU aprobó el uso de Cymbalta (Duloxetina HCl) para el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico, que incluye las molestias de osteoartritis y el dolor lumbar crónico.

Esta es la quinta indicación que la agencia ha otorgado al fármaco, que fue utilizado por primera vez para tratar el trastorno depresivo mayor en 2004, seguido del tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, dolor neuropático diabético periférico, fibromialgia, y ya por último, el dolor músculo-esquelético crónico.

Cymbalta (duloxetina) es un analgésico no narcótico cuya dosis recomendada es una cápsula una vez al día.

Aunque el mecanismo por el cual Cymbalta reduce el dolor músculo-esquelético no se conoce con exactitud, los expertos creen que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, incrementando la actividad de éstos en la médula espinal y cerebro, reforzando así el mecanismo natural del cuerpo de protección frente al dolor.

La aprobación se produce después de que la FDA evaluara la eficacia de Cymbalta en el dolor crónico de espalda y la osteoartritis en cuatro

ensayos que incluían a 600 pacientes. Al final del periodo de estudio, los pacientes que tomaban duloxetine experimentaron una reducción del dolor significativamente mayor en comparación con el placebo.

La mayor preocupación del uso del fármaco son los efectos secundarios entre los que se citan daño hepático, reacciones alérgicas, neumonía, somnolencia, fatiga, mareos y depresión. Sin embargo, la FDA señala que estos efectos han ocurrido en menos del 1% de los pacientes tratados (alrededor de 30 millones de pacientes en los EE.UU. han usado Cymbalta) y que existe un gran número de fármacos para el tratamiento del dolor músculo-esquelético crónico, asociados con efectos secundarios graves.

La osteoartritis se estima que afecta a alrededor de 27 millones de adultos en EE.UU., y en torno al 70-85% experimentan dolor lumbar crónico alguna vez, por lo que el uso de este medicamento constituye un gran paso en la mejora de las condiciones de vida de las personas que sufren este tipo de dolencias.

Laura González Lafuente
ITH

LA FDA APRUEBA UNA NUEVA INDICACIÓN PARA LA VACUNA CONTRA EL VPH DE MERCK, GARDASIL®

Gardasil®, la vacuna recombinante del virus del papiloma humano (VPH) tetravalente (tipos 6, 11, 16 y 18) fue aprobada ya en los Estados Unidos en 2006, y también está indicado su uso en niñas y mujeres jóvenes de 9 a 26 años de edad, para la prevención de los cánceres de cuello uterino, causados por los tipos 16 y 18, las verrugas genitales (condiloma acuminata) causadas por los tipos 6 y 11, y las lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18.

Recientemente la FDA ha aprobado una nueva indicación de esta vacuna para la prevención del cáncer anal causado por los tipos 16 y 18, y para la prevención de la neoplasia intraepitelial anal (NIA) en hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad. Cabe destacar que Gardasil® es la única vacuna contra el VPH disponible para su uso, tanto en hombres como en mujeres, y la única indicada para ayudar a prevenir el cáncer de cuello uterino, vaginal, vulvar y anal y pre-cáncer, así como las verrugas genitales, causadas por ciertos tipos del VPH.

En los Estados Unidos, se ha calculado que

alrededor de un 75 u 80 por ciento de hombres y mujeres se infectarán con el VPH a lo largo de su vida. Para la mayoría, el VPH desaparece por sí solo. Sin embargo, para aquellas personas incapaces de eliminar ciertos tipos de VPH podrían desarrollar, en el caso de las mujeres, cáncer de cuello uterino, vagina y vulva, y cáncer anal y verrugas genitales tanto en hombres como mujeres.

Se estima que los tipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 80% de los cánceres anales, el 75% de los cánceres de cuello uterino, el 70% por ciento de los cánceres vaginales y del 40 a 50% de los cánceres de vulva. Los tipos 6 y 11 causan aproximadamente el 90% de todos los casos de verrugas genitales.

Según la Sociedad Americana del Cáncer, aproximadamente unos 2.000 hombres y más de 3.000 mujeres han sido diagnosticados con cáncer anal en el 2010. El mayor problema radica en que se diagnostica cuando la enfermedad está más avanzada.

La FDA señaló que aunque el cáncer anal es raro en la población general su incidencia va en aumento, por lo que Gardasil® puede contribuir a reducir el número de diagnósticos y la consiguiente cirugía, radioterapia o quimioterapia a las que tienen que someterse los pacientes. Aunque conviene tener en cuenta que Gardasil® no previene el desarrollo de lesiones anales precancerosas asociadas con infecciones por el VPH presente en el momento de la vacunación; por lo tanto el mayor beneficio de esta vacuna será para todas aquellas personas que previamente fueron vacunadas tras infectarse.

Alejandro Romero
ITH

UN NUEVO ENSAYO CLÍNICO AVALA LA EFICACIA DE BARACLUDE (ENTECAVIR)

La hepatitis B es una enfermedad vírica que afecta a 300 millones de personas en el mundo y se estima que puede ser responsable de unas 500.000 muertes al año. Aunque la prevalencia de infección varía en función de la región donde nos encontremos, las tasas más altas de infección se encuentran en el sudeste asiático, China y sur de África. El virus de la hepatitis B se transmite a través del contacto con sangre o fluidos corporales contaminados.

Esta letal enfermedad suele presentarse de forma aguda y frecuentemente asintomática en la mayoría de las personas, las cuales se recupe-

ran sin secuelas en menos de 6 meses; en aquellos casos en los que perdura, se cronifica, lo que ocurre en el 5% de los casos entre los adultos. El pronóstico varía con la edad, el sexo (en los hombres suele progresar más rápido) o estado inmunológico del paciente; los casos más graves suelen ser niños, en los que el virus manifiesta una gran capacidad replicativa.

El mayor problema de la hepatitis B es la ausencia de síntomas tanto en la fase aguda como en los albores de la fase crónica; éstos aparecen cuando ya ha habido daño hepático, de manera que únicamente se puede actuar evitando la progresión de dicho daño mediante el control de la replicación vírica.

Aunque hay disponibles distintas estrategias farmacológicas, una de las más prometedoras es el Baraclude® (entecavir), un potente antiviral, bien tolerado y que presenta un bajo grado de resistencia. Este fármaco se ha venido usando desde 2005 en pacientes que se hallaban en los 10 primeros años de la enfermedad (período denominado como enfermedad hepática compensada), etapa en la que el daño hepático es menor. Sin embargo, en un ensayo clínico de fase IIIB, se ha demostrado que Baraclude® también es eficaz (en comparación con otro tratamiento, el adefovir) en los pacientes en los que la enfermedad se halla más avanzada y descontrolada y suele derivar a muerte del paciente. Así, Baraclude® prácticamente eliminó en 48 semanas la carga viral en un 57% de los casos, frente al 20% de adefovir. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que a pesar de estos buenos resultados, el entecavir no es una cura definitiva para la infección por el virus de la hepatitis B y aún no ha quedado establecido el poder hepatocarcinógeno del fármaco, así como la duración óptima de su tratamiento.

Ana José Moreno Ortega
ITH

UNA NUEVA ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA): RVX-208

Se trata del compuesto líder de la biotecnológica canadiense Resverlogix. Es el primer fármaco capaz de elevar los niveles de ApoA-I y su indicación a priori son los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Esta apolipoproteína es el principal componente de las HDL y un incremento en sus niveles reduciría los niveles plasmáticos de colesterol y la formación de las placas de ateroma promoviendo el transporte

reverso de colesterol desde la pared arterial hasta el hígado para su posterior excreción.

¿Y qué tiene que ver esto con la Enfermedad de Alzheimer? –os preguntareis- Todo comenzó hace poco más de dos años cuando esta empresa inició el desarrollo clínico de RVX-208. Un análisis a posteriori de los resultados de la fase Ia del ensayo mostraron que los pacientes tratados con la dosis mayor de RVX-208 (8 mg/Kg/día) incrementaron de forma significativa, un 13%, los niveles plasmáticos del péptido A β 40 medidos a tiempos de 1 y 7 días.

Algunos estudios epidemiológicos han relacionado niveles altos de HDL con menor susceptibilidad a padecer EA. También se piensa que los niveles elevados de colesterol favorecen la acumulación del péptido neurotóxico. (Más información: revisar Harvard Women's Study y Honolulu-Asia Aging Study)

Los resultados del ensayo fase II (ASSERT) ya están sobre la mesa. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego con 299 pacientes tratados con 3 dosis (desde 100 a 300 mg/día) durante 13 semanas. A la dosis de 150 mg el fármaco mostró aumentar significativamente los niveles de A β , un 13,4% (34,8 pg/mL), comparados con los niveles en el grupo placebo.

La hipótesis es que un mayor aclaramiento del péptido mejoraría la evolución de la enfermedad o retrasaría su aparición. Ya que ApoA-1 es capaz de unir el péptido A β 40, RVX-208 estaría transportando la neurotoxina desde el cerebro hacia el torrente circulatorio favoreciendo el aclaramiento de la misma.

Aunque son resultados preliminares, el vicepresidente de la compañía ya ha declarado que piensan realizar un ensayo fase II (el fármaco ya ha mostrado seguridad en la fase I) en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

Ya veremos qué resultados obtienen y si de verdad el efecto farmacológico que muestra RVX-208 sobre el A β se correlaciona con una mejoría en las funciones cognitivas de los pacientes con EA. De momento, ya han demostrado una relación del metabolismo lipídico y el A β y quizás este estudio nos ayude a dar más importancia a la comprensión de la compleja relación entre las lipoproteínas, el beta amiloide y la enfermedad de Alzheimer.

Marcos Maroto Pérez
ITH-UAM

Erbix aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal

Añadir Erbitux, desarrollado por Merck Serono, a la quimioterapia estándar con Folfox produce un beneficio en la supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer colorrectal metastático y KRAS nativo, según los resultados de un nuevo análisis del estudio pivotal aleatorizado Fase II OPUS. El ensayo, presentado en el Simposio de Tumores Gastrointestinales de la American Society of Clinical Oncology celebrado en San Francisco, revela que la mayoría de los pacientes (69%) con cáncer colorrectal metastático y KRAS nativo experimentan una reducción temprana del tamaño del tumor de al menos un 20% en las primeras 8 semanas de tratamiento. La mediana de supervivencia global en estos pacientes es de 26,1 meses. El 46% de los pacientes tratados sólo con quimioterapia, tipo Folfox, redujeron los tumores en un 20% y tuvieron una mediana de supervivencia global de 21,6 meses. ❖

Tasigna evita o disminuye la progresión en leucemia mieloide crónica aguda

Tasigna (Nilotinib, de Novartis) supera significativamente a imatinib en la disminución de la progresión de la enfermedad a fases avanzadas en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo de nuevo diagnóstico. Así lo afirman los resultados del Estudio ENESTnd, de 18 meses de duración y que ha supuesto la primera comparación directa de estas dos terapias orales como tratamiento inicial para esta enfermedad maligna hematológica. En febrero de 2010, la Agencia Estadounidense del Medicamento concedió a Tasigna una revisión prioritaria para los pacientes de nuevo diagnóstico. ❖

Rituximab se muestra eficaz frente al linfoma folicular

Los pacientes con linfoma folicular podrán beneficiarse del uso de MabThera (Rituximab), de laboratorios Roche, como terapia de mantenimiento en primera línea, tras una respuesta previa a un tratamiento previo de inducción. El uso de este fármaco en mantenimiento reduce el riesgo de recaída y la necesidad de recibir diferentes ciclos de quimioterapia, lo que a su vez contribuye a mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, según los resultados surgidos del ensayo clínico internacional PRIMA donde participaron 25 países y 1.217 pacientes con linfoma folicular avanzado. Este estudio fase III demostró, tras dos años de seguimiento, que el 82% del grupo que continuó en mantenimiento con el anticuerpo monoclonal mantuvo la remisión de la enfermedad, frente al 66% que no recibió el fármaco. ❖

PharmaMar inicia el desarrollo clínico de un nuevo fármaco para tumores sólidos

PharmaMar, filial del grupo Zeltia, ha anunciado el desarrollo de un ensayo clínico de Fase I con su producto PM060184, indicado en pacientes con tumores sólidos. Los ensayos se llevarán a cabo en Estados Unidos y también en hospitales de Francia y España. El principal objetivo será identificar las toxicidades limitantes de la dosis de PM060184, se determinará la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada, se definirá su perfil farmacocinético y se efectuará una evaluación preliminar de su actividad antitumoral. ❖

Inician la fase III de un fármaco contra un tipo de distrofia de Duchenne

GlaxoSmithKline (GSK) y Prosensa han anunciado que el primer paciente incluido en la Fase III del estudio clínico ya ha iniciado el tratamiento. Este estudio pretende evaluar el fármaco GSK2402968 en niños no hospitalizados con distrofia muscular de Duchenne como consecuencia de la falta del exón 51 (13% de los niños con esta patología). ❖

Opinión positiva de la EMA sobre Gilenya para la esclerosis múltiple

Además, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado la aprobación del fármaco de Novartis Gilenya (fingolimod) en dosis diaria de 0,5 mg, como terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, muy activa, a pesar de ser tratados con interferón beta, o en pacientes que evolucionan rápidamente a esclerosis múltiple recurrente-remitente grave. ❖

EE.UU aprueba la vacuna Menveo para prevenir un tipo de meningitis

La Agencia Estadounidense del Medicamento ha aprobado la vacuna conjugada tetravalente de Novartis, Menveo, para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*, en niños a partir de los 2 años de edad. Menveo ya recibió la aprobación inicial de la FDA en 2010 para su uso en adolescentes y adultos. ❖

Vacuna experimental de GSK contra la malaria

Según un estudio realizado en el Instituto de Investigación Médica de Kenia entre marzo de 2007 y octubre de 2008, mosquirix, la vacuna experimental contra la ma-

laria de GlaxoSmithKline (GSK), proporciona una protección del 46% frente a esta enfermedad durante 15 meses. En el estudio han participado 894 niños de cinco meses de Kenia y Tanzania. Los datos pertenecen a la etapa intermedia de un estudio que se desarrolla en estos momentos y que, en su última etapa evaluará la eficacia de la vacuna en 16.000 niños de siete países africano. Si sus resultados demuestran que la vacuna es efectiva, podría llegar al mercado en 2015. ❖

Nuevo fármaco para combatir la púrpura trombocitopénica

La compañía farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) ha presentado un nuevo fármaco oral cuyo principio activo es el trombopag, que estimula la producción de plaquetas en pacientes que no han respondido a otros tratamientos previos para combatir la púrpura trombocitopénica primaria inmune. ❖

Crestor para la prevención eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo

Crestor, de AstraZeneca, ya tiene en España la indicación para la prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con un alto riesgo de padecer un primer evento cardiovascular. Esta nueva indicación está basada en los resultados del estudio Jupiter donde se evaluó el impacto de rosuvastatina a la hora de reducir los acontecimientos cardiovasculares en una población no estudiada con anterioridad. El análisis de los resultados mostró una reducción importante en el criterio de evaluación combinado de infarto de miocardio, ictus y muerte por causa cardiovascular entre los pacientes de alto riesgo. ❖

Vimpat reduce significativamente las crisis epilépticas

Un análisis de los datos procedentes de tres ensayos clínicos en fase II/III, randomizados, doble ciego y controlados con placebo (1.294 pacientes con epilepsia de difícil tratamiento con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria) ha demostrado la eficacia y tolerabilidad de la lacosamida, comercializado por UCB Pharma como Vimpat, en pacientes con crisis de inicio parcial, independientemente del tipo de fármaco antiepiléptico concomitante empleado. Se observaron reducciones significativamente superiores en la mediana de la frecuencia de crisis con lacosamida adyuvante en comparación con placebo. ❖

Zebinix, un nuevo antiepiléptico de toma diaria

Bial, en co-promoción con Eisai Europa, ha lanzado Zebinix (acetato de eslicarbacepina) como el primer fármaco antiepiléptico de toma única diaria que logra un mayor control de las crisis. Esta forma de administración permite un mejor cumplimiento y una buena tolerabilidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. ❖

Parches cutáneos de capsaicina contra el dolor neuropático

Ya está disponible en España Qutenza, el parche cutáneo de capsaicina al 8% comercializado por Astellas Pharma para los pacientes adultos con dolor neuropático periférico no diabético. Desde la compañía se ha afirmado que este fármaco es el único de su clase en el mercado para una enfermedad que afecta al 7-9% de la población española. El parche se aplica durante 30 minutos o una hora y libera directamente sobre el origen la capsaicina, que en una alta concentración produce un alivio del dolor durante tres meses. La capsaicina produce una regresión o anulación del receptor TRPV1, un receptor que se sobreexpresa en situaciones de dolor en las terminaciones nerviosas periféricas. La alteración de los nociceptores cutáneos inducida por la capsaicina es reversible. El fármaco ha sido probado en ocho ensayos clínicos, en más de 2.300 pacientes con dolor neuropático post-herpético y neuropatía asociada al VIH. Este compuesto se quedan en la epidermis y la cantidad que pasa al torrente sanguíneo es mínima, por lo que los efectos secundarios a nivel sistémico son prácticamente nulos y no interacciona con otros fármacos por lo que puede ser administrado solo o en combinación con otros medicamentos contra el dolor. Los efectos adversos detectados son eritema en la zona de aplicación y un aumento del dolor transitorio. ❖

Cinfa lanza una nueva formulación para el dolor crónico

Laboratorios Cinfa ha lanzado fentanilo matrix cinfa Parches transdérmicos EFG, indicado para el control del dolor crónico que requiera analgesia con opioides. Este medicamento se comercializa en forma de parches transdérmicos que producen una liberación sistémica continua de fentanilo durante las 72 horas siguientes a su aplicación. Este compuesto requiere receta médica de estupefacientes. ❖

Se retira un nuevo lote del antihipertensivo Avalide

Bristol-Myers Squibb (BMS) ha retirado 64 millones de pastillas de su fármaco para la hipertensión Avalide en Estados Unidos y Puerto Rico debido a una posible reducción de su efectividad. Esta es la segunda mayor retirada en menos de cuatro meses de este fármaco comercializado por BMS junto a la farmacéutica francesa Sanofi-Aventis. El pasado mes de septiembre, la compañía retiró 60 millones de pastillas de este fármaco fabricado en Puerto Rico. Al igual que en las ocasiones precedentes, el problema detectado que originó la retirada fue la variabilidad en los niveles de la forma menos soluble de su ingrediente activo irbesartan. ❖

GSK comercializará en España y Polonia bilastina

GlaxoSmithKline (GSK) comercializará en España y Polonia el antihistamínico bilastina, tras llegar a un acuerdo con la compañía española Faes Farma, encargada de investigar y desarrollar este fármaco. En la firma del acuerdo también ha participado la farmacéutica Menarini, a la que se cedieron los derechos de la molécula para 51 países. En total, bilastina ya ha obtenido la autorización de comercialización en diez países europeos, entre ellos España. ❖

Durolane para las articulaciones sinoviales y en artroscopia

La Comunidad Europea ha decidido ampliar las indicaciones de Durolane, fármaco comercializado en España y Portugal por Zambon para tratar la artrosis de rodilla y cadera, y que sirva como tratamiento de todas las articulaciones sinoviales y en artroscopia, ya sea en el momento de la intervención o hasta tres meses después. Durolane se inyecta directamente en las articulaciones para restablecer la lubricación y la protección, ayudando al paciente a recobrar las funciones de las articulaciones y reduciendo el dolor producido por la artrosis así como el asociado a la recuperación post-artroscópica. ❖

Arándano rojo americano para el tratamiento de infecciones urinarias en mujeres

Las infecciones urinarias son la infección más común tras la respiratoria. Afectan mayoritariamente a la mujer, y se calcula que hasta un 40% de mujeres experimentan al menos un episodio de infección urinaria a lo largo de su vida. En nuestro país, se estima que se producen más de 3,5 millones de episodios anuales de cistitis en mujeres de 20 a 45 años y

aproximadamente 1 millón de recurrencias. Parece ser que existe evidencia científica que avala la eficacia del arándano rojo americano en la prevención de infecciones urinarias de repetición producidas por la bacteria E. Coli, no sólo en mujeres, sino también en niños. Además, existe una gran correlación entre infecciones del tracto urinario y actividad sexual (el 80% de infecciones urinarias se originan por esta causa). La bacteria E.Coli es la responsable del 73,9% de las infecciones urinarias no complicadas. Parece ser que este sistema de prevención actúa sin originar resistencia bacteriana a la vez que resulta eficaz para cepas resistentes a antibióticos. Un estudio preliminar indica que puede resultar eficaz en el tratamiento de la prostatitis del varón.

El efecto preventivo de este fruto se debe a las proantocianidinas del tipo A, que hasta ahora no se han identificado en ninguna otra especie vegetal. Estas moléculas impiden la adhesión de las bacterias al urotelio y, por tanto, contribuyen a limitar su posibilidad de causar infecciones. El hecho que estas moléculas no pierdan sus propiedades frente al calor permite que pueda ser consumido en múltiples formatos como mermeladas o compotas calientes. Para el arándano rojo europeo hasta el momento no se han demostrado estas propiedades terapéuticas. ❖

La UE aprueba Fluenz para prevenir la gripe estacional en niños

La Comisión Europea ha concedido la autorización de comercialización de Fluenz, de AstraZeneca, una vacuna en spray indicada para la prevención de la gripe estacional en niños desde 24 meses hasta 18 años de edad. La decisión se ha tomado tras haber recibido la opinión positiva sobre el tratamiento otorgada por el Comité de Medicamentos para Uso Humano. La vacuna ha sido desarrollada por la estadounidense MedImmune, la unidad de productos biológicos de AstraZeneca, y desde 2003 se comercializa en Estados Unidos, donde está indicada tanto para niños como para adultos, bajo el nombre de FluMist. ❖

Web sobre hepatitis C para profesionales

Roche ha puesto en marcha su nueva página web www.hepatitisc.es, una herramienta que la compañía pone al alcance de los médicos para ampliar la información existente respecto a esta enfermedad y los diferentes factores que inciden en ella. A través de este portal, la compañía farmacéutica facilita al usuario información sobre la Hepatitis C mediante folletos y videos informativos así como noticias y comunicados de prensa, con la intención de asegurar el acceso a un contenido serio, riguroso, contrastado y elaborado por profesionales. ❖

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

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

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

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

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

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

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail:socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

FARMAINDUSTRIA · ABBOTT LABORATORIES · ALMIRALL · AMGEN · 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 MENARINI
· LABORATORIOS SALVAT · LILLY · MADAUS · MSD ESPAÑA · NOVARTIS FARMACÉUTICA · PFIZER ·
SANOFI-AVENTIS

Hormonas sexuales y anticonceptivos

Dra. Angela Alsasua

El uso de anticonceptivos hormonales es uno de los métodos más eficaces para prevenir los embarazos no deseados. Son los fármacos más utilizados en el mundo en mujeres sanas, jóvenes y habitualmente sin ninguna patología (aproximadamente 80 millones) Producen otros beneficios para la salud no relacionados con la anticoncepción, como que los sangrados son más cortos y menos intensos, con lo cual disminuye el riesgo de padecer anemia por déficit de hierro.

Este trabajo es una actualización de la contracepción hormonal, especialmente los métodos más modernos, sus ventajas e inconvenientes. Por su interés y la amplia difusión de su uso en el último año, se dedica una buena parte a la píldora postcoital. Aunque solo deben ser usadas en casos de emergencia y no como método anticonceptivo habitual, la facilidad de acceso puede desencadenar un uso masivo que no está en ningún caso indicado. De ahí la importancia de la difusión del conocimiento de todos sus efectos.

Las hormonas sexuales son sustancias químicas segregadas por las gónadas, tanto ovarios (estrógenos y progesterona) como testículos (testosterona). Son liberadas al torrente sanguíneo para ser transportadas a los órganos sobre los cuales ejercen su acción, aumentando o disminuyendo su actividad. Su producción y liberación está regulada por el eje hipotálamo-hipofisario, el cual detecta los niveles hormonales y estimula o frena la liberación de hormonas sexuales. La hipófisis, a través de la gonadotropinas, envía una señal al ovario o al testículo para que produzca las hormonas correspondientes. Los niveles de hormonas sexuales varían de una persona a otra y dependen de la etapa de la vida. A partir de la pubertad, y hasta la menopausia, las hormonas femeninas regulan el ciclo menstrual. A partir de la menopausia va decayendo la producción de las mismas.

Estrógenos

Su síntesis se produce en los ovarios y la corteza de las cápsulas suprarrenales a partir del colesterol. Es regulada en el sistema nervioso central (SNC) mediante el eje hi-

potálamo-hipófisis-gonadal por un mecanismo de retroalimentación negativo. El aumento de estrógenos circulantes actúa inhibiendo la liberación de las gonadotropinas, mecanismo por el cual se produce su efecto anticonceptivo. Sus efectos fisiológicos y farmacológicos se producen por interacción con receptores intracelulares, ER α y ER β , en los tejidos diana, modificando la transmisión génica. Los estrógenos actúan de forma coordinada con la progesterona, induciendo la síntesis de receptores de progesterona en hipotálamo, adenohipófisis, útero y vagina. Por su parte la progesterona disminuye la expresión de receptores de estrógenos en el aparato reproductor.

Efectos de los estrógenos: Producen múltiples efectos fisiológicos, siendo los más importantes el desarrollo de caracteres sexuales primarios y secundarios y la menstruación. Actúan sobre el metabolismo produciendo retención hidrosalina, inhibición de la reabsorción ósea y variaciones en las lipoproteínas plasmáticas (aumento de HDL y TG, disminución de LDL). También afectan al metabolismo de los hidratos de car-

Angela Alsasua.
Profesora Emérita
Dpto. de Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad Complutense
de Madrid. Email:
aalsasua@med.ucm.es. En
nombre de la **Comisión de
Farmacoterapéutica de la
SEF (CFT-SEF)**. Miembros
de la CFT-SEF: Dra. Angela
Alsasua, Dra. Encarnación
Blanco, Dr. Jordi Camarasa,
Dra. Esperanza del Pozo,
Dra. Pilar D'Ocon, Dra.
Clara C. Faura, Dr. José
Antonio González Correa,
Dra. M^o Carmen Iglesias,
Osma. Coordinado por: Dra.
Clara C. Faura.

Los estrógenos aumentan la coagulabilidad de la sangre, con el consiguiente riesgo de tromboembolismo

bono alterando la tolerancia a la glucosa.

Regulan el ciclo menstrual fundamentalmente en los 14 primeros días, estimulando la liberación del folículo de Graaf por el ovario, su maduración y la consiguiente ovulación. En los 14 últimos días del ciclo actúa la progesterona. Si el óvulo no es fecundado, el folículo degenera, se reabsorbe y posteriormente se produce la descamación menstrual. Si el óvulo es fecundado, se implanta en el útero, iniciándose un embarazo.

Usos clínicos de los estrógenos: Sus indicaciones dependen de la edad de la mujer. e emplean en personas jóvenes como tratamiento de reposición en casos de hipopituitarismo o desarrollo insuficiente del ovario; en mujeres adultas con problemas de esterilidad, amenorrea, dismenorrea. y como anticonceptivos. En mujeres maduras se emplean asociados o no a progesterona, en terapia hormonal sustitutiva (THS), para evitar los síntomas de la menopausia y la pérdida de masa ósea que aparece en esa etapa de la vida.

Preparados estrogénicos: Se utilizan estrógenos naturales o sintéticos para administración oral (etinilestradiol), intramuscular (estradiol), transdérmica (etinilestradiol: parches o geles), e implantables (etinilestradiol), que se explican en el apartado de anticonceptivos. Recientemente, se han creado otros métodos anticonceptivos que asocian las hormonas con un método de barrera, como el anillo vaginal y el dispositivo intrauterino (DIU).

Efectos adversos de los estrógenos:

- Aparato cardiovascular: Los efectos adversos más graves son los que afectan al aparato cardiovascular, como hipertensión arterial, y tromboembolismo. Esto último se debe a que modifican la íntima de las arterias, disminuyen la actividad de antitrombina III y el flujo venoso, produciendo cambios en la actividad plaquetaria y aumentando la coagulabilidad con el consiguiente riesgo de tromboembolismo. Este efecto, entre otros factores, es dependiente de la edad.
- SNC: pueden producir cefaleas, trastornos psíquicos como depresión (5%), y epileptogenicidad.
- Sistema endocrino-metabólico: intolerancia a la glucosa, aumento de triglicéridos (TG) plasmáticos y prolactina

(PRL) y aumento de peso.

- Aparato genital: turgencia y malestar mamario, sangrado intermenstrual, amenorrea y galactorrea postretirada.
- Otros: Pigmentación de la cara, incremento del colesterol en bilis.
- Tumores: Pueden producir tumores malignos (cáncer de cuello uterino, mama, ovario), pero también benignos como los hepáticos. El papel de los estrógenos en el cáncer ha sido debatido durante años. Se han hecho, y se siguen haciendo, amplios estudios epidemiológicos que comprueban la incidencia y mortalidad producida por el uso de hormonas. Los resultados son dispares, en algunos casos contradictorios. Para mas información se puede acceder a diversas fuentes de datos (<http://seer.cancer.gov/>; <http://spores.nci.nih.gov/current/gyn/index.htm>; <http://dceg.cancer.gov/hreb/research/breast>)

En un principio se pensó que el uso de anticonceptivos orales reducía en la mujer el riesgo de aparición de cáncer de ovario, al dejar de ser estimulados estos por las gonadotropinas. Además, mientras la consumen las mujeres tienen menos ovulaciones. Y por último, la progesterona tiene un efecto antiestrogénico que previene el efecto cancerígeno que tienen los estrógenos. Ha pasado ya suficiente tiempo desde la introducción de los anticonceptivos orales para hacer estudios epidemiológicos concluyentes en mujeres que tomaron la píldora durante muchos años. Los primeros resultados indicaban que algunas personas tienen genes que las hacen más propensas a desarrollar cáncer de mama pero sin embargo no de ovario. En estas mujeres el riesgo de padecer cáncer va asociado a defectos en los genes BRCA1 y BRCA2 (1). Lo que indican realmente estas mutaciones es solamente una mayor susceptibilidad a padecer cáncer de mama y de ovario (2). En resumen, el empleo de anticonceptivos orales sólo parece reducir el riesgo de cáncer de ovario en no portadoras de la mutación. Por ello, a las mujeres que presentan las mutaciones genéticas asociadas al cáncer de mama se les debe desaconsejar su uso (3).

Recientemente, se han creado otros métodos para administrar hormonas como anticonceptivos, como el parche cutáneo, el anillo vaginal y el dispositivo intrauterino. Como llevan poco tiempo empleándose, en comparación con

Tabla 1: Lista de medicamentos que interactúan con la píldora		
GRUPO	FÁRMACOS	EFEECTO
Analgésicos	Paracetamol, Aspirina, Opiáceos	Aumento del efecto anticonceptivo y efectos indeseables
Ansiolíticos y antidepresivos		Aumento del efecto anticonceptivo y efectos indeseables
Hormonas	Corticoides	Aumento del efecto anticonceptivo
Broncodilatadores	Teofilina	Aumento del efecto anticonceptivo y efectos indeseables
Vitaminas	Vitamina C	Aumento del efecto anticonceptivo y efectos indeseables
Antibióticos	Rifampicina	Reducción del efecto anticonceptivo
	Penicilinas, Cefalexina, Clindamicina, Timetoprim - sulfametoxazol, Tetraciclina, Cloranfenicol, Eritromicina, Ác. fusídico	Reducción del efecto anticonceptivo (menor probabilidad)
Antifúngicos	Griseofulvina, Ketoconazol, Fluconazol, Metronidazol	Reducción de efecto anticonceptivo
Diuréticos y antihipertensivos		Reducción de efecto anticonceptivo
Antiepilépticos	Fenobarbital, Primidona, Fenitoína y Carbamazepina	Reducción de efecto anticonceptivo
Antivirales	Ritonavir	Reducción de efecto anticonceptivo
Antiácidos y purgantes	Almax, etc	Aumento del efecto anticonceptivo y efectos indeseables
Antidiabéticos		Los anticonceptivos restan eficacia a los tratamientos de la diabetes, aumentar las dosis
Hipolipemiantes	Atorvastatina	Aumento del efecto anticonceptivo y efectos indeseables
Hormonas	Hormonas tiroideas	Menos hormona tiroidea disponible

El riesgo de padecer cáncer va asociado a defectos en los genes BRCA1 y BRCA2

los anticonceptivos orales, aun no se ha demostrado en estudios clínicos su seguridad a largo plazo y otros posibles efectos adversos.

Interacciones de los estrógenos: Se presentan en la Tabla 1. Como su uso mas extendido es la contracepción hormonal, se comentarán en el apartado correspondiente.

Antiestrógenos: Existen compuestos que antagonizan los efectos de los estrógenos, mediante la unión y/o modulación selectiva de sus receptores. Son de naturaleza no esteroidea y se subdividen dependiendo de sus efectos farmacológicos:

- Clomifeno: Actúa estimulando la liberación de las hormonas FSH y LH, que inducen la ovulación por estimulación del ovario. Se emplea en el tratamiento de la infertilidad, aunque tiene el inconveniente de producir en muchos de los casos ovulaciones múltiples, con la consiguiente posibilidad de embarazos múltiples.

- Tamoxifeno: Es un estrógeno débil que actúa como agonista parcial, produciendo un bloqueo competitivo de la unión del estradiol al receptor estrogénico. Este bloqueo impide la acción de los estrógenos, evitando por tanto la expresión de genes codificadores de proteínas implicadas en la proliferación celular. Hasta ahora, el tamoxifeno ha constituido el tratamiento estándar en el cáncer de mama hormonodependiente, tanto en estadios avanzados, como en tratamientos adyuvantes en cánceres localizados. Con su uso se ha demostrado disminución en la incidencia de cáncer de mama contralateral en un 40%, lo que ha motivado la iniciación de estudios de quimioprevención en mujeres con alto riesgo de padecer la enfermedad (4).
- Raloxifeno: Es un modulador selectivo de receptores estrogénicos en el hueso, utilizado en la prevención de la osteoporosis de la menopausia. También ha demostrado que reduce la incidencia de

El uso del anillo vaginal ha aumentado considerablemente en los últimos años

cáncer de mama entre las mujeres tratadas, motivo por el que se está estudiando en la quimioprevención (5).

- Fulvestrant: es un antagonista del receptor estrogénico que altera el crecimiento celular estimulado por estrógenos. El medicamento también lleva a una disminución en la concentración de los receptores presentes en las células. Se usa para tratar a mujeres posmenopáusicas que tienen cáncer de mama metastático con receptores estrogénicos (6).
- Inhibidores de la aromatasa: Son una alternativa al uso de tamoxifeno en el cáncer de mama. Interfieren con la síntesis de estrógenos y progesterona en el último paso que es la transformación de andrógenos en estrógenos, estrona y estradiol, que es mediado por el enzima aromatasa. Se clasifican en 2 grupos: los esteroideos (tipo I) y los no esteroideos (tipo II). Los esteroideos son el formestano y exemestano y actúan uniéndose a la aromatasa, bloqueando la actividad enzimática de una manera irreversible. Por su parte, los inhibidores tipo II (anastrozol, letrozol y triazoles) interactúan con el hierro heme en la molécula del sistema enzimático citocromo p450, obstruyendo el sitio de unión. Se unen al enzima de manera reversible. Por lo general, los inhibidores tipo II son más eficaces que los de tipo I.

Progesterona

La progesterona es la hormona natural y se sintetiza principalmente en los ovarios aunque también se produce en menor proporción en las cápsulas suprarrenales y en el hígado. Predomina en el organismo de la mujer en la segunda mitad del ciclo menstrual, durante la llamada fase lútea, y va disminuyendo hasta que se produce la menstruación. Como los estrógenos, su síntesis decae en la menopausia haciendo necesario su reemplazo con THS.

Efectos de la progesterona: La progesterona también actúa sobre el hipotálamo (aunque en menor efecto) frenando la liberación de las gonadotropinas. Se une a receptores intracelulares denominados RP-A y RP-B. Cada una de estas formas está asociada con una respuesta distinta, son inducidos por los estrógenos a nivel de transcripción e inhibidos por los progestágenos tanto a nivel de transcripción como de traducción.

La progesterona prepara al útero modificando la capa endometrial, promoviendo los cambios madurativos necesarios para la recepción y correcta implantación de un ovocito fecundado. Este efecto se lleva a cabo mediante la secreción de glucógeno, algunas proteínas específicas y aumento de los capilares del estroma endometrial. También actúa sobre la mama estimulando el desarrollo de los acinis mamarrios, preparándose así para una posible lactancia. Si se produce la fecundación, la progesterona procedente del cuerpo lúteo mantiene el embarazo durante unas ocho semanas. Posteriormente es producida por la placenta. Si no se produce la fecundación, el descenso de los niveles de progesterona, da lugar al sangrado menstrual.

Otros efectos de la progesterona: Provoca una acción hipertérmica sobre el hipotálamo, lo que produce aumento de temperatura corporal en 0.5-1°C, que se observa en la segunda mitad del ciclo. Asimismo, se dan otros cambios como una mayor retención de líquidos lo que se traduce en un discreto incremento del peso corporal, más notorio en la segunda etapa del ciclo. Se denomina "síndrome de tensión premensual". La progesterona podría tener un cierto efecto depresógeno, evidente durante esa segunda fase del ciclo previo a la menstruación.

Usos clínicos de la progesterona: Se emplea, asociada a estrógenos, en terapias de reemplazo tanto en hipopituitarismo y desarrollo insuficiente del ovario, como en la menopausia (THS), amenaza de aborto, aborto habitual y esterilidad por déficit de progesterona. En el tratamiento de la endometriosis, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, amenorrea (siempre que se haya excluido previamente la posibilidad de un embarazo), y en las píldoras anticonceptivas. Cuando se asocia con estrógenos, disminuye el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial, sobre todo si se trata de mujeres que no han sido sometidas a una operación de histerectomía.

A veces se emplean como anticonceptivo habitual preparados que solamente contienen progesterona, a dosis bajas, por vía oral y administrada de manera continuada. También se utiliza en inyectables o implantables. A dosis elevadas se emplea como método postcoital, tanto por vía oral como asociada a los DIUs postcoitales.

Preparados de progesterona: La progesterona tomada en forma oral no es bien absorbida por el organismo y padece un importante efec-

Tabla 2: Evolución del número de abortos en España (embarazos no deseados > 300.000)

AÑO	Abortos	%
2004	85.000	
2005	91.664	+ 7.8
2006	95.000	+ 4.3
2007	112.338	+ 9.7
2008	115.812	+ 3.8
2009 *	111.482	- 4

* Se atribuye al hecho de la liberalización de la venta de la píldora postcoital.

to de primer paso hepático, y por esta razón se utilizan sus derivados, los gestágenos o progestinas, que se absorben mejor. Las más empleadas en la actualidad son las de tercera generación. Existen preparados para administración oral (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, drospirona, clormadinona), parenteral (algestona, medroxiprogesterona), implantables (norelgestromina, etogestrel, levonorgestrel) o intravaginales (etonorgestrel).

Efectos adversos: Puede causar edema, ganancia de peso, cefalea, depresión, insomnio y somnolencia. Se han descrito alteraciones del patrón menstrual con hemorragias uterinas irregulares, atrofia endometrial y amenorrea. Pueden aparecer erupciones cutáneas (de origen alérgico) con o sin prurito y raramente reacciones anafilactoides. Puede provocar náusea y, ocasionalmente, alteraciones hepáticas con ictericia. El exceso de gestágenos es el responsable del cansancio, depresión, pérdida de la libido, aumento lento de peso, melanosos e hipertriosis.

En algunas pacientes tratadas con gestágenos se han descrito fenómenos tromboembólicos, que son mucho menos frecuentes cuando se usan gestágenos de tercera generación. Aparecen generalmente al principio del tratamiento, aunque pasados unos meses el riesgo de accidente cardiovascular es menor.

Interacciones y contraindicaciones: Interaccionan especialmente con los fármacos que actúan sobre el sistema microsomal hepático metabolizador de fármacos. Las interacciones se presentan en la *Tabla 1*.

Está contraindicada en HTA, insuficiencia renal, trastornos hepáticos benignos y malignos, antecedentes o factores de riesgo de procesos tromboembólicos, accidente cerebrovascular e historia de cáncer de mama.

Antagonistas de progesterona: Antagonizan el efecto de progesterona sobre sus receptores. El

más conocido es la mifepristona que se utiliza como medicamento abortivo en la interrupción voluntaria del embarazo junto con misoprostol, entre las primeras 7 a 9 semanas de embarazo (49 a 63 días).

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los primeros anticonceptivos orales comenzaron a usarse en la década de los 50, cuando se descubrió la influencia de ciertas hormonas sobre el ciclo menstrual. En 1961 salió a la venta el primer anticonceptivo hormonal oral, una asociación de estrógenos y gestágenos. En la actualidad se utilizan sustancias más potentes a dosis más bajas, lo que ha hecho posible que haya disminuido la incidencia de efectos adversos

Mecanismo de acción

El objetivo de la utilización de los anticonceptivos hormonales es evitar el embarazo en tres puntos de acción: ovulación, fecundación e implantación. Los métodos anticonceptivos hormonales, evitan la señal de liberación de hormonas por la hipófisis, lo que produce:

- Bloqueo de la ovulación y por este motivo no se produce la fecundación y el embarazo.
- El cuello del útero se hace impenetrable al paso de los espermatozoides, porque el moco se hace más espeso.
- Alteración de la mucosa del endometrio, que evitaría la implantación en el caso de una hipotética fecundación.

Objetivos del uso de los anticonceptivos

En 1984 el Programa Euro/OMS de Sexualidad y Planificación Familiar incluyó entre sus objetivos el incrementar la calidad de vida de individuos, parejas, familias, adolescentes y otros grupos, a través de la promoción de la salud materno-infantil, la planificación familiar y la sexualidad responsable.

A pesar de todas las campañas, según la OMS, en el mundo se producen unos 80 millones de embarazos no deseados al año, de los cuales se interrumpen alrededor del 50% y de ellos la mitad lo hacen fuera de control médico. Los datos de España se presentan en la *Tabla 2*.

Usos de los anticonceptivos

Su forma de uso y especialmente las dosis, tanto de estrógenos como de gestágenos, han

En 2009 descendió el número de abortos en España, y se atribuyó al hecho de que se liberalizó la venta de la píldora postcoital

Tabla 3: Controles periódicos de los tratamientos con anticonceptivos hormonales

CONTROLES	
Examen ginecológico	Mamario, citología vaginal
Presión arterial	
Análisis de sangre	tiempos de coagulación (INR), glucosa, colesterol, y triglicéridos.

La píldora de los cinco días después tiene la ventaja, sobre la del día siguiente, en que es eficaz hasta 120 horas tras haber mantenido relaciones sexuales de riesgo

ido cambiando con los años, especialmente la disminución de las dosis que lleva aparejada la disminución de efectos adversos. No alteran el acto sexual. Casi todos los métodos hormonales tienen una eficacia de alrededor del 98-99%. A pesar de ello, su uso requiere una serie de controles periódicos que permiten detectar la aparición de efectos indeseables (Tabla 3)

No se debe pasar por alto uno de los inconvenientes más importantes derivados de su uso. Se debe a la baja percepción de riesgo que tiene la población y que se ha traducido en el aumento de los contagios de enfermedades de transmisión sexual, como VIH/SIDA, sífilis, gonorrea o virus del papiloma humano, que se produce al abandonar otras medidas higiénicas, como la utilización de preservativos.

Formas de administración de los anticonceptivos hormonales

Se pueden administrar estrógenos asociados a gestágenos o bien gestágenos solos. Se presentan en la Tabla 4.

Comprimidos anticonceptivos anovulatorios combinados: Son combinaciones de estrógenos y gestágenos. Son los más utilizadas, y se emplean por vía oral, generalmente una diaria durante 21-27 días. El régimen de administración puede ser de tres tipos: 1) forma monofásica: estrógenos y gestágenos asociados durante los

veintiun días de tratamiento; 2) forma bifásica: estrógenos los primeros 10-12 días y gestágenos los 10-12 últimos. La trifásica es la más fisiológica: la primera semana estrógenos, la siguiente estrógenos + gestágenos y la última solamente gestágenos.

Al suprimir la ingesta se produce la menstruación. Regulan los ciclos, reducen el sangrado y los dolores menstruales, provocando una menstruación similar a la normal.

Anticonceptivos inyectables: Existen tres tipos de anticonceptivos inyectables: el mensual, es aquel que posee dos tipos de hormonas (estrógeno y progestágeno), el bimestral y trimestral que incluyen solamente una hormona (progestina). Generalmente producen alteraciones en el ciclo menstrual, con irregularidades de hasta 6 meses; y la fertilidad tarda en recuperarse (8-10 meses de suspendida su administración). Es un método anticonceptivo que requiere ser muy bien explicado, especialmente por la irregularidad menstrual que provoca. Tiene la ventaja de que no es necesario estar recordando tomar una pastilla diariamente.

Anticonceptivos implantables: Este sistema consiste en la colocación en el tejido celular subcutáneo de pequeños dispositivos en forma de bastón, que van liberando un nivel constante y muy reducido de esteroides que evitan el embarazo hasta por cinco años. Los bastoncillos pueden retirarse en cualquier momento si se quiere un embarazo.

Anticonceptivos en administración transdérmica: Se emplean en forma de parches y pertenece al grupo de anticonceptivos hormonales combinados, colocándose sobre la piel en zonas de mayor cantidad de tejido adiposo (abdomen, nalgas), pero nunca deben colocarse sobre las mamas. Se utilizan 3 cada mes, descansando una semana. Posee un margen de seguridad de 48 horas en caso de olvido. La efectividad de los parches es similar a la de las pastillas, que es de aproximadamente un 98%. Evitan algunos problemas que pueden presentarse con los anticonceptivos orales, como el efecto de primer paso hepático molestias gastrointestinales o alteración de la absorción, especialmente en casos de vómitos o diarreas.

Anillo vaginal: Su uso ha aumentado considerablemente en los últimos años. Existen 2 tipos de anillos: uno combinado (con estrógeno y progestágenos) y otro solo con progestágeno, que se absorben en la mucosa vaginal. Se coloca rodeando el cuello del útero. Se mantie-

Tabla 4: Formas de administración de anticonceptivos hormonales

FORMAS	VIAS
Pastillas anticonceptivas (E+P)	Mamario, citología vaginal
Anticonceptivos inyectables (E+P)	Parenteral
Implantables (P)	Subcutaneos
Parches transdérmicos (E+P)	Dérmica
Anillo asociado a hormonas (E+P)	Vaginal
DIU asociado a hormonas (P)	Intrauterino
Mini píldora (P)	Vía oral
Píldora postcoital (P)	Vía oral
Píldora de los 5 días (antagonista de P)	Vía oral

(E+P) = estrógenos asociados a progestágenos
(P) = progestágenos solos

ne durante 3 semanas, se quita durante una semana en la que aparece la menstruación y después se coloca un nuevo anillo. Es fácil de usar aunque puede producir los efectos adversos generales de las hormonas sexuales. El anillo tiene una eficacia del 98 al 99% en la prevención del embarazo (7, 8).

Dispositivo intrauterino (DIU): Es un pequeño dispositivo de plástico que tiene la forma de una "T", con un depósito de progestina o sin él. Debe ser colocado por un médico dentro del útero. Los DIUs asociados a hormonas liberan pequeñas cantidades de un progestágeno, que se va liberando lentamente. Impide el paso de los espermatozoides hasta las trompas de Falopio a través del útero. Si ocurriera la fertilización, el DIU evitaría que el óvulo fecundado se implantara en el útero (9). Puede permanecer colocado entre 1 y 10 años dependiendo del tipo de DIU. Puede provocar irritación de las paredes uterinas y aumento de secreciones.

Mini píldora: Contiene solamente gestágenos. Debe tomarse diariamente a la misma hora sin suspender nunca la administración. Actúa espesando el moco cervical, haciendo que sea muy espeso e impida el paso de los espermatozoides. Tiene una seguridad del 95% al 98%. Si pasan más de 27 horas entre la toma de dos pastillas consecutivas hay riesgo de embarazo y debe usarse otro método suplementario por 10-15 días. Puede ser usado por mujeres mayores de 35 años y durante la lactancia. Puede alterar la regularidad del ciclo menstrual. Con los datos disponibles, no se dispone de evidencias que la comparen con los anticonceptivos combinados (10).

Píldora postcoital o del día siguiente: Llamada también la píldora del día después o anticoncepción de emergencia, consiste en la administración de una sola pastilla con una dosis elevada de levonorgestrel (1500 microgramos), un derivado de progesterona. Su eficacia depende en gran medida del tiempo que transcurra entre la relación sin protección y la toma del comprimido. Este anticonceptivo de emergencia debe tomarse lo antes posible, antes de que pasen 72 h. del coito sin protección, violación o rotura del condón.

La liberalización de su venta en farmacias sin receta, ha provocado gran controversia, no solo entre los científicos, también en los medios de comunicación social. Aunque ya se vendía con receta médica desde el año 2001, la decisión de liberalizar su venta se hizo en cumplimiento de la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, que entró en vigor el 5 de julio de 2010 (11). Se justifica la iniciativa en un intento de atajar las altas cifras de embarazos no deseados que registra España entre mujeres jóvenes (Tabla 2). Con esta decisión, España se equipara a otros países de su entorno. Aunque en muchos países está prohibida su venta, se puede adquirir sin receta en Francia, Reino Unido, Portugal, Bélgica, Dinamarca, Eslovenia, Finlandia, Holanda, Islandia, Luxemburgo, Noruega, Sue-

cia y Suiza. En estos momentos, la píldora postcoital es accesible de forma gratuita en los servicios sanitarios de 12 comunidades autónomas.

En España se calcula que se consumieron el año pasado alrededor de 500.000 píldoras del día después, aunque los datos son contradictorios y varían entre 75- 150% de aumento, según la fuente de información.

Actualmente sigue la controversia por no considerarse un método anticonceptivo. Aunque los prospectos recomiendan que no se debe utilizar como método habitual, no está muy claro que no vaya a ser así. En 2009 descendió el número de abortos en España, y se atribuyó al hecho de que ya se vendía la píldora postcoital en farmacias aunque su venta no se liberalizó hasta Marzo de 2010. Probablemente los datos de 2010 indicaran una mayor descenso del número de abortos que en 2009.

Con respecto a su mecanismo de acción, hay que considerar que este no es un método anticonceptivo ya que su efecto depende del momento del ciclo en el que se encuentra la mujer. Antes del día 14 del ciclo, inhibe la ovulación, inhibiendo el pico de LH, además de espesar el moco cervical e impedir el paso de los espermatozoides a través de la vagina. Si se utiliza después de la ovulación, por la alteración del endometrio que desencadena, impide que el óvulo se implante en el útero, y provoca la expulsión del huevo recién fecundado (12). Son mucho más potentes que los anticonceptivos anovulatorios habituales. La eficacia disminuye con el transcurrir del tiempo tras el coito: 95% dentro de las primeras 24 horas; 85% entre las siguientes 24-48 horas; 58% si se emplea entre las 48 y 72 horas siguientes. Se desconoce la eficacia pasadas las 72 horas.

Hay que tener en cuenta que se trata de un fármaco hormonal y su consumo requiere de un control médico por los efectos secundarios que puede producir. Su consumo abusivo y sin ningún control puede acarrear consecuencias para la salud física de las jóvenes, tanto por su uso indiscriminado como por la extensión de las enfermedades de transmisión sexual que conlleva (13).

A pesar de todo esto, la OMS, en un informe de 2010, apoya el uso de este método, argumentando que contiene un solo ingrediente activo, levonorgestrel, que no presenta ninguno de los riesgos asociados a las píldoras anticonceptivas de uso habitual, que además contienen estrógenos. La cantidad de la hormona activa administrada es menos de la mitad de la que se consume en un ciclo de un mes (aunque esa dosis se distribuye a lo largo de un periodo más prolongado). Asimismo asegura que producen escasos efectos adversos y es muy difícil que se produzcan embarazos ectópicos o que afecten al feto en caso de embarazo o a la fertilidad futura (14). En una reciente revisión sistemática que estudiaba la efectividad y seguridad de este método en la prevención del embarazo, se obtuvieron resultados prometedores pero con limitaciones metodológicas (15). Por ello, es preciso confirmar estos

datos para indicar este método como de 1ª elección en mujeres con relaciones esporádicas.

En relación a los efectos adversos, los datos son bastante contradictorios según la fuente de información consultada. La información que se da en los prospectos de los medicamentos es insuficiente. Puesto que lleva relativamente poco tiempo utilizándose sin control, los efectos adversos a largo plazo aún no se conocen. Los trastornos digestivos son los más frecuentes: náuseas 23%, vómitos 65%, epigastralgias 18%. Pueden producir trastornos menstruales (27-88%): ciclos anovulatorios (15%) y sangrado intermenstrual (10%). Asimismo producen mastodinia o tensión mamaria y trastornos del sistema nervioso como cefaleas y mareos en un 11% de los casos. Desaparecen en 3-4 días.

Está contraindicada en el embarazo. Si falla puede producirse un embarazo ectópico. Existe riesgo de teratogenia y tromboembolismo.

Píldora de los cinco días después: Su modo de actuación es similar a la del día después, pero su gran ventaja es que es eficaz hasta 120 horas tras haber mantenido relaciones sexuales de riesgo. Su principio activo es el acetato de ulipristal, modulador selectivo de los receptores de progesterona, que bloquea sus efectos, especialmente la ovulación y su implicación en las primeras semanas del embarazo, impidiendo la implantación del embrión (16).

Fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en el mes de mayo de 2010. Está dis-

ponible en España en las farmacias pero requiere receta médica, siendo su precio más elevado (17). Este fármaco resulta el triple de eficaz que la píldora del día siguiente si se administra en las primeras 24 horas, y el doble si se suministra en las primeras 72 horas (18). La importancia del tiempo de vida del fármaco radica en el hecho de que los espermatozoides son capaces de sobrevivir hasta un máximo de cinco días en el tracto genital femenino, manteniendo la capacidad de fecundar un óvulo. No protege frente a las ETS (19). Sus efectos secundarios, son comparables con los producidos por el levonorgestrel, todos ellos de carácter leve, como dolor de cabeza, dismenorrea, náuseas, dolor abdominal o fatiga (20).

Interacciones medicamentosas de los anticonceptivos

Aunque la mayoría de las interacciones son pre- visibles, el principal inconveniente, a pesar de las recomendaciones, es que los anticonceptivos se utilizan sin ningún control médico, porque en muchos casos no hay una clara percepción del riesgo, e incluso ni se consideran medicamentos. Además muchas veces se asocian con otros fármacos, por ejemplo los antigripales o la aspirina, que también se consumen habitualmente sin control. El médico debe advertir a estas pacientes del riesgo de variaciones en el efecto del fármaco si se presenta otra enfermedad o si consumen algún tipo de medicina sin control médico. Las principales interacciones se presentan en la *Tabla 1*.

Otro factor a tener en cuenta es la influencia de la edad. Por ello, a medida que va aumentando la edad de la mujer se debe aconsejar utilizar otro método anticonceptivo. Puesto que son medicamentos que habitualmente se consumen durante muchos años, (10-20 años), a lo largo de ese tiempo puede aparecer alguna patología, tanto aguda como crónica, que requiera un tratamiento médico. Las enfermedades crónicas cuyo tratamiento puede producir algún problema son: epilepsia, diabetes y enfermedades que afecten a la coagulación o circulación de la sangre entre otras. En la actualidad, se conocen suficientemente las interacciones y **contraindicaciones** (*Tabla 5*) de los anticonceptivos con los fármacos que se utilizan para tratarlas y las dosis se ajustan a cada persona individualmente.

Debido a que se utilizan dosis mínimas de estrógenos, cualquier variación que estimule la degradación del anticonceptivo puede restar eficacia al mismo. La principal consecuencia sería un embarazo no deseado, o solamente manchados o sangrados vaginales intermenstruales. En el caso contrario, cuando el fármaco asociado inhibe la degradación, puede producirse un aumento del efecto y como consecuencia de

Tabla 5: Contraindicaciones de anticonceptivos hormonales

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Antecedentes de tromboflebitis	Hiper glucemia
Accidente cerebrovascular (ACV)	Obesidad
HTA	ACV antiguo, cardiopatía mal compensada, varices
Tumores hormono-dependientes, carcinoma de mama	Nefropatía
SISTEMA ENDOCRINO-METABÓLICO: diabetes con afectación vascular, intolerancia a la glucosa, hiperlipoproteinemia, ↑TG	Antecedentes familiares desfavorables:(diabetes, etc.)
Trastornos menstruales: sin diagnóstico etiológico, embarazo	Depresión, jaquecas
Discrasias sanguíneas: anemia de células falciformes	Epilepsia
OTROS: hepatopatías, estenosis mitral descompensada, edad >40 años	Otosclerosis, lupus eritematoso Fumadora (>20 cigarrillos/día) Edad > 35 años

la presentación de efectos adversos.

Las principales interacciones se producen con fármacos que afectan el tránsito gastrointestinal (**antiácidos, purgantes**), los que aceleran el metabolismo como los **antiepilépticos**, o los que alteran la flora intestinal como **penicilinas** y otros **antibióticos**. Pueden producir **disminución de la eficacia** del anticonceptivo: rifamicinas, antiepilépticos, diuréticos y antihipertensivos. Por otra parte pueden **aumentar la eficacia**: teofilina, paracetamol, vitamina C, atorvastatina, ansiolíticos y antidepresivos. Los fármacos más utilizados en atención primaria capaces de disminuir la eficacia de los anticonceptivos son: **antibióticos** (penicilina, tetraciclinas, etc.), **rifampicina** y algunos **antimicrobicos**. En el caso de los **antibióticos**, no todos producen las mismas interacciones con los anticonceptivos, incluso algunos estudios publicados sobre éstas, son contradictorios. Los antibióticos de amplio espectro reducen la flora intestinal, disminuyendo teóricamente la cantidad de estrógenos reabsorbidos y reduciendo las concentraciones en sangre. Esto sucede cuando se toman por vía oral, no si se administran por vía parenteral o parches transdérmicos.

Las recomendaciones de manejo, en estos casos, también son controvertidas, por lo que, ante la duda, se aconseja actuar como si la interacción estuviese confirmada. En los tratamientos de corta duración con antibióticos, cuya interacción con los anticonceptivos no esté clara, se debe usar un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento y siete días después de concluido el mismo.

Hay que considerar también que como los anticonceptivos hormonales alteran el metabolismo de la glucosa, en enfermas diabéticas pueden dar lugar a aumento de la glucosa en plasma y restar eficacia a los **antidiabéticos orales** y a la **insulina**. En pacientes tratadas con **anticoagulantes**, los datos clínicos disponibles son contradictorios. La administración conjunta de anticoagulantes orales y anticonceptivos puede dar lugar a una disminución del efecto de los primeros, aunque otros estudios evidencian lo contrario. Y Aunque no son fármacos, tanto el **tabaco** como el **alcohol**, que muy pocas veces se tienen en cuenta, pueden provocar un aumento de los efectos indeseables de los anticonceptivos hormonales, especialmente los cardiovasculares (trombosis, hipertensión arterial). Aunque es un riesgo relativo y de baja incidencia, el uso de cualquier anticonceptivo oral combinado lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso.

REFERENCIAS

- Narod, S.A.; Brunet, J.S.; Ghadirian, P.; Robson, M.; Heimdal, K.; Neuhausen, S.L.; Stoppa-Lyonnet, D.; Lerman, C.; Pasini, B.; de los Rios, P.; Weber, B.; Lynch, H.: Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet.* 2000;356:1876-81.
- Yaghjian, L.; Colditz, G.A.: Estrogens in the breast tissue: a systematic review. *Cancer Causes Control.* 2011 Feb 1.
- Anticonceptivos no protegen del cáncer de ovario si hay mutación genética. Publicado en Comunidad Virtual de la Sociedad Cubana de Bioingeniería (<http://portalinfomed.sld.cu/socbio>)
- Fisher, B.; Constantino, J.P.; Wickerman, D.L.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88.
- Powles, T.: Prevention of Breast Cancer by Newer SERMs in the Future. *Recent Results Cancer Res.* 2011;188:141-5
- Ingle, J.N.; Suman, V.J.; Rowland, K.M.: Fulvestrant in Women With Advanced Breast Cancer After Progression on Prior Aromatase Inhibitor Therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1052-1056.
- Wieder, D.R.; Pattimaki, L.: Examining the efficacy, safety, and patient acceptability of the combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing). *Int J Womens Health.* 2010 ; 12;2:401-409.
- Brache, V.; Faundes, A.: Contraceptive vaginal rings: a review. *Contraception.* 2010 ;82(5):418-27. Epub 2010 May 20
- Mechanisms of the Contraceptive Action of Hormonal Methods and Intrauterine Devices (IUDs). *Family Health International* (2006).
- Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007541
- BOE 5 de julio de 2010
- Westhof, f C.: Clinical practice. Emergency contraception. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1830-5.
- Martínez-Zamora, M. A.; Bellart, J.; Coll, O.; Balasch, J.: Anticoncepción poscoital con levonorgestrel: estudio sociodemográfico. *Medicina Clínica.* 2005;125 (2): 75-9.
- Hoja informativa sobre la seguridad de las Píldoras Anticonceptivas de Emergencia de Levonorgestrel solo (PAE-LNG)", (2010).
- Halpern V, Raymond EG, Lopez LM. Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007595.
- Benagiano, G.; von Hertzen, H.; Towards more effective emergency contraception? *Lancet.* 2010 Feb 13;375(9714):527-528.
- Furedi, A.: New emergency contraceptive method ellaOne—is it worth the price? *Reprod Health Matters.* 2009;17(34):187-188.
- Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Bliithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis *Lancet.* 2010 Feb 13;375(9714):555-62. Epub 2010 Jan 29
- Cremer, M.; Holland, E.; Adams, B.; Klausner, D.; Nichols, S.; Ram, RS.; Alonzo, T.A.: Adolescent comprensión de emergency contraception in New Cork City. *Obstet Gynecol.* 2009. Apr;113(4):840-4.
- European Public Assessment Report for ellaOne (ulipristal). Londres: European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ellaone/ellaone.htm> [Accedido el 01/08/2010]

PREMIO EN FARMACOLOGÍA ALMIRALL

La investigación del dolor crónico, proyecto ganador del Premio en Farmacología que concede Almirall junto a la Sociedad Española de Farmacología

Un galardón que pretende promover la investigación en el ámbito de la Farmacología y que es el único en España que reconoce la calidad de un proyecto de investigación a desarrollar en este campo, y no un trabajo ya finalizado

La entrega del premio se realizó en el marco del XXXII Congreso de la SEF y el proyecto ganador de este año corresponde a "Mecanismos implicados en el efecto protector de citoquinas pertenecientes a la familia de factores de crecimiento Transformante-beta frente al desarrollo del dolor crónico" de la Dra. María Amor Hurlé de la Universidad de Cantabria. El premio está dotado con 9.000 euros, destinados a desarrollar la investigación del proyecto a lo largo del periodo 2010-2011.

Este año, el proyecto ganador de la Dra. Hurlé estudiará avances para tratar el dolor crónico, patología que ejerce un impacto negativo en todos los aspectos vitales de la persona que la sufre. Se estima que un 19-37% (1) de la población española experimenta dolor crónico de intensidad moderada a severa".

El jurado estuvo compuesto por los doctores Teresa Tejerina (Presidenta de la SEF y Catedrática de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid), Pilar D'Ocon (Catedrática de Farmacología de la Universidad de Valencia y miembro de la Junta directiva de la SEF) y Amadeu Gavaldà (Jefe de Farmacología Integrativa de Almirall).



De izq. a dcha.: el Dr. Amadeu Gavaldà, Jefe de Farmacología Integrativa de Almirall, la Dra. Ana Villar -colaboradora de la Dra. Hurlé, recoge el premio en su nombre- y la Dra. Teresa Tejerina, Presidenta de la SEF y Catedrática de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid.

- Torán García, L.; Araujo López, A.; Tranque Bizueta, I.; González Santos, S.; Mugabure Bujedo, B.; Manejo del dolor perioperatorio de los pacientes en tratamiento crónico con opioides. Rev Soc Esp Dolor 16 (2009); 5 :288 – 297

NOTICIAS DE LA INDUSTRIA

PREMIO DE LA ACADEMIA DE LA RENINA

La Sociedad Española de Farmacología, a través de la Academia de la Renina, presenta en Junio la II Convocatoria de las Becas Novartis de Investigación cuyo objetivo es impulsar el trabajo de investigación sobre el papel fisiopatológico de la renina y el rol de su inhibición farmacológica en el tratamiento de la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares

Esta iniciativa concede cuatro becas científicas, dotadas de una aportación económica de 20.000 € cada una, que se otorgarán a la Universidad o Centro de Investigación al que esté adscrito el receptor de la beca.

En esta segunda edición las becas fueron concedidas a los equipos de investigación liderados respectivamente por el Dr. J.R. González-Juanatey, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela y del Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago-IDIS; el Dr. Julián Segura de la Morena, del Instituto de Investigación del Hospital Doce de Octubre (Madrid); la Dra. Victoria Cachafeiro Ramos, del departamento de fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y la Dra. Marisol Fernández Alfonso, del Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid.



LOS ÚLTIMOS AVANCES, A DEBATE EN EL X SYMPOSIUM DE PSIQUIATRÍA ORGANIZADO POR ALMIRALL.

Barcelona acogió, durante los días 18 y 19 de enero, el X Symposium de Psiquiatría, organizado por Almirall. La vulnerabilidad al estrés, la relación terapéutica con los pacientes que padecen esquizofrenia y el impacto del Trastorno del Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) fueron los principales temas de la reunión que se ha convertido en un referente en el panorama de la Psiquiatría en nuestro país.

ESTUDIO ATTAIN

Almirall y Forest anuncian resultados positivos del estudio ATTAIN de fase III con bromuro de aclidinio y también de dos estudios de fase IIb con la combinación de dosis fija con formoterol en pacientes con EPOC moderada a severa

AMGEN

Sasan Navid nombrado Nuevo Director de Recursos Humanos de Amgen España y Portugal

FARMAINDUSTRIA

Farmaindustria traslada a Mariano Rajoy su preocupación ante el riesgo de ruptura de la unidad del mercado farmacéutico

Insiste en la necesidad de lograr un marco regulatorio estable que permita a esta industria volver a ser referente del nuevo modelo económico español

ESTEVE

La campaña "cómete el hambre" de esteve consigue 11,5 toneladas de alimentos para ayudar a paliar el hambre

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI

ROVI decide no continuar con el desarrollo de Bemiparina oral basada en el sistema de liberación de fármacos OCAP® (Oral Carbohydrate And Protein) y concentrar sus esfuerzos en la plataforma de liberación de fármacos ISM® (In Situ Microparticles).

LILLY

Eric Patrouillard, presidente de Lilly España y del Comité de Propiedad Intelectual de la Cámara de Comercio de Estados Unidos en España, participó el día 19 de Enero de 2011 en una jornada sobre "El Poder de la Innovación: La propiedad intelectual" organizada por esta Cámara, donde se ha debatido, entre otros temas, sobre "La innovación como elemento de sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud".

NOVARTIS

Desde el 11 de Enero y hasta el 17 de Marzo se imparte la VIII edición del seminario "Comunicación y Salud: hacia la convergencia de una extraña pareja" tiene como objetivo ofrecer a los alumnos un conocimiento más concreto del entorno sanitario y de la realidad del periodismo científico en diferentes ámbitos.

SOBRE RECEPTORES

XXI CURSO AVANZADO

PALMA DE MALLORCA
del 9 al 13 de mayo de 2011



PARA NEUROTRANSMISORES

Directores:

Jesús A. García Sevilla
Universitat de les Illes Balears

Ángel Pazos
Universidad de Cantabria

Málaga

3, 4 y 5 de Octubre de 2011



XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

