

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

AFT VOL.9 Nº3

SEPTIEMBRE 2011

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Farmacoterapia

Actualidad en torno al medicamento

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

Comisión de farmacoterapéutica

Fronteras en terapéutica

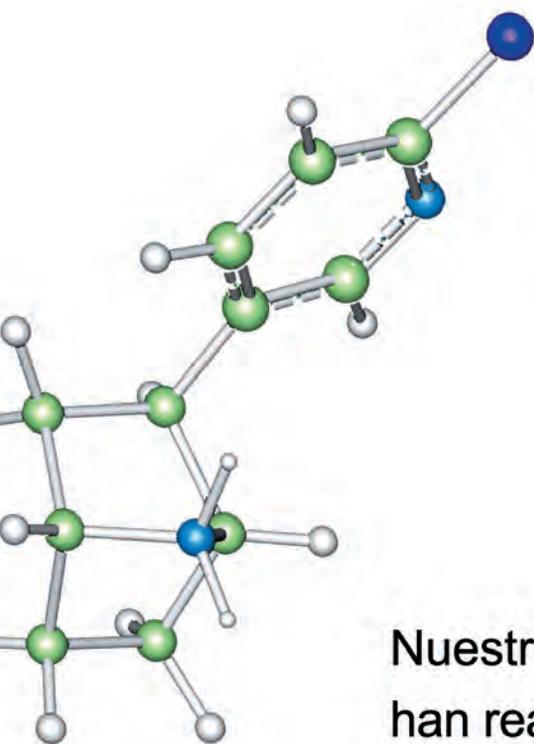
Noticias

La SEF informa

Nuevos anticoagulantes parenterales



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

Francisc 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 / 3740

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

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), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río Zambra (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Clara Faura Giner (Alicante), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga), Agustín Hidalgo 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), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

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



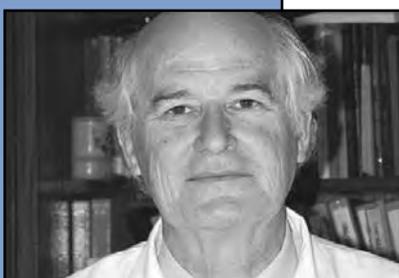
VOL 9 N°3

ÍNDICE



159 *Editorial de la Presidenta*
El valor del medicamento

159



161 *Editorial del Director*
Veinte años de Farmadrid

161



164 *Editorial Invitado*
In Memoriam. Prof. Dr. D. Juan Esplugues Requena

164

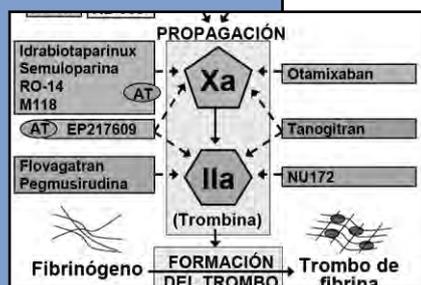
167 *Farmacoterapia*
Nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico

182 *Actualidad en torno al medicamento*
Nuevas dianas terapéuticas: aterosclerosis y HDL (ii)

191 *Farmacovigilancia*
Notas de la AEMPS

195 *Casos farmacoterápicos*
Carmen y Dolores, cara y cruz del cumplimiento terapéutico

SEPTIEMBRE 2011



167

198

Comisión farmacoterapéutica

Aportaciones de los medicamentos a la salud y calidad de vida de los pacientes (I)



206

Fronteras en terapéutica

198

210

Noticias

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



213

La SEF informa

214 Programa preliminar XXXIII Congreso de la SEF

216 Premio Almirall 2010

214

222

Legislación de medicamentos

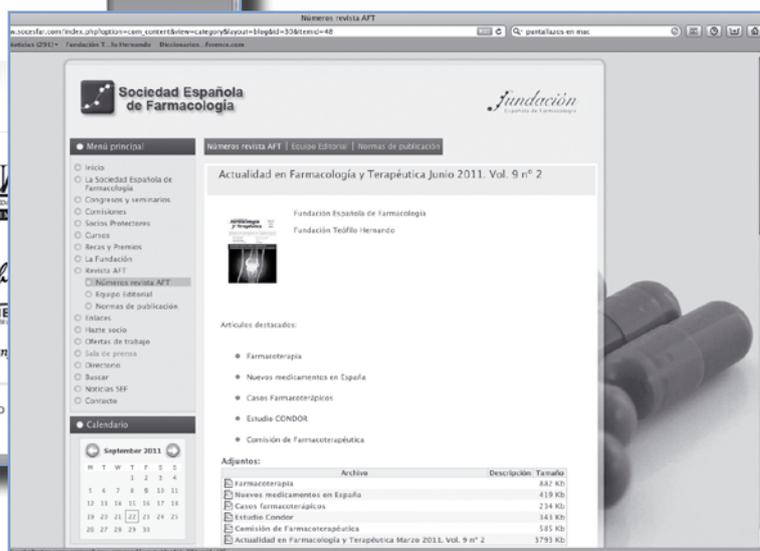
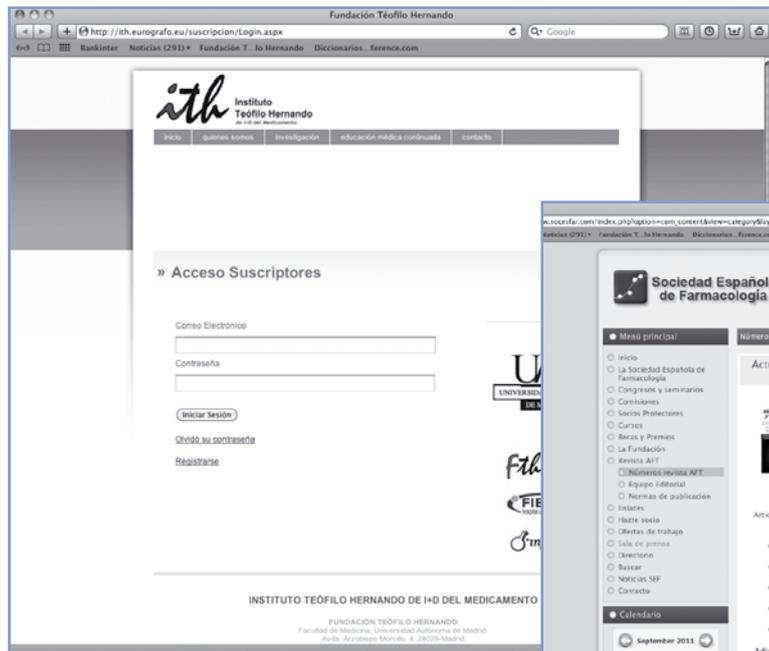
Un vistazo general sobre las nuevas recetas médicas

Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica

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



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



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

En 2010, la Sociedad Americana de Oncología Clínica identificó 12 hitos en el avance del tratamiento del cáncer; 8 de ellos eran nuevos medicamentos

El valor del medicamento

En los últimos 50 años la esperanza de vida en los países desarrollados ha aumentado desde 68.2 a 78.2 años. En 1950 la expectativa de vida para el hombre era de 65.6 años y de 71.1 para la mujer. En 2009 la expectativa de vida era de 75.7 años para el hombre y 80.6 para la mujer, y este incremento de la expectativa de vida sigue aumentando; del mismo modo, la mortalidad prematura en personas jóvenes se ha reducido de forma significativa.

Muchos factores contribuyen a este aumento, como la mejor alimentación, medidas higiénico-sanitarias (disminución en el hábito tabáquico o en la ingesta de alcohol), mejores condiciones de vida y como no, en un lugar destacado, los medicamentos.

La contribución de los numerosos medicamentos existentes y de los factores no dependientes del medicamento al aumento en la expectativa de vida, es difícil de estimar; ahora bien, que los medicamentos han jugado y juegan un papel fundamental, tanto en el aumento de la expectativa de vida como en la calidad de vida de los pacientes, no cabe la menor duda.

Dos hechos fundamentales han contribuido a este aumento en la expectativa de vida. El primero, la aparición de los antibióticos en la primera mitad del siglo XX que junto con las vacunas, han disminuido de forma drástica la mortalidad por enfermedades infecciosas. El segundo, la aparición, en la década de los 70, de los fármacos que disminuyen la morbi-mortalidad de causa cardiovascular. Fármacos como las estatinas que disminuyen la progresión de la aterosclerosis, o la incorporación al arsenal terapéutico de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial con nuevos mecanismos de acción, como los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina, beta bloqueantes

adrenérgicos, bloqueantes de calcio y tantos otros.

En ocasiones los beneficios de uno o varios medicamentos son inmediatos y espectaculares. Así, en los pacientes diagnosticados de sida, su expectativa de vida era de meses en 1990, durante los cuales contraían numerosas infecciones oportunistas que requerían ingresos hospitalarios con gran gasto social y económico. En 1995 se aprobaron los fármacos antirretrovirales (ART), inhibidores de las proteasas, para el tratamiento del sida y la cifra de muertes descendió un 78% (la mortalidad disminuyó un 33% al año entre 1995-1998 y un 5% entre 1999-2008). En este momento, el diagnóstico temprano, la opción de tratamiento combinado de 3 fármacos en un solo comprimido/día, incluyendo diferentes combinaciones de fármacos, mantienen al paciente sin síntomas ni manifestación clínica, y por tanto activo para la sociedad. Sin embargo, dado que el virus del sida (VIH) muta rápidamente, es necesario seguir alerta y buscar nuevos medicamentos.

En otras ocasiones los resultados son a largo plazo. Este es el caso de los fármacos que tenemos en nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento del cáncer o la enfermedad cardiovascular.

En el tratamiento del cáncer, los fármacos juegan un papel relevante, junto con la prevención primaria y la detec-

ción precoz, tanto en la expectativa de vida como en la calidad de vida de los pacientes.

Así, el tratamiento con los nuevos quimioterápicos ha aumentado la supervivencia a los 5 años en un 19% (de 75.5 a 89.9%) para el cáncer de mama, un 50% (66.4 a 99.4%), para el cáncer de próstata, un 35 % para el cáncer de colon y recto (48.7 a 65.6%) y un 39% para el cáncer de pulmón y bronquios (11.5 a 16%).

En 2010, la Sociedad Americana de Oncología Clínica identificó 12 hitos en el avance del tratamiento del cáncer, siendo 8 relativos a nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer, así como a un mejor uso de los medicamentos existentes.

Por otro lado, no nos podemos olvidar del papel relevante que juegan los medicamentos en la prevención de las enfermedades.

Los ejemplos son numerosos y serán objeto de varios artículos para AFT.

Este es un tiempo excitante y con muchos retos por delante, pues a pesar de lo mucho que se ha avanzado en el tratamiento de las enfermedades, todavía quedan muchos problemas por resolver. Por otra parte, la aparición de nuevas enfermedades emergentes como la obesi-

dad, preámbulo de la diabetes, hace necesario el descubrimiento de nuevos fármacos que no solo prolonguen la vida, sino que además proporcionen calidad de vida a la vida.

Desde esta editorial, sólo unas líneas señalando la gran importancia que tienen los medicamentos en nuestra vida y la gran responsabilidad que tenemos los estudiosos de ellos, los farmacólogos, en transmitir sus efectos en todo su conjunto.

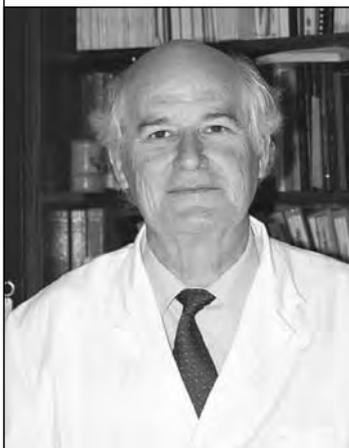
Un cariñoso abrazo.

Teresa Tejerina



El médico que sólo sabe medicina, ni de medicina sabe.

José Letamendi (1828-1897)



Antonio García García

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

El pasado julio, el profesor Emilio Ambrosio organizó con acierto la XX Reunión Anual de los Farmacólogos de la Comunidad de Madrid (Farmadrid-20)

Veinte años de Farmadrid

La UNED (Universidad Nacional de Educación a Distancia) alberga su Facultad de Psicología en un elegante edificio. Eso sí, las ventanas de los despachos son bajitas y cuando el profesor se pone de pie, quedan a la altura de su ombligo. Pero los patios interiores acogen jardines frondosos, muy cuidados, que se dejan ver a través de las paredes acristaladas del largo y ancho pasillo distribuidor de la planta baja.

La Facultad se encuentra rodeada de arboledas, en un lugar privilegiado de la madrileña Ciudad Universitaria. En ese entorno tan acogedor se celebró la jornada anual de los farmacólogos de la Comunidad de Madrid, que en los últimos años se ha dado en llamar Farmadrid. El profesor Emilio Ambrosio, que cultiva con éxito el atractivo campo de la conducta adictiva, fue el anfitrión y organizador de Farmadrid-20.

No debió resultar fácil a Emilio el encaje de 31 comunicaciones orales y 34 comunicaciones en carteles en un programa de tan sólo una jornada. Pero aunque larga (el último 4 de julio, de 9 a 20 horas) supimos aprovechar bien tan estupendo programa. Es más, al finalizar el día todavía quedamos medio centenar de farmacólogos para hacernos la preceptiva foto en una escalinata de acceso a la Facultad; los inscritos y asistentes rebasaron el centenar.

La representación de la química médica fue notable. En el campo de la inflamación conocí los efectos de los derivados de hispanolona sobre la microglía y los efectos antiinflamatorios de diterpenoides derivados del ácido acantoico. Pero sobre todo, oí y vi varias comunicaciones relacionadas con la neuroprotección, por ejemplo, el caso de los derivados de 1,4-naftoquinonas como an-

tiamiloidogénicos, los fitocannabinoides con potencial terapéutico en la enfermedad de Huntington o ciertos derivados del cannabinoil, la quercetina y la rutina como compuestos neuroprotectores. Finalmente escuché las propiedades neuroprotectoras de la melatonina, con posible proyección terapéutica a la enfermedad de Alzheimer, las de un derivado de amino ácidos dicarboxílicos conocido como ITH33/IQM9.21, que disminuye el volumen del infarto cerebral en modelos animales de ictus y las de los compuestos ITH505 y CGP37157 que bloquean el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ mitocondrial y poseen efectos neuroprotectores.

En el área del sistema nervioso se presentaron trabajos realizados en “sencillos” modelos unicelulares pasando por las rodajas de cerebro (cultivos organotípicos) hasta los complejos modelos de autoadministración de drogas adictivas en rata y ratón. Comenzando por la conducta, aprendí que la pleiotrofina modula los efectos reforzadores de la anfetamina, que el aprendizaje espacial depende de la carga genética de los individuos y se modifica por la cocaína, que la administración crónica de cocaína afecta la expresión de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, en un modelo animal de separación materna temprana y que la dieta grasa afecta el aprendizaje espacial y el metabolismo del glutamato en ratones.

Las señales de calcio y las múltiples funciones que regulan, estuvieron muy bien representadas

También la farmacología clínica estuvo presente con comunicaciones de farmacogenética y farmacocinética

La conducta, la neuroquímica y la neurofarmacología siempre se han llevado bien. No nos debe sorprender, por tanto, que estas tres materias estuvieran bien representadas en Farmadrid-20. Por ejemplo, en estudios electrofisiológicos sobre señales de calcio, corrientes de calcio, corrientes de potasio activadas por calcio y la liberación cuántica de neurotransmisores. Algunos de los temas presentados se relacionan con la limitada selectividad de los bloqueantes de los canales de calcio tipo T (mibefradilo por ejemplo) que también bloquean canales de alto umbral, los efectos del ITH33/IQM9.21 sobre esas variables, las características del nuevo canal de calcio mutado P86L-CALHM1 asociado a la enfermedad de Alzheimer, la mitocondria como reguladora de señales de calcio y de excitotoxicidad o la regulación de la excitabilidad eléctrica por los canales de calcio, la acetilcolina y los canales BK. Cabe comentar finalmente los estudios de vías de señalización y modelos animales de depresión, dolor, epilepsia o neurotoxicidad y apoptosis, que también estuvieron representados en Farmadrid-20.

El cardiovascular fue otro de los temas dominantes de la reunión. No podía faltar el estudio de la función reguladora del NO en distintas situaciones (lactancia, obesidad, diabetes). También estuvo bien representado el componente inflamatorio de la lesión vascular de origen diabético (función endotelial, interleucinas, anakinra, COX, PPAR, LPS) así como el estrés oxidativo y el remodelado vascular producidos por la angiotensina y la hipertensión. El envejecimiento de las arterias de rata y de origen humano, reflejado en la función endotelial y la contractilidad vascular, fue otro atractivo tema. Por otra parte, cabe destacar los estudios electrofisiológicos enfocados al análisis de corrientes de potasio en vasos (efectos de donadores de NO) o en el corazón con la fibrilación auricular (efectos de la estimulación de los receptores adrenérgicos beta) o con propafenona.

En el área de la Farmacología Clínica hubo temas de hepatotoxicidad por fármacos, farmacocinética de dos formulaciones de digoxina, los polimorfismos CYP2C8 y CYP2C9 en relación con la farmacocinética de candesartán y telmisartán, y la predicción del síndrome

de Gilbert mediante el polimorfismo UGT1A1*28. Quiero finalmente recordar alguna comunicación de cáncer (muerte necrótica en células tumorales) y de galénica (sistemas de liberación controlada de moléculas proapoptóticas o una formulación de prilocaina a base de micropartículas poliméricas). Seguro que se me escapa la mención de algunos temas y por ello pido disculpas a los autores de los mismos.

Una de las características de Farmadrid-20 fue el protagonismo de los jóvenes pre- y posdoctorandos, que presentaron las comunicaciones con un estupendo nivel científico, unas diapositivas didácticas y carteles muy estéticos. Al iniciarse la jornada solo formulábamos preguntas los más veteranos. Sin embargo, pronto se animaron los jóvenes y muchos de ellos participaron muy activamente en los coloquios. Esta es la característica fundamental de Farmadrid, un foro en el que los jóvenes tienen protagonismo destacado, ya que no suele haber conferencias ni ponentes especiales invitados.

En Farmadrid-20 la SEF, representada por su presidenta la profesora María Teresa Tejerina, concedió 3 premios a otras tantas comunicaciones orales y 2 a los carteles. Pero los premiados, que eran buenos, no fueron más que los representantes del excelente nivel de la farmacología madrileña que acudió a la llamada de Emilio Ambrosio; los premios los merecían las 65 comunicaciones presentadas.

En la figura de la página siguiente se representa la evolución de los veinte años de vida de Farmadrid. El histograma de frecuencias de la figura refleja la evolución de las reuniones de este grupo de amigos farmacólogos en el periodo 1992-2011. Nótese que el número de comunicaciones durante las últimas siete reuniones oscila entre las 60 y el centenar. El mágico número 100 se alcanzó en Farmadrid-19, organizada por la profesora Marisol Fernández en la Complutensina Facultad de Farmacia. Un importante punto de inflexión fue la jornada de Farmadrid-14, organizada por el profesor Antonio Rodríguez Artalejo en la Facultad de Veterinaria de la Complutense, quien convirtió la decadente tendencia de las reuniones previas en un explosivo aumento de comunicaciones y participación.

En la tabla adjunta se mencionan los organizadores de las veinte reuniones de Farmadrid y los centros que las acogieron.

ORGANIZADORES DE FARMADRID

1. Santos Barrigón (UCM)
2. Antonio R. Artalejo (UAM)
3. Federico Gago (UAH)
4. Domingo Gargallo (GSK)
5. José Angel Fuentes (UCM)
6. Luis Fernando Alguacil (San Pablo-CEU)
7. María López de Ceballos (CSIC)
8. Luis Gandía (UAM)
9. Enrique Gálvez (UAH)
10. Jesús Pintor /M. Teresa Miras (UCM)
11. Francisco Abad (Hospital La Princesa)
12. Luis Emilio García (Lilly, S.A.)
13. Teresa Martín / Lucinda Villaescusa (UAH)
14. Antonio R. Artalejo (UCM)
15. Carlos Goicoechea / M^a Jesús Alonso (URJC)
16. Angela Alsasua / Francisco Pérez-Vizcaino (UCM)
17. José Luis Marco (CSIC)
18. Carmen Valenzuela (CSIC)
19. Marisol Fernández (UCM)
20. Emilio Ambrosio (UNED)

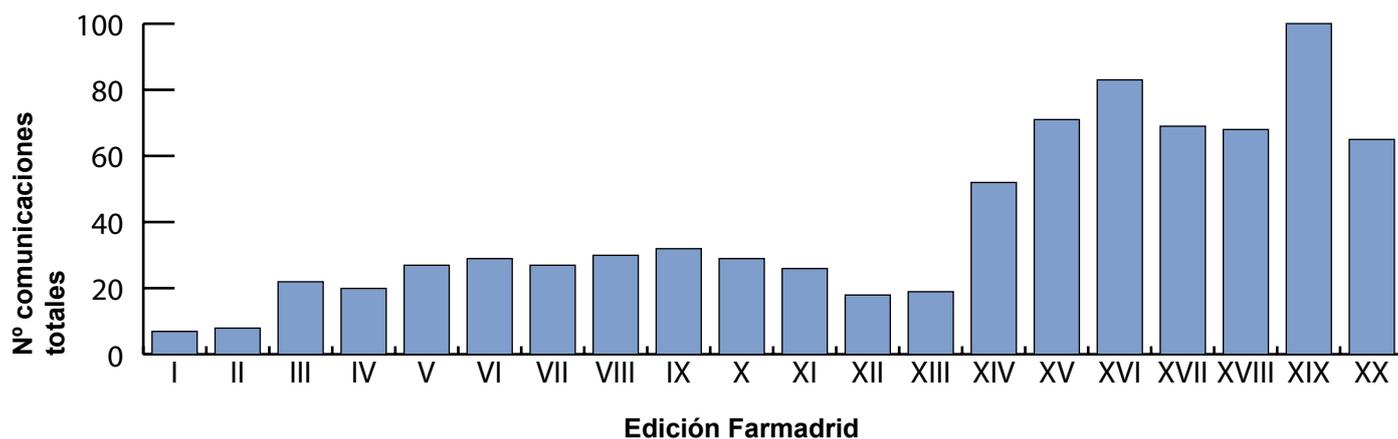
REUNIONES DE FARMADRID POR CENTRO

UAH:	3
CSIC:	3
UAM:	2
Lab. Farmaceut.	2
URJC:	1
UNED:	1
Hospitales:	1
San Pablo-CEU:	1

Los jóvenes son los protagonistas absolutos de Farmadrid.

Al finalizar la jornada, Emilio Ambrosio nos paseó a unos cuantos por los laboratorios de neuroquímica y conducta de su departamento de psicobiología. Los modernos equipos computerizados, para realizar estudios de aprendizaje y memoria, reconocimiento de objetos, laberinto acuático de Morris, pruebas de evitación, laberintos de varios brazos, sistemas para la autoadministración de drogas adictivas,... contrastaban con los rudimentarios equipos que se exhiben en unas hornacinas muy cuidadas y estéticas, ubicadas en el pasillo principal de la

planta baja a modo de museo. Eran casi las 10 de la noche y Emilio continuaba explicándonos con entusiasmo los entresijos de sus pruebas de conducta. Con ese entusiasmo organizaron Emilio y sus colaboradores Farmadrid-20. También ha trabajado Emilio en la construcción de una web para Farmadrid, una red de farmacólogos cuyos miembros desean conocer el trabajo que hacen los demás y, a ser posible, establecer colaboraciones científicas para de este modo contribuir a elevar el nivel de la farmacología madrileña y española.





**Prof. Dr. D. Juan
Esplugues Requena**

Prof. Dr. D. Juan Esplugues Requena

El pasado agosto ha fallecido en Valencia el Profesor Juan Esplugues Requena, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Don Juan Esplugues es una parte esencial de la historia de la farmacología española.

Su compromiso con la investigación le llevó a crear la 'Fundación Juan Esplugues', de la que se sentía muy orgulloso

Su discurso de recepción como Académico de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, titulado "Tradición Farmacológica Valenciana. Sus momentos estelares" concluía diciendo: "Y llegamos al final de la visión retrospectiva de la farmacología valenciana ... hasta hace tan sólo unos años. De ella hemos querido entresacar no solo recuerdos, sino sobre todo enseñanzas. La historia, señores, la hacen unos y la escriben otros. A mí –en este momento- me ha tocado escribirla ... pero ya desde ayer, y mucho más desde hoy, me toca hacerla. El futuro juzgará." En la actualidad, la Universidad de Valencia se siente prestigiada por un espléndido Departamento de Farmacología, que cuenta ya con un importante número de maestros y discípulos, herederos en buena medida del magisterio del Prof. Esplugues. Como discípulo suyo, algo de lo que me siento profundamente orgulloso, es para mí un honor, que agradezco a la Sociedad Española de Farmacología, a su Presidenta y Junta Directiva, esta oportunidad para evocar mis recuerdos en homenaje del querido maestro, recuerdos que quisiera, siguiendo sus palabras, que sirvieran de enseñanza a las futuras generaciones universitarias.

La figura del Prof. Juan Esplugues merece un estudio desde una perspectiva más dilatada. Precisamente el Prof. Esplugues contribuyó en esta misma revista de la Sociedad Española de Farmacología, con un entrañable artículo

sobre su maestro, el Prof. Vicente Belloch Montesinos. Lo traigo a colación porque en este artículo nos muestra el Prof. Esplugues los orígenes de su propia vocación farmacológica. Valenciano de nacimiento, estudia el bachillerato en el Colegio de Huérfanos de Médicos de Valladolid, una experiencia vital decisiva, y en los Hermanos Maristas de Valencia. Influenciado por vivencias familiares, estudia Medicina en nuestra Facultad entre 1947 y 1953, en los difíciles años de la postguerra. Como comenta el propio don Juan, su aproximación inicial a la Farmacología es fruto de una necesidad, la de aprobar en junio, para no perder la Beca Ramón y Cajal, una difícil asignatura, la Farmacología del Prof. Belloch, lo que derivó en la publicación de unos apuntes que acabaron siendo el 'Libro Blanco de Farma' y este azar le motivó a presentarse a unas oposiciones a Alumno Interno, para acabar convirtiendo a la Farmacología en su actividad vocacional académica y profesional.

Grado de Doctor *cum laude* en 1956 por la Universidad de Valencia, médico interno en el Hospital Clínico, Adjunto en 1957, Profesor Agregado y pronto Catedrático en 1971. Imaginemos el ambiente universitario de la época, y la dureza de aquellas oposiciones, sobre todo porque habían pasado muchos años sin convocarse plazas. Para Don Juan fue un momento especialmente emotivo, y recordaba muchas veces aquellos avatares.

*Escrito por
Esteban Morcillo
Catedrático de Farmacología y Rector de
la Universitat de València*

*En su vida se
dieron todas las
facetas y
especialmente
su profunda
honestidad
universitaria y
su espléndida
devoción a la
familia*

Para mi promoción, que estudiamos tercero de Medicina en el curso académico 1970-71, fue nuestro catedrático, y recordamos con afecto la enorme impresión que nos causó por su preparación, pero sobre todo por su atención al estudiante. Nunca faltaba a clase, nos daba información adecuada para estudiar la asignatura, atendía nuestras dudas y preguntas, y se encargaba personalmente de que los exámenes estuvieran corregidos y las actas entregadas a tiempo. Autor de una amplia producción editorial, en la que cabe destacar la serie 'Perspectivas Terapéuticas', una auténtica referencia farmacológica, así como la edición y colaboración en prestigiosas obras docentes y científicas que acredita su gran capacidad. Su enorme respeto por el estudiante y su genuina vocación docente nos ha influido a muchos de los profesores que nos hemos formado con él, acompañándole en sus clases como antes hacían maestros y discípulos.

La misma seriedad y dedicación otorgados a su labor docente las prestaba igualmente a una vocación investigadora, sentida y vivida, y que hay que justipreciar en las circunstancias y limitaciones de una época, que sólo se puede juzgar si se ha vivido personalmente, con escasas dotaciones en contraste con las infraestructuras y equipamientos de los actuales laboratorios. Me viene gratamente a la memoria verle en los experimentos de canulación del seno coronario o de órgano aislado con tambor ahumado. Su entrega se plasma en la dirección de 33 tesis, 45 tesis doctorales, 254 trabajos de investigación con artículos en prestigiosas revistas nacionales e internacionales, revisiones y ponencias, así como la dirección de proyectos de CAICIT y FIS. Su compromiso con la investigación le llevó a crear la 'Fundación Juan Esplugues' de la que se sentía muy orgulloso porque lo consideraba una forma de devolver a la sociedad lo que la sociedad le había entregado. Con una gran cantidad de becarios financiados ya a través de esta fundación, es indudable su generosa contribución en un escenario en el que el mecenazgo siempre es deseable. Y esta generosidad le llevó también a implicarse en la gestión, especialmente como Director del Departamento durante dos décadas. También fue Secretario de la Facultad, y Presidente de la Comisión Deontológica y Bioética del Ilustre Colegio Oficial de Médicos.

Destaquemos también su actividad pionera en lo que ahora solemos llamar transferencia del conocimiento. En una época en que las dotaciones de investigación e infraestructuras eran difíciles de obtener, realizó acuerdos con la industria farmacéutica para realizar estudios de screening y de investigación farmacológica que permitieron mejorar los medios de trabajo en nuestro laboratorio. Esta cooperación sirvió también para reconocer la importante contribución de la industria farmacéutica en la generación de conocimiento y su apoyo al desarrollo de los departamentos universitarios. Y quiero recordar asimismo su sensibilidad e interés por la conservación de material científico como parte de nuestro patrimonio institucional. Así, en el libro "Abriendo las Cajas Negras" sobre la colección de instrumentos científicos de la Universitat de València, se reconoce su contribución incorporando un conjunto de plantas, muy bien conservadas, de la cátedra de Materia Médica, así como otras donaciones al Museo Histórico-Médico del Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia José María López Piñero de nuestra Universidad y CSIC.

No le han faltado merecidos reconocimientos desde su jubilación, y citaré, por su emotividad, el Acto Homenaje realizado en 1994 en el Aula Magna de la Facultad de Medicina con la participación de autoridades académicas y distinguidos farmacólogos, y en 2007, el Premio 'Reconocimiento a toda una vida profesional' otorgado por la Fundación del Colegio Oficial de Médicos de Valencia.

Creo sinceramente que en Don Juan se cumple plenamente la recomendación de Séneca: "consumir la vida antes de morir". En su vida se dieron todas las facetas y especialmente su profunda honestidad universitaria y su espléndida devoción a la familia. Concluyo con las mismas palabras que el Prof. Esplugues escribió en su discurso de contestación con ocasión de mi entrada en la Academia, un día especialmente cargado de afectividad en nuestro recuerdo compartido: "Tarde o temprano todo llega en esta vida, pero para mí, en este momento, lo más importante es la pequeña huella que haya podido dejar en la memoria de mis discípulos". ¡Gracias Don Juan por su imborrable huella! Nuestra gratitud y nuestro respeto por su dedicación a la Universidad, por su Magisterio, y por su extraordinaria humanidad.

AFT solo en soporte electrónico

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica podrá ser descargada de la web de la Sociedad Española de Farmacología (www.socesfar.com) y del Instituto Teófilo Hernando (www.ifth.es)

Aprovechando los encuentros de cada congreso de la Sociedad Española de Farmacología, (SEF), solemos analizar la situación de la revista AFT (Actualidad en Farmacología y Terapéutica). La revista se creó mediante un acuerdo establecido por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), cuando presidía la SEF nuestro recordado amigo, el profesor Felipe Sánchez de la Cuesta. En sus primeros 9 años de vida, los gastos de edición y distribución se han costea-do, a partes iguales, por la FEF y por la FTH.

Los primeros volúmenes de la revista tenían un formato, colorido y calidad del papel muy llamativos. Des-graciadamente, en volúmenes sucesivos, hubo que reducir costes en detrimento de esa vistosidad. En cambio, sus contenidos se han mantenido en un nivel aceptable de calidad y, sobre todo, de variedad; ello hace divertida la lectura de AFT que ha sido y es un vehículo para la SEF de gran valor.

La crisis económica de los últimos tres años ha llegado a todos los sectores de la sociedad y la FEF y la FTH no han podido soslayarla. Ya el año pasado, en el marco del Congreso de la SEF en León, sopesamos la posibilidad de prescindir de la edición en papel de AFT, dejando solo el soporte electrónico. Sin embargo, nos pareció que el papel todavía es un vehí-

culo apreciado por muchos de nosotros. Así que decidimos continuar un año más con las dos versiones, papel y electrónica, con la esperanza de que los recursos de la FEF y la FTH permitieran ese gasto, que hemos mantenido durante los cuatro últimos números de AFT.

Sin embargo, hemos llegado a un punto en el que no podemos seguir financiando la versión en papel y por ello, hemos tomado la decisión de dejar solo la versión electrónica a partir del volumen 9-Nº 4, correspondiente a diciembre de 2011, En consecuencia, el último número de AFT en soporte de papel será el correspondiente al volumen 9-Nº 3 de septiembre de 2011.

La edición, maquetación y gestión de los artículos y demás actividades relacionadas con AFT continuarán haciéndose aprovechando la infraestructura del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH) y de la FTH, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Los costes de esa actividad, muy livianos, continuarán sufragándose a partes iguales por la FTH y la FEF.

Aprovechamos para enviar a los lectores de AFT un cordial saludo y esperamos que continúen prestando atención a la edición electrónica de AFT, a la que daremos la máxima difusión vía Internet.

María Teresa Tejerina
Presidenta de la SEF

Antonio García García
Director de AFT

Nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico

Antonio Gómez-Outes¹, M^a Luisa Suárez-Gea¹, Ramón Lecumberri², Eduardo Rocha³, Carmen Pozo-Hernández¹ y Emilio Vargas-Castrillón⁴.

Los anticoagulantes parenterales se utilizan habitualmente para la profilaxis y/o el tratamiento del tromboembolismo arterial (TEA) o tromboembolismo venoso (TEV). El infarto de miocardio (IM) y los accidentes cerebrovasculares (ACV), que son manifestaciones clínicas del TEA, son las principales causas de mortalidad en los países desarrollados [Mackman, 2008]. El TEV, que engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), es la tercera causa de muerte cardiovascular en los países occidentales [Heit, 2008; Cohen et al, 2007]. El arsenal terapéutico de anticoagulantes parenterales disponibles actualmente está compuesto principalmente por la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), el fondaparinux, las hirudinas recombinantes (desirudina, lepirudina), bivalirudina y el argatroban [Hirsh et al, 2008; Geerts et al, 2008; Kearon et al, 2008].

La HNF es un anticoagulante de elección en los síndromes coronarios agudos (SCA) [Van de Werf et al, 2008], la prevención de la coagulación durante la hemodiálisis (HD) [Suranyi y Chow, 2010] y sigue siendo el estándar actual para la anticoagulación durante la circulación extracorpórea (CEC) [Murphy y Marymont, 2007]. Los principales inconvenientes de la HNF incluyen la variabilidad en la respuesta anticoagulante en los pacientes, por lo que requiere habitualmente de una monitorización regular utilizando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el riesgo de trombocitopenia severa inducida por heparina (TIH tipo I), un riesgo relativamente elevado de hemorragia en comparación con otras alternativas, y el riesgo de osteoporosis durante el uso crónico al [Hirsh et al, 2008; Warkentin et al, 2008].

La HNF ha sido desplazada por las HBPM y el fondaparinux para la profilaxis y tratamiento inicial del TEV, debido principalmente a presentar estos últimos una vida media más larga y una dosis/respuesta más previsible, lo que permite su administración una vez al día (OD) sin necesidad de monitorización de la anticoagulación de manera rutinaria. Además, las HBPM y el fondaparinux tienen una afinidad reducida por las plaquetas, células endoteliales y proteínas plasmáticas. Las hirudinas recombinantes y el argatroban representan una alternativa a la heparina en pacientes con TIH [Warkentin et

al, 2008], pero pueden también ser utilizados como fármacos de primera línea en la profilaxis del TEV en pacientes sometidos a cirugía de cadera o de rodilla (desirudina) [Revasc ® Resumen de las Características del Producto] o como anticoagulantes en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con o sin SCA (bivalirudina) [Angiox ® Resumen de las Características del Producto]. Las HBPM, el fondaparinux y las hirudinas recombinantes son eliminadas principalmente por vía renal, y su uso en pacientes con insuficiencia renal grave puede ser problemático. Además, las HBPM son sólo parcialmente neutralizadas por la protamina, mientras que el fondaparinux, las hirudinas recombinantes y el argatroban no tienen antídoto específico [Hirsh et al, 2008]. En la actualidad, no existe una estrategia única anticoagulante que sea apropiada para el uso en todos los pacientes con TIH, en particular, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea [Murphy y Marymont, 2007; Warkentin et al, 2008].

Los principales esfuerzos en el campo del desarrollo de nuevos anticoagulantes se han focalizado en la búsqueda de un anticoagulante oral capaz de sustituir a los antagonistas de la vitamina K (AVK; warfarina, acenocumarol) para la anticoagulación a largo plazo (p.ej.: rivaroxaban, dabigatran, apixaban) [Gómez-Outes et al, 2009; Eikelboom y Weitz, 2010;

Antonio Gómez-Outes¹, M^a Luisa Suárez-Gea¹, Ramón Lecumberri², Eduardo Rocha³, Carmen Pozo-Hernández¹ y Emilio Vargas-Castrillón⁴.

¹División de Farmacología y Evaluación Clínica, Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid.

²Servicio de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

³Departamento de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

⁴Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico, Madrid.

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

Actualmente existen diferentes anti-coagulantes parenterales (AP) en fase de desarrollo clínico

Ahrens et al, 2010]. Sin embargo, actualmente existen diferentes anticoagulantes parenterales en fase de desarrollo clínico con el objetivo de complementar y, en algunos casos, sustituir, a los anticoagulantes parenterales actualmente disponibles para la anticoagulación a corto plazo. En la presente revisión, se discute la farmacología de los nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico, los resultados de los estudios realizados, los ensayos clínicos en marcha y sus posibles ventajas e inconvenientes respecto a las terapias existentes.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Los nuevos anticoagulantes parenterales pueden bloquear la amplificación de la cascada de la coagulación en la vía intrínseca [inhibidores del factor VIII activado (FVIIIa), inhibidores del factor IX activado (FIXa)], o pueden inhibir la propagación de la coagulación [inhibidores del factor X activado (FXa), tanto directos como indirectos mediante la unión a la antitrombina (AT)] y/o la generación de fibrina [inhibidores del factor II activado (FIIa) (trombina)] en la vía común (Figura 1).

El FXa y la trombina desempeñan un papel clave en la cascada de la coagulación y siguen siendo las dianas terapéuticas más ampliamente

investigadas con los nuevos anticoagulantes. El FXa controla la generación de trombina y la activación de una molécula de FX da como resultado la generación de 1.000 moléculas de trombina. Algunos autores han propuesto que la inhibición de la cascada de la coagulación en una fase más temprana (p.ej.: inhibición del FXa) tiene mayor potencial antitrombótico que la inhibición de la trombina [Yin y Wessler, 1970; Ansell, 2007]. La trombina desempeña un papel central en la hemostasia mediante el control de la coagulación de la sangre y la inducción de la agregación plaquetaria [Goldsack et al, 1998; Davie y Kulman, 2006; Mann, 2005]. La trombina se forma a partir de su precursor, la protrombina, y convierte el fibrinógeno en fibrina en la etapa final de la cascada de la coagulación (Figura 1). También promueve numerosos efectos celulares, incluyendo los procesos de reparación de tejidos, y está implicada en la patogénesis de enfermedades inflamatorias y fibro-proliferativas. Los inhibidores de la trombina bloquean la actividad de la trombina, mientras que los inhibidores del FVIIIa, FIXa o FXa, en última instancia, bloquean la generación de trombina y, por tanto indirectamente, pueden inhibir la agregación plaquetaria. Por lo tanto, estos nuevos compuestos pueden ser efectivos en el TEV, donde la formación de fibrina juega un papel importante, pero también en procesos tromboembólicos con una participación importante de las plaquetas, como ocurre en el TEA.

INHIBIDORES INDIRECTOS DEL FACTOR Xa

Idraparinax sódico (SR34006; SANORG 34,006) e idrabiotaparinax (idraparinax biotinilado; SSR126517E)

El idraparinax sódico (Sanofi-Aventis y Organon) es una molécula sintética de acción prolongada, desarrollada sobre la base de la secuencia del pentasacárido que se une a la AT, inhibiendo indirectamente al FXa [Herbert et al, 1998]. Se absorbe casi por completo después de su inyección por vía subcutánea (SC). La concentración máxima se alcanza a las 4 h de la administración SC [Trellu et al, 2007] y tiene una vida media de 120 h [Ma et al, 2004], lo que permite su administración una vez a la semana. Se excreta de forma inalterada por vía renal. Por lo tanto, existe el riesgo de acumulación en pacientes con insuficiencia renal.

Un estudio en fase II de búsqueda de dosis (PERSIST) [PERSIST investigators, 2004], comparó el idraparinax (2,5, 5,0, 7,5 o 10 mg, SC, una vez a la semana) con la warfarina durante 12 semanas en 659 pacientes con TVP proximal. No se evidenció una dosis-respuesta clara para la

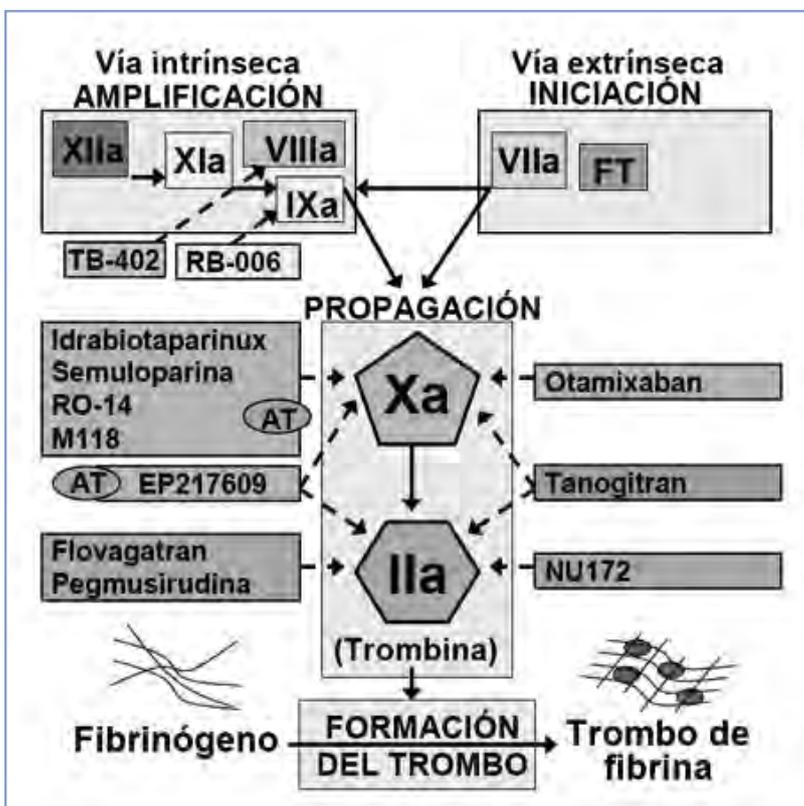


Figura 1 | Nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico y sus dianas en la cascada de la coagulación. Una línea continua indica activación mientras que la línea discontinua indica inhibición.

Los nuevos AP pueden bloquear la cascada de la coagulación en la vía intrínseca o inhibir la propagación de la coagulación

eficacia, pero sí hubo una clara dosis-respuesta en la frecuencia de sangrados mayores (0%, 3%, 1,5% y 6,9% para las dosis de 2,5, 5,0, 7,5 y 10 mg respectivamente; $p = 0,003$), mientras que la frecuencia en el grupo de warfarina fue del 0,8%.

En el estudio van Gogh TVP [van Gogh Investigators, 2007a], la incidencia de TEV recurrente a los 92 días fue del 2,9% en el grupo de idraparinux, en comparación con el 3,0% en el grupo de terapia estándar [odds ratio (OR), 0,98; IC 95%, 0,63-1,50], un resultado que satisfizo el requisito pre-especificado de no-inferioridad (límite superior del IC al 95% del OR de TEV sintomático recurrente inferior a 2). Los sangrados clínicamente relevantes (SCR; variable principal definida como la suma de los sangrados mayores más los sangrados menores clínicamente relevantes) ocurrieron en el 4,5% de los pacientes en el grupo idraparinux frente al 7% en el grupo de terapia estándar a los 3 meses ($p = 0,004$) y en el 8,3% frente al 8,1% a los 6 meses ($p = 0,85$). Las tasas correspondientes de sangrado mayor fueron del 0,8% frente al 1,2% a los 3 meses ($p = 0,35$) y del 1,9% frente a 1,5% a los 6 meses ($p = 0,50$). Sin embargo, en los pacientes con EP, idraparinux 2,5 mg, una vez a la semana,

fue inferior a la terapia estándar (TEV recurrente a los 3 meses: idraparinux 3,4% vs. terapia estándar 1,6%; OR: 2,14; IC 95%: 1,21 a 3,78) [van Gogh Investigators, 2007a]. La prolongación de la profilaxis secundaria más allá de los 6 meses con 2,5 mg semanales de idraparinux ("The van Gogh-Extension trial") fue más eficaz que el placebo en la prevención del TEV recurrente (1,0% vs. 3,7%, $p = 0,002$) pero se asoció con un exceso en el riesgo de hemorragia mayor (1,9% vs. 0%), incluyendo 3 hemorragias intracraneales fatales [van Gogh Investigators, 2007b].

El estudio AMADEUS en FA fue suspendido por un exceso de sangrados clínicamente relevantes [The Amadeus Investigators, 2008]. El estado de equilibrio de idraparinux se alcanzó entre 6-12 meses de tratamiento o posteriormente [Harenberg et al, 2008a]. La larga vida media del idraparinux podía conllevar complicaciones hemorrágicas importantes si se administraba nuevamente un anticoagulante dentro de los 3 a 4 meses tras finalizar el tratamiento con idraparinux [Harenberg et al, 2008b]. El desarrollo clínico de idraparinux fue detenido en favor de idrabiotaparinux, para el cual hay disponible un antídoto específico (Tabla 1).

Tabla 1| Características farmacológicas de los nuevos inhibidores directos (otamixaban) e indirectos (idrabiotaparinux, semuloparina, M118) parenterales del FXa en comparación con la HNF*

Característica	Otamixaban	Idrabiotaparinux	Semuloparina	M118	HNF
Nombre en fase de investigación	XRP0673, FXV673, RPR130673	SSR126517	AVE5026	M118	HNF
Peso molecular, Da	No publicado	1.727 (idraparinux) + 244 (biotina)	2.400	6.300	15.000
Método de obtención	Síntesis química	Síntesis química	Depolimerización de heparina de mucosa intestinal porcina	Depolimerización de heparina de mucosa intestinal porcina	Depolimerización de heparina de mucosa intestinal porcina
Diana	FXa	FXa	FXa > FIIa	FXa > FIIa	FXa = FIIa > FIXa, XIa, XIIa
Tipo de inhibición	Directa	Indirecta†	Indirecta†	Indirecta†	Indirecta†
Relación anti-Xa:anti-IIa	Solo actividad anti-Xa	Solo actividad anti-Xa	>30:1	1,4:1	1:1
Liberación de TFPI	No disponible	No	Sí	No disponible	Sí
Efectos antiangiogénicos	No disponible	No	Sí	No disponible	Sí
Profármaco	No	No	No	No	No
Tipo de vía parenteral	IV	SC	SC	IV	IV
Dosificación	Bolus + perfusión	Una vez a la semana	Una vez al día	Bolus	Bolus (+ perfusión)
Unión a proteínas	No disponible	Muy baja	Baja	Baja	Alta
Unión a plaquetas	No disponible	Muy baja	Baja	Baja	Alta
Vida media, h	0.5	120	11-22	2-3 (SC), 1 (IV)	0.5-2.5
Metabolismo	Reducción (a nivel gastrointestinal)	No	No disponible	No disponible	Desulfatación, depolimerización (>50%)
Excreción	Principalmente biliar	Renal	Renal	Principalmente renal	Principalmente renal
Antídoto	No	Avidina	No	Protamina	Protamina
Monitorización disponible	No	Test modificado de actividad anti-Xa	Test modificado de actividad anti-Xa	Test cromogénico de actividad Anti-Xa	Test cromogénico de actividad Anti-Xa

*TFPI = inhibidor de la vía del factor tisular; HNF = heparina no fraccionada; SC = vía subcutánea; IV = vía intravenosa

†Inhibición mediante la unión a la antitrombina.

Los nuevos AP incluyen: inhibidores del factor Xa, inhibidores de la trombina, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor VIIIa, inhibidores duales del factor Xa y trombina

El idrabiotaparinux (idraparinus biotinilado) (Sanofi-Aventis) es un pentasacárido sintético de acción prolongada. Muestra propiedades anticoagulantes similares a las de idraparinus [Savi et al, 2008]. Una característica diferencial es que, debido a su unión con la biotina, el efecto anticoagulante de idrabiotaparinux puede ser rápidamente neutralizado después de la perfusión intravenosa (IV) de avidina (EP5001), un antídoto derivado de la proteína de huevo [Paty et al. 2010].

El estudio EQUINOX comparó la eficacia y la seguridad de idrabiotaparinux 3 mg frente a 2,5 mg de idraparinus en el tratamiento de la TVP aguda [Equinox Investigators, 2011]. Las tasas de TVP recurrente y de EP fatal o no fatal fueron similares con idrabiotaparinux [2,3% (9 de 385 pacientes)] y con idraparinus [3,2% (12 de 370 pacientes)] a los 6 meses. Hubo menos sangrados clínicamente relevantes (5,2% versus 7,3%) y menos sangrados mayores (0,8% versus 3,8%) con idrabiotaparinux que con idraparinus. El hallazgo de unas tasas menores de sangrado

con idrabiotaparinux (antes de la administración antídoto) que con idraparinus es intrigante, ya que se supone que ambos fármacos tienen similares propiedades anticoagulantes.

HEPARINAS DE ULTRA-BAJO PESO MOLECULAR (HUBPM)

Semuloparina (AVE5026) (Sanofi-Aventis) es una nueva HUBPM [peso molecular (PM) medio: 2.400 Da], con predominio de la actividad anti-FXa (relación anti-Xa:anti-IIa > 30) [Vistov et al, 2009] y una vida media entre 11 y 22 h [Dubruc et al, 2009] que permite la administración SC una vez al día (Tabla 1). Se obtiene por despolimerización de la heparina de la mucosa intestinal del cerdo promovida por fosfacenos. No más del 40% de las cadenas tiene un PM inferior a 1.600 Da y no más de 11% tiene un PM superior a 4.500 Da [Organización Mundial de la Salud, 2009]. En un modelo de trombosis venosa en ratas, AVE5026 mostró una actividad antitrombótica comparable con

Tabla 2. Estudios fase III con semuloparina 20 mg OD en la profilaxis del TEV

Estudio [Referencia]	n	Comparador, dosis e intervalo de dosis	Duración de la profilaxis, días	TEV total o mortalidad por cualquier causa* Semuloparina % vs. comparador OR (IC95%)	Sangrado clínicamente relevante† Semuloparina % vs. comparador OR (IC95%)
SAVE-KNEE [Lassen et al. 2010]	1.150	ENO 30 mg, BID	7-10	24,5% vs. 28,1% 0,83 (0,60-1,14)	2.6% vs. 1.8% 1.50 (0.67-3.49)
SAVE-HIP1 [Mouret et al. 2010]	2.326	ENO 40 mg, OD	7-10	6,3% vs. 11,1% 0,54 (0,38-0,76)	1% vs. 2.2% 0.48 (0.23-0.94)
SAVE-HIP2 [Fisher et al. 2010]	1.003	ENO 40 mg, OD	7-10	17,7% vs. 22% 0,77 (0,53-1,12)	2% vs 0.8% 2.59 (0.83-9.57)
Meta-análisis [Turpie et al. 2010]	4.479	ENO	7-10	13,4% vs. 17,6% 0,70 (0,58-0,85)	1.7% vs. 1.8% 0.95 (0.60-1.50)
SAVE-HIP3 [Fisher et al. 2010b]	509	Placebo	19-23	3,9% vs. 18,6% 0,18 (0,07-0,45)	0.6% vs. 0% -
SAVE-ABDO [www.clinicaltrials.gov; NCT00679588]	4.400	ENO 40 mg, OD	7-10	en marcha	en marcha
SAVE-ONCO [www.clinicaltrials.gov; NCT00694382]	3.200	Placebo	variable	en marcha	en marcha
SAVE-VEMED‡ [www.clinicaltrials.gov; NCT00714597]	421	ENO 40 mg, OD	10-14	-	-

SAVE-KNEE: artroplastia de rodilla; SAVE-HIP1: artroplastia de cadera; SAVE-HIP2: fractura de cadera; Meta-análisis: meta-análisis de 3 estudios (SAVE-KNEE, SAVE-HIP1 y SAVE-HIP-2); SAVE-HIP3: fractura de cadera (extensión de la profilaxis); SAVE-ABDO: cirugía mayor abdominal; SAVE-ONCO: pacientes médicos sometidos a quimioterapia; SAVE-VEMED: pacientes médicos con enfermedad aguda y movilidad restringida;

BID = dos veces al día; OD = una vez al día; ENO = enoxaparina; TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombosis venosa profunda; EP = embolismo pulmonar; OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza;

*El TEV total es la suma de la TVP proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada mediante venografía de contraste ascendente bilateral electiva, más el EP sintomático documentado por métodos objetivos.

†El sangrado clínicamente relevante es la suma del sangrado mayor y de cualquier sangrado menor clínicamente relevante.

‡Terminado tras la inclusión de 421 pacientes (inicialmente planeados: 12.300).

Los nuevos AP tienen el potencial para superar algunas de las limitaciones de los anti-coagulantes actuales, sin la necesidad de realizar un control rutinario de su actividad

dosis inferiores a las de enoxaparina [mediana de la dosis efectiva media (DE50): AVE5026 = 1,6 mg/kg versus enoxaparina = 2,8 mg/kg]. Los efectos anticoagulantes de AVE5026 no son neutralizados por protamina [Eikelboom y Weitz, 2010]. Datos preliminares "in vitro" sugieren que AVE5026 presenta un riesgo bajo de TIH [Vistov et al, 2009]. Tras la administración de dosis repetidas entre 20 y 100 mg a pacientes ancianos, se observó un aumento en la acumulación de AVE5026 de 1,47 veces entre el día 1 y el día 14 [Dubruc et al, 2009].

El estudio de fase IIb TREK [Lassen et al, 2009], en artroplastia de reemplazo total de rodilla (ATR), mostró una dosis-respuesta significativa para TEV y sangrados totales. El programa de estudios pivotaes fase III para semuloparina (programa SAVE), ya en marcha, tiene previsto incluir a más de 24.000 pacientes (Tabla 2). Un meta-análisis de tres estudios (SAVE-KNEE, SAVE-HIP1 y SAVE HIP2) sugiere una mayor eficacia de la semuloparina frente a enoxaparina en la variable combinada de TEV total y muertes con una tasa similar de sangrados clínicamente relevantes [Turpie et al, 2009/2010]. Sin embargo, tras excluir la TVP distal asintomática, según lo recomendado por las guías actuales [Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), 2007] los resultados del meta-análisis no son concluyentes [TEV mayor (TVP proximal, EP o muerte): OR, 0,85; IC 95%, 0,60 a 1,18] [Turpie et al, 2009/2010] (Tabla 2).

RO-14 (Laboratorios Farmacéuticos Rovi) es una nueva HUBPM (PM \approx 2.500 Da), con predominio de la actividad anti-Xa y con muy escasa actividad anti-IIa. En voluntarios sanos, la administración de dosis ascendentes de RO-14 (de 1.750 a 19.950 UI anti-Xa) mostró una PK proporcional y lineal. La semivida de eliminación fue de 6,8 h. No hubo cambios clínicamente significativos en el TTPa ni en el TT, y el fármaco fue bien tolerado [Antonijoo et al, 2009].

Nuevas heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

M118 (Momenta Pharmaceuticals) es una nueva HBPM (PM medio: 6.500 Da) con predominio de la actividad anti-FXa (relación anti-FXa:anti-FIIa = 1.4:1) que es producida por despolimerización de heparina derivada de la mucosa intestinal porcina [Kishimoto et al, 2009]. Ha sido diseñada específicamente para su uso en el tratamiento de los SCA. M118 muestra una potente actividad contra el FXa (\approx 240 UI/mg) y la trombina (\approx 170 UI/mg). M118 mostró una actividad anticoagulante superior a la de HBPM en un modelo de trombosis

arterial abdominal en conejos sin incremento del riesgo de sangrado [Kishimoto et al, 2009]. La biodisponibilidad por vía SC en humanos es de alrededor del 70%. Su vida media es de aproximadamente 1 h después de la inyección IV en bolo y de 2-3 h tras la inyección SC (Tabla 1). Además, M118 parece no activar las plaquetas y su actividad anticoagulante es reversible con sulfato de protamina (1 mg por cada 100 UI de M118) y monitorizable con los tests de coagulación habituales [Rao et al, 2010].

El estudio EMINENCE, de búsqueda de dosis, mostró que M118 es bien tolerado a dosis entre 50 y 100 UI/kg, y viable para su uso como anticoagulante en pacientes sometidos a ICP [Rao et al, 2010]. No obstante, se necesitan estudios confirmatorios.

INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR Xa

Otamixaban (XRP0673, FXV673, RPR130673)

Otamixaban (Sanofi-Aventis) es un inhibidor directosintético, potente ($K_i=0,5nM$), y altamente selectivo para el FXa que se administra por vía IV, con una vida media corta (aproximadamente 30 minutos tras la administración IV) (Tabla 1) y con un rápido inicio y desaparición de la acción anticoagulante [Hinder et al, 2006a]. La principal vía de eliminación de otamixaban es biliar (71%, como metabolito reducido MA,35) y orina (25%, como otamixaban). El metabolismo reductor se produce presumiblemente en el tracto gastrointestinal [Guertin et al, 2007].

En un estudio de fase I, otamixaban fue bien tolerado en un rango de dosificación entre 1,7 y 183 mg/kg/h en perfusión durante 6 h. El objetivo de concentración terapéutica propuesta (100 ng/ml) se alcanzó después de la perfusión durante 6 horas de una dosis de 53 mg/kg/h. A esta dosis, tanto el TTPa como el TP no registraron grandes variaciones con respecto al nivel basal (aumento de 1,2 veces) [Pacaly et al, 2005]. Sin embargo, el tiempo de coagulación con Heptest (TCH) fue un marcador más sensible (aumentó 2,7 veces con respecto al valor basal). En voluntarios varones sanos no hubo interacción significativa en la agregación plaquetaria o la coagulación cuando se administró otamixaban junto con tirofiban [Hinder et al, 2005] o ASA [Hinder et al, 2006b].

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego, para evaluar de manera preliminar la seguridad, PK y PD de otamixaban en 119 pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), otamixaban ejerció un rápido inicio de acción, con niveles de actividad

La falta de un antídoto específico es un inconveniente de algunos de los nuevos AP en desarrollo

anti-FXa mensurables 3 minutos después del inicio de la administración de otamixaban (bolo de 1 minuto seguido de una infusión continua de 24 horas) [Hinder et al, 2006a].

En el estudio fase II SEPIA-PCI [Cohen et al, 2007b], los niveles anti-Xa oscilaron desde los 65 hasta 691 ng/ml con las dosis 1 (bolo IV de 0,025 mg/kg + perfusión de 0,035 mg/kg/h) y 5 (0,140 mg/kg en bolo + perfusión de 0,200 mg/kg/h) de otamixaban, respectivamente. El cambio promedio en los fragmentos 1+2 de protrombina (F1+2) desde el inicio hasta el final de la infusión (variable principal) fue mayor con la dosis más alta otamixaban en comparación con la HNF (-0,3 vs. -0,2 ng/ml; $p = 0,008$). Los sangrados medidos por la escala TIMI (variable principal de seguridad) oscilaron entre el 1,9% y el 3,9% con las diferentes dosificaciones de otamixaban y fueron del 3,8% con HNF. Los eventos isquémicos (variable secundaria) oscilaron entre el 3,8% y el 7,1% con las diferentes dosificaciones de otamixaban y fueron del 5,6% con HNF.

En el estudio SEPIA-TIMI 42 ACS1 [Sabatine et al, 2009], las complicaciones trombóticas durante la ICP fueron numéricamente más altas con las dos dosis menores de otamixaban que con la HNF más eptifibatida (el RR de las dosis de otamixaban de 0,035 y 0,070 mg/kg/h versus HNF + eptifibatida fue de 2,13; IC95%, 0,94 a 4,85; $p = 0,06$). Los sangrados no relacionados con cirugía de bypass coronario (CABG) medidos por la escala TIMI (variable principal de seguridad) en las cinco dosificaciones de otamixaban [0,08 mg/kg + infusión de 0,035 (n = 125), 0,070 (n = 676), 0,105 (n = 662), 0,140 (n = 658) o 0,175 (n = 671) mg/kg/h] ocurrieron en el 1,6%, 1,6%, 3,1%, 3,4% y 5,4%, respectivamente ($p = 0,0001$ para la dosis-respuesta). En el grupo control la tasa fue del 2,7%. Está actualmente en marcha un estudio confirmatorio comparativo con HNF en SCA (estudio TAO) [www.clinicaltrials.gov; NCT01076764].

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Pegmusirudina (PEG-hirudina; SPP200; LU87981)

Pegmusirudina (Canyon Pharmaceuticals; SPP200 con licencia de Speedel; LU87981, con licencia de Abbott), es un inhibidor directo de la trombina altamente selectivo, formado por la unión de la hirudina recombinante (r-hirudina) y dos moléculas de polietilenglicol (PEG)-5.000, con un PM medio de 17 kD [Pöschel et al, 2000; Humphries et al, 1997; Avgerinos et al, 2001]. En individuos sanos, la vida media de eliminación osciló entre 18 y 24 horas [Esslinger et al, 1997],

mientras que en pacientes con insuficiencia renal grave no en hemodiálisis (HD), la vida media de eliminación se prolongó hasta las 38,4 h [Pöschel et al, 2000].

Un estudio preliminar evaluó la dosis-respuesta de pegmusirudina en la prevención de la coagulación en el circuito de HD en 20 pacientes con insuficiencia renal terminal. El estudio también comparó la seguridad, tolerabilidad y eficacia del compuesto con la de la HNF [Pöschel et al, 2004]. Los valores medios de TTPa post-diálisis con PEG-hirudina variaron desde 60 hasta 68 segundos, mientras que con HNF variaron entre 34 y 46 segundos. La media de las concentraciones plasmáticas de pegmusirudina osciló entre los 488 y 536 ng/ml. La media de TTPa pre-diálisis se prolongó entre 46 y 56 segundos con PEG-hirudina, pero no se vió afectada por la HNF, lo que indicaba un efecto anticoagulante de la PEG-hirudina entre las sesiones de diálisis.

En otro estudio en fase II [Mann et al, 2006], la frecuencia de oclusiones en el acceso vascular fue significativamente menor con PEG-hirudina que con HNF (11,1% vs. 40,5%; $p < 0,001$), pero las hemorragias mayores fueron más frecuentes en el grupo de PEG-hirudina (8,4%) en comparación con la HNF (5,4%) así como la tasa de sangrados menores (57,8% vs. 32,4%; $p < 0,001$). El TTPa no fue un factor predictor de las hemorragias. En resumen, aunque pegmusirudina parece ser una terapia efectiva para prevenir la coagulación en HD, su mayor tasa de sangrados en comparación con HNF y la falta de un antídoto específico han limitado un posterior desarrollo del fármaco en esta indicación. Pegmusirudina se encuentra actualmente en desarrollo preclínico en el cáncer y la trombosis relacionada con el cáncer [Essler et al, 2009].

Flovogatan (TGN 255)

Flovogatan (Paion, con licencia de Trigen) es un potente ($K_i = 7.22$ nM) y reversible inhibidor directo de la trombina. Se obtiene a partir de síntesis química, presenta un bajo PM (565,5 Da), y se administra por vía IV [Chahwala et al, 2005; Combe et al, 2005a].

En voluntarios sanos, flovogatan mostró linealidad entre la dosis y la exposición sistémica, con un rápido aumento de la concentración plasmática del fármaco dentro de los 2 primeros minutos tras su administración en bolus IV, un VD de 40 l y una vida media de 1,7 a 2,3 h. Aproximadamente el 14% de la dosis administrada se excretó en forma inalterada [Combe et al, 2005a]. La infusión de TGN 255

Tabla 3. Resultados de un ensayo clínico aleatorizado de condroitín sulfato comparado con placebo durante 2 años de tratamiento. Análisis por intención de tratar (34).

Variable	Placebo (n = 313)	Condroitín sulfato (n = 309)	Significación estadística
Edad (años)	61.8 ± 0.5	62.9 ± 0.5	ns
Mujeres (%)	209 (67%)	216 (70%)	ns
Índice de masa corporal (kg/m ²)			
- hombres	28.3 ± 0.4	28.3 ± 0.4	ns
- mujeres	29.3 ± 0.4	28.6 ± 0.4	ns
Duración de la artrosis de rodilla (años)	6.4 ± 0.4	6.4 ± 0.4	ns
Mínima anchura del espacio articular (mm)	3.81 ± 0.07	3.73 ± 0.08	ns
Dolor, escala visual analógica (EVA) de 100 mm	57.3 ± 1.0	57.2 ± 0.9	ns
Escala WOMAC (mm)			
- Total	41.6 ± 1.2	40.5 ± 1.2	ns
- Dolor	40.5 ± 1.2	40.0 ± 1.2	ns
- Función	39.0 ± 1.2	39.2 ± 1.3	ns
- Rigidez	43.5 ± 1.5	42.3 ± 1.5	ns
Abandono del estudio antes de 2 años	96 (30.7%)	103 (33.3%)	ns
- por efectos adversos	17 (5.4%)	16 (5.2%)	ns
- por falta de eficacia	20 (6.4%)	26 (8.4%)	ns
Disminución de la mínima anchura del espacio articular (mm) a los 2 años	0.31 ± 0.04	0.07 ± 0.03	p < 0.01
Pacientes con progresión radiográfica (%) medido como reducción de mínima anchura del espacio articular >0.25 mm	41%	28%	p < 0.0005
Disminución del dolor >40% en EVA a los 6 meses (%)	45%	53%	p < 0.04
Disminución del dolor a los 2 años en EVA (mm)	22 ± 3	22 ± 3	ns
Consumo acumulativo de paracetamol a los 2 años (g)	169 ± 17 (mediana 43)	165 ± 18 (mediana 32)	ns
Los resultados son media ± error estándar de la media, salvo cuando se indica			

indujo un rápido aumento en el tiempo de trombina (TT), alcanzando un pico entre 2-3 h después del inicio de la infusión (entre 4,5 a 7,5 veces superior al valor pre-dosis). Dentro de los 30 min posteriores al cese de la infusión, se produjo un descenso bifásico en el TT a 3 veces los valores basales. Se encontró una correlación lineal entre el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) y el TT, así como entre el TCE y la concentración plasmática de TGN 255 [Combe et al, 2005b]. Un estudio fase I, de interacción, no mostró diferencias en el TT, TTPa y TP cuando

flovagatran se administró solo o añadido a la aspirina más el clopidogrel [Combe et al, 2006a].

Una estudio en fase IIa evaluó el TGN 255 en la anticoagulación del circuito extracorpóreo en pacientes sometidos a HD crónica [Combe et al, 2006b]. No se evidenciaron coágulos con la dosis más alta de 25 mg/h. El tiempo de coagulación de sangre total (TCST) aumentó en un 50% y se mantuvo estable durante toda la sesión de HD. El TT aumentó rápidamente tras el inicio de la

infusión de TGN 255 y disminuyó rápidamente después del cese de la infusión. Se observó un cambio menos pronunciado para el TTPa. Los resultados de flovagatran en un modelo preclínico de CEC apoyan su posterior evaluación en esta indicación [Nelson et al, 2008].

NU172

NU172 (ARCA biopharma y Nuvelo) es un aptámero [término derivado del latín "aptus" (encajar) y "merus" (pieza)] con acción inhibitoria sobre la trombina [Wagner-Whyte et al. 2007]. NU172 fue obtenido a partir de librerías de oligonucleótidos de ADN por selección in vitro mediante enriquecimiento exponencial en presencia del ligando, o método SELEX (del inglés "Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment") y se acortó posteriormente a 26 nucleótidos [Keefe et al, 2010]. Su IC50 es de 5-10 µg/ml en plasma para el TCE [Waters et al, 2009]. NU172 tiene una corta duración de acción in vivo [Hutabarat et al, 2007].

En voluntarios sanos, la perfusión de 6 mg/kg/h de NU172 se tradujo en un aumento promedio del TCA de aproximadamente 3 veces el valor basal, y un aumento promedio del TP y del TTPa de unas 5 veces el valor basal, con una vida media plasmática de aproximadamente 10 minutos [www.nuvelo.com; comunicado de prensa: 14 de agosto 2008]. Debido a sus características PK/PD (administración parenteral, vida media corta, acción anticoagulante rápida y potente), el NU172 es un buen candidato para ser investigado como anticoagulante durante procedimientos invasivos cardiovasculares. Está previsto realizar un ensayo clínico de fase II en 30 pacientes sometidos a CABG sin bomba de CEC (SNAP-CABG-OFF) [www.clinicaltrials.gov; NCT00808964].

INHIBIDORES DEL FACTOR IXa

El FIXa se asocia principalmente con la vía intrínseca y la fase de propagación de la cascada de la coagulación, y representa una diana atractiva para el desarrollo de anticoagulantes [Eikelboom et al, 2010]. Dos inhibidores del FIXa han entrado en desarrollo clínico (TTP889 oral y RB006 parenteral). A continuación describiremos este último.

RB006

RB006 (Regado Biosciences Inc.) es un aptámero de ARN que inhibe de manera reversible el FIXa

con alta afinidad y especificidad [Rusconi et al, 2002; Becker et al, 2009]. Al dirigirse contra el FIXa, el RB006 tiene el potencial para inhibir la activación de la coagulación inducida por la exposición de la sangre a las superficies artificiales, como los stents o circuitos extracorpóreos. RB006 está compuesto por 34 nucleótidos y conjugado con el PEG de 40 kDa con objeto de reducir su filtración renal y aumentar así su vida media. Asimismo, está protegido con un nucleótido invertido colocado en la posición 3'-terminal para reducir la degradación mediada por la exonucleasa 3' [Keefe et al, 2010]. El aclaramiento del RB006 libre incluye tanto mecanismos intravasculares como, en menor medida, mecanismos renales. In vitro, RB006 inhibe la generación de trombina y la formación de coágulos de manera dependiente de la concentración [Tanaka et al, 2009]. El RB006 se está desarrollando con su antídoto oligonucleótido complementario (RB007) formando los sistemas de anticoagulación denominados REG1 (RB006 IV más RB007 IV) y REG2 (RB006 SC más RB007 IV) (Regado Biosciences). El complejo RB006-RB007 es estable y biológicamente inactivo. El metabolismo del RB006 está mediado por endonucleasas endógenas que convierten el principio activo en nucleótidos inactivos. Con la administración del antídoto RB007 se consigue un reestablecimiento de la coagulación en cuestión de minutos [Becker et al, 2010]. La pareja de aptámero con actividad anticoagulante y antídoto formada por el RB006 y el RB007 tiene el potencial de ser una alternativa a la heparina/protamina en cirugía cardíaca.

En un estudio de fase Ib en voluntarios sanos [Dyke et al, 2006] y en otro estudio de fase Ib en pacientes con cardiopatía isquémica estable [Chan et al, 2008], la administración de RB006 en bolo IV mostró una dosis-respuesta predecible, reflejada en los valores de TTPa. La recuperación completa de la coagulación después de la administración IV del antídoto RB007 se alcanzó de manera rápida (1 a 5 minutos tras su administración) y mantenida durante los 7 días siguientes [Chan et al, 2008].

REVERSAL PCI fue un ensayo de fase IIa, que comparó el sistema REG1 (n = 20) con HNF (n = 4) en ICP electiva [Cohen et al. 2010]. RB006 se administró a la dosis de 1 mg/kg en bolo IV. Los parámetros de coagulación a los 5 min después de la administración RB006 y al final de la ICP fueron los siguientes: el TTPa en plasma aumentó 2,5 veces y 2,4 veces, respectivamente, con respecto al valor basal; el TTPa en sangre total fue de 148,5 y 145 seg, respectivamente; el TCA fue de 223 y 236 seg, respectivamente. Todos los procedimientos de

Los nuevos AP pueden complementar a los anti-coagulantes actuales en la profilaxis de la ETV, tratamiento del TEV agudo y SCA

ICP finalizaron con éxito, con escasos sangrados y sin eventos trombóticos. Está en marcha un estudio de búsqueda de dosis en pacientes con SCA sometidos a ICP (estudio RADAR) [www.clinicaltrials.gov; NCT00932100].

INHIBIDORES DEL FACTOR VIIIa

El FVIIIa se asocia con la vía intrínseca y con la fase de propagación de la coagulación. Es un cofactor del FIXa y en presencia de calcio forman un complejo de fosfolípidos que activa el FX, por lo que también representa una diana potencial para nuevos anticoagulantes.

TB-402 (Mab-LE2E9Q)

TB-402 (ThromboGenics) es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe parcialmente al FVIIIa [Verhamme et al, 2010; Jacquemin et al, 2006]. Este anticuerpo fue generado por la introducción de una mutación en el gen de un anticuerpo anti-FVIII, el anticuerpo Mab-LE2E9 [Jacquemin et al, 2000]. Como resultado, el Mab-LE2E9Q inhibe sólo el 40% de la actividad del FVIII y no impide la unión del FVIII con el Factor de von Willebrand (FvW) [Jacquemin et al. 2006]. Su vida media (\pm 3 semanas) [Verhamme et al, 2010] podría permitir una profilaxis prolongada del TEV tras una única administración.

Un estudio en fase II, multicéntrico, con dosis crecientes, utilizando un grupo tratado con enoxaparina 40 mg OD como calibrador, evaluó la eficacia y seguridad de dosis únicas de TB-402 (0,3 mg/kg; 0,6 mg/kg o 1,2 mg/kg, administradas en bolo IV 18-24 h tras la cirugía) para la prevención del TEV en 316 pacientes sometidos a ATR [Verhamme et al, 2009/2010]. La variable primaria de eficacia (TVP asintomática detectada por venografía bilateral y TEV sintomático durante 7 a 11 días tras la intervención) se observó en el 16,7%, 23,9%, 24,1% y 39,0% de los pacientes tratados con dosis de TB-402 de 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 1,2 mg/kg y 40 mg de enoxaparina, respectivamente. El SCR (variable principal de seguridad) se observó en el 4,0%, 5,4%, 8,0% y 3,8% de los pacientes que recibieron dosis de TB-402 de 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 1,2 mg/kg ó 40 mg de enoxaparina, respectivamente ($p = NS$). En resumen, el TB-402 no mostró una dosis-respuesta significativa en la reducción de las tasas de TEV con dosis entre 0,3 y 1,2 mg/kg, pero hubo una relación dosis-respuesta para los SCR. La dosis más baja de TB-402 (0,3 mg/kg) mostró una buena efectividad sin aumento significativo de los SCR

en comparación con enoxaparina 40 mg. Se necesitan posteriores ensayos confirmatorios.

INHIBIDORES DUALES DEL FXa Y DE LA TROMBINA

Una inhibición simultánea de la formación de trombina a través de la inhibición del FXa junto con la inhibición directa de la actividad de la trombina podría proporcionar un mejor perfil global de eficacia antitrombótica que cada uno de los mecanismos por separado.

EP217609

EP217609 (Endotis Pharma, con licencia de Organon/Schering Plough) es un nuevo anticoagulante sintético parenteral de acción dual que combina un inhibidor indirecto del FXa (pentasacárido de unión a la AT), un inhibidor directo de la trombina (peptidomimético derivado del -NAPAP) y una molécula de biotina. Esta última permite su neutralización por la avidina, una proteína derivada del huevo [Petitou et al, 2009]. La IC50 para la actividad anti-Xa es de 11,50 nM y la IC50 para la actividad anti-IIa es de 11,48 nM. La vida media en ratas es de 2,9 horas y la biodisponibilidad tras administración SC es del 100%. En modelos experimentales de trombosis venosa y arterial, el fármaco fue más potente que la HNF, fondaparinux y argatroban, y tuvo un efecto potenciador sobre la hemorragia inducida quirúrgicamente [Petitou et al, 2009].

El EP217609 fue bien tolerado en 24 sujetos sanos expuestos a dosis únicas, ascendentes, de 1, 3 y 10 mg administrados en bolo IV [Gueret et al, 2010]. Hubo un aumento dosis-dependiente en la exposición al fármaco y también en el tiempo de coagulación activado (TCA), TT, TCE, TP, TTPa y en la prueba de tiempo de generación de trombina (TGT), con una baja variabilidad inter-individual. El máximo efecto anticoagulante se alcanzó a los 5 minutos tras la inyección en bolo y se prolongó hasta los 3 días. El EP217609 se eliminó parcialmente por vía renal en forma inalterada. Se han programado ensayos de fase II para evaluar su potencial anticoagulante en dos indicaciones: en la CEC durante cirugía cardíaca y en la ICP en pacientes con SCA [www.endotis.com; comunicado de prensa, 4 de junio de 2010].

Tanogitran (BIBT 986)

Tanogitran (Boehringer Ingelheim), es un nuevo fármaco sintético, con un PM de 542

Los aptámeros, debido a su síntesis compleja, son actualmente más caros de fabricar que otro tipo de moléculas

Será necesario conocer los resultados de los ensayos clínicos confirmatorios actualmente en marcha antes de poder establecer su lugar en terapéutica

Da que inhibe de manera directa, específica y reversible al FXa (Ki 26 nM) y la trombina (Ki 2,7 nM). El BIBT 986 mostró una potencia anticoagulante alta en modelos preclínicos de trombosis venosa en ratas y conejos [Graefe Mody et al, 2006]. En voluntarios sanos, el BIBT 986 exhibió una PK lineal, con un VD de 50 l y una vida media de eliminación de 12 h.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de escalada de dosis en 48 voluntarios varones sanos, se evaluó el efecto de tres dosis IV de BIBT 986 sobre la coagulación, activación plaquetaria y parámetros inflamatorios en un modelo de endotoxemia en humanos con una infusión en bolo de 2 ng/kg de lipopolisacáridos (LPS) [Leitner et al, 2007]. El BIBT 986 prolongó el TTPa en un 100% y, comparado con placebo, suprimió por completo los aumentos en F1+2 de la protrombina, en los complejos trombina-antitrombina y en el dímero D inducidos por la administración del LPS. El BIBT 986 no influyó en la inflamación, la fibrinólisis o la activación plaquetaria.

BENEFICIOS POTENCIALES DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Los nuevos anticoagulantes parenterales tienen el potencial para superar algunas de las limitaciones de los anticoagulantes actuales, proporcionando una estrecha relación dosis-respuesta, sin la necesidad de realizar un control rutinario de su actividad anticoagulante, y con una especificidad mayor que la de la HNF (Tabla 3). Los nuevos anticoagulantes parenterales tienen un inicio de acción rápido (Tabla 3), que es una característica deseable cuando es necesario establecer una anticoagulación rápida, por ejemplo, en los SCA o durante la CEC.

El sangrado es el principal efecto adverso de la anticoagulación. La disponibilidad de un antídoto para el RB006 (RB007), el idrabiotaparinux y el EP217609 (avidina), el M118 (protamina), y la rápida disminución de la acción anticoagulante del otamixaban tras el cese de la infusión IV (Tabla 3) son aspectos positivos en situaciones en las que la coagulación necesita ser restaurada rápidamente (p.ej.: después de un procedimiento invasivo o si se produce un sangrado importante durante la administración del anticoagulante).

La mayoría de los nuevos anticoagulantes son sintéticos (p.ej.: otamixaban, idrabiotaparinux, aptámeros anticoagulantes), minimizando así el riesgo de contaminación durante el proceso de fabricación en comparación con las sustancias de origen animal [Alban, 2005].

La TIH es una complicación grave del tratamiento con heparina [Warkentin et al, 2008], que habitualmente es causada por la producción de anticuerpos frente al complejo de heparina y factor plaquetario-4 (FP4). Las alternativas terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la TIH incluyen al danaparoides, la lepirudina y el argatroban [Warkentin et al, 2008]. Los nuevos anticoagulantes sintéticos parenterales, tales como el otamixaban, el RB006 o los nuevos inhibidores directos de la trombina podrían ser útiles para la anticoagulación en pacientes con antecedentes de TIH. El potencial para producir una TIH de los nuevos compuestos que tienen como base el pentasacárido presente en la heparina parece ser bajo para semuloparina y M118, y muy bajo o insignificante para el idrabiotaparinux y el EP217609.

Las HUBPM conservan las propiedades de las HBPM con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral mediante la regulación de la angiogénesis y la apoptosis [Vignoli et al, 2007; Hoppensteadt et al, 2008]. Estas características pueden ser de interés en el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer y la prolongación de la supervivencia. Dos estudios en curso están evaluando la eficacia y seguridad de la tromboprolifaxis con semuloparina en pacientes con cáncer sometidos a cirugía mayor abdominal (SAVE-ABDO, 4.400 pacientes) [www.clinicaltrials.gov; NCT00679588] o en quimioterapia (SAVE-ONCO, 3.200 pacientes) [www.clinicaltrials.gov; NCT00694382] (Tabla 2).

La excreción renal de otamixaban y RB006 es limitada en comparación con los anticoagulantes convencionales, que son mayormente eliminados por vía renal (p.ej.: HBPM, fondaparinux, hirudinas). Ello puede representar una ventaja en pacientes con insuficiencia renal. Actualmente existen estudios específicos en marcha con otamixaban en pacientes con insuficiencia renal grave [www.clinicaltrials.gov; NCT01120314] y en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada [www.clinicaltrials.gov; NCT01126086].

INCONVENIENTES POTENCIALES DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Dado que la mayoría de los nuevos anticoagulantes incluidos en la presente revisión están en una fase inicial de desarrollo clínico, existe una información limitada sobre la seguridad y la eficacia en comparación con los anticoagulantes convencionales. En

Tabla 3. Beneficios e inconvenientes potenciales de los anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico versus HNF

Característica	Otamixaban	Idrabiotaparinux	EP217609	RB006	Semuloparina	M118	HNF
Inicio rápido de acción	X	X	X	X	X	X	X
Cese rápido del efecto (sin la administración de un antídoto)	X	-	-	-	-	-	-
Antídoto disponible	-	X	X	X	-	X	X
Diana específica	X	X	X	X	X	-	-
No necesidad de unión a la antitrombina	X	-	-	X	-	-	-
Dosis/respuesta predecible	X	X	X	X	X	X	-
No necesidad de monitorización anticoagulante	X	X	X	X	X	X	-
Monitorización anticoagulante disponible	-	X	-	-	X	X	X
No origen animal	X	X	X	X	-	-	-
Nulo o muy escaso potencial para inducir trombocitopenia inmune	X	X	X	X	-	-	-
Potencial de efectos adversos no relacionados con la actividad anticoagulante	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	X
No acumulación en insuficiencia renal	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	-
No acumulación en insuficiencia hepática	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	-
Seguridad durante el embarazo	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	DESC	X

HNF = heparina no fraccionada; DESC = desconocido

particular, la información es muy limitada para evaluar posibles interacciones medicamentosas y el uso en poblaciones especiales, como en el caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática, niños o mujeres embarazadas. Los anticoagulantes parenterales actuales (p.ej.: HNF, HBPM o fondaparinux) se acumulan en la insuficiencia renal. Debido a su eliminación renal, el idrabiotaparinux, el EP217609, las HUBPM y el M110 también es probable que se acumulen en la insuficiencia renal.

La falta de un antídoto específico es un inconveniente de algunos de los nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo (p.ej.: el otamixaban o los inhibidores directos de la trombina). Las investigaciones de laboratorio sugieren que el factor VIIa recombinante (rFVIIa) puede ser eficaz para revertir los efectos de la terapia anticoagulante [Vávra et al, 2010]. Sin embargo, debido a los datos de eficacia limitada con rFVIIa en este contexto y el riesgo de trombosis que conlleva su uso [Mayer et al, 2008; Gill et al, 2009; Levi et al, 2010], se necesitan más estudios antes de poder hacer recomendaciones específicas en este sentido.

Un rebote del efecto anticoagulante ha sido descrito después de la disociación del complejo heparina-protamina (actividad de rebote de la heparina), lo que limita la durabilidad y el efecto clínico deseado de la protamina en algunos

casos [Teoh et al, 2004]. La avidina (el antídoto de idrabiotaparinux) tiene una vida media corta (min), comparada con la del idrabiotaparinux (semanas). Idrabiotaparinux puede volver a la circulación a partir de sus depósitos en el líquido intersticial (tercer espacio) después de varias semanas, resultando en un efecto anticoagulante de rebote [Harenberg, 2009].

La hipercoagulabilidad de rebote (aumento de eventos tromboembólicos después de suspender el tratamiento anticoagulante) se ha descrito en la literatura [Hermans y Claeys, 2006; Ansell, 2007]. Son necesarios datos clínicos adicionales con los nuevos anticoagulantes parenterales para evaluar este aspecto.

Algunos de los nuevos anticoagulantes (p.ej.: las HUBPM y el M118) se obtienen por despolimerización de la heparina procedente de la mucosa intestinal de cerdo. La reciente crisis de contaminación de la heparina [algunos lotes de heparina que se asociaron con un inicio agudo, rápido de efectos secundarios graves indicativos de reacciones de tipo alérgico debido a la presencia de un contaminante denominado condroitin sulfato hipersulfatado], ha puesto de relieve la importancia de diseñar e implementar pruebas analíticas y controles adecuados que sean capaces de medir las propiedades moleculares de las heparinas [Sasisekharan y Shriver, 2009; Zhang et al, 2008; Guerrini et al,

2009].

Las reacciones de hipersensibilidad son efectos indeseables notificados tras la administración de heparina [Hirsh et al, 2008] o protamina [Nybo y Madsen, 2008]. No se puede descartar que los nuevos anticoagulantes o sus antídotos estén libres de este tipo de reacciones. Los oligonucleótidos anticoagulantes (p.ej.: aptámeros como el RB006 o el NU172) pueden inducir fiebre e inestabilidad hemodinámica después de la administración IV (en gran parte mediada por la activación de la vía alternativa del complemento) y estimular de la inmunidad innata [Keefe et al, 2010]. Además, el RB006 se conjuga con el PEG. Generalmente no se observan anticuerpos generados contra oligonucleótidos sintéticos, pero sí se han observado para diversas moléculas conjugadas con PEG [Armstrong et al, 2007]. Con los anticuerpos monoclonales (p.ej.: el TB-402), como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial riesgo de inmunogenicidad. Por otro lado, el uso de antídotos como la avidina (una proteína derivada del huevo) o RB007 (un oligonucleótido) tampoco están exentos de este tipo de riesgos [Paty et al, 2010; Keefe et al, 2010].

A pesar de que los nuevos anticoagulantes se han diseñado para proporcionar una dosis-respuesta predecible y no necesitar un control anticoagulante de rutina, éste puede ser útil en algunas circunstancias, tales como el embarazo o la insuficiencia renal [Hirsh et al, 2008; Ansell et al, 2008; Michota y Merli, 2005]. El idrabiotaparinux y las HUBPM pueden monitorizarse utilizando tests modificados de actividad anti-Xa, pero el rango terapéutico está pendiente de ser establecido. Al igual que con las heparinas convencionales, la actividad anticoagulante del M118 se puede medir con el test cromogénico de actividad anti-Xa.

Es probable que el coste de los nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico sea superior al de la HNF y otras opciones terapéuticas actuales. En particular, los aptámeros, debido a su síntesis compleja, son actualmente más caros de fabricar que otro tipo de moléculas [Keefe et al, 2010].

ANTICOAGULANTES PARENTERALES EN DESARROLLO CLÍNICO FRENTE A LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Como se ha discutido anteriormente, los nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico pueden ayudar a mejorar las opciones terapéuticas actuales para anticoagulación parenteral. Los anticoagulantes parenterales seguirán jugando un papel principal cuando

sea necesario un rápido inicio y cese de la anticoagulación (por ejemplo: en los SCA, en la CEC o en la prevención de la coagulación durante la HD). Los nuevos anticoagulantes orales (p.ej.: el dabigatran, el rivaroxaban y el apixaban, entre otros) están siendo desarrollados principalmente para sustituir a los AVK en la anticoagulación a largo plazo (p.ej.: en la prevención del ictus en pacientes con FA o en el tratamiento a largo plazo del TEV), sin necesidad de monitorización rutinaria de su actividad anticoagulante [Gómez-Outes et al, 2009; Eikelboom y Weitz, 2010; Ahrens et al, 2010]. En comparación con los nuevos anticoagulantes orales, los nuevos anticoagulantes parenterales no parecen capaces de ofrecer un beneficio significativo para la anticoagulación a largo plazo, sin olvidar el hecho de que el desarrollo clínico de idrabiotaparinux en la profilaxis del ictus en pacientes con FA (estudio BOREALIS AF) haya sido suspendido [www.sanofi-aventis.com; comunicado de prensa, 21 de diciembre 2009].

Hay una serie de indicaciones actualmente dominadas por las HBPM y el fondaparinux, como la profilaxis y el tratamiento del TEV, en los que se espera una sustitución gradual y parcial por parte de los nuevos anticoagulantes orales. Un medicamento oral puede simplificar la trombotprofilaxis y el tratamiento ambulatorio, y puede ser preferido por los pacientes en comparación con las inyecciones SC diarias, pero la educación y la detección de factores de riesgo de no adhesión al tratamiento siguen siendo esenciales [Bellamy et al, 2009]. El dabigatran y el rivaroxaban están autorizados para la trombotprofilaxis en artroplastia total de cadera (ATC) y ATR [Pradaxa® Resumen de las Características del Producto; Xarelto® Resumen de las Características del Producto]. Los nuevos anticoagulantes orales no están actualmente disponibles para la trombotprofilaxis en los pacientes médicos, aunque están en curso ensayos confirmatorios con rivaroxaban y apixaban en este tipo de pacientes [Gómez Outes-et al, 2009]. Los nuevos anticoagulantes orales no han sido evaluados en la trombotprofilaxis en cirugía de fractura de cadera (CFC) o cirugía abdominal mayor. Las HBPM y el fondaparinux seguirán siendo fármacos de elección para la trombotprofilaxis en estos pacientes durante los próximos años. La semuloparina, una HUBPM, tiene el potencial de ser una alternativa a las HBPM y al fondaparinux en profilaxis de la ETV en ATC, ATR, CFC y en pacientes con cáncer, pero son necesarios más datos procedentes de diversos estudios en curso. El rivaroxaban y apixaban se están ensayando para el tratamiento del TEV agudo sin necesidad de superposición con un anticoagulante parenteral durante los primeros

Los nuevos AP pueden representar una alternativa a la heparina/protamina durante la CEC en cirugía cardíaca.

días [Gómez-Outes et al, 2009], mientras que el dabigatran necesitará superposición con un anticoagulante parenteral durante los primeros días después de un TEV agudo [Schulman et al, 2009] si el desarrollo clínico en curso en esta indicación finaliza con éxito. En el caso del idrabiotaparinux, los resultados del estudio en curso denominado CASSIOPEA, en pacientes con EP sintomático agudo [www.clinicaltrials.gov; NCT00345618] servirán para determinar si este fármaco puede ser una alternativa al tratamiento actual de los pacientes con TEV agudo. Por último, es poco probable que los nuevos anticoagulantes orales (p.ej.: dabigatran y rivaroxaban) reemplacen a las heparinas para la anticoagulación durante el embarazo [Bates et al, 2008] debido a la toxicidad en la reproducción que se ha demostrado en estudios en animales con estos nuevos compuestos [Pradaxa® Resumen de las Características del Producto; Xarelto® Resumen de las Características del Producto].

CONCLUSIONES

Los nuevos anticoagulantes parenterales en desarrollo clínico pueden complementar a los anticoagulantes actuales en diversas indicaciones, tales como la profilaxis de la ETV (semuloparina), tratamiento del TEV agudo (idrabiotaparinux), SCA (otamixaban, M118) y/o pueden representar una alternativa a la heparina/protamina durante la CEC en cirugía cardíaca (RB006/RB007; EP217609/avidina). Será necesario conocer los resultados de los ensayos clínicos confirmatorios actualmente en marcha antes de poder establecer su lugar en terapéutica.

DECLARACIÓN

No se recibió ayuda ni compensación económica alguna para la realización de la presente revisión. Las opiniones y puntos de vista expresados en esta revisión son de los autores y no representan necesariamente la opinión oficial de sus instituciones o de cualquier otra parte. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

RESUMEN

El arsenal terapéutico de anticoagulantes parenterales está compuesto principalmente por la heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, hirudinas recombinantes (desirudina, lepirudina) bivalirudina y el argatroban. Estos medicamentos son efectivos y seguros para la prevención y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, pero presentan algunas desventajas. Entre otros inconvenientes, la HNF requiere habitualmente monitorización de su actividad anticoagulante como consecuencia de la variabilidad en la respuesta, y conlleva riesgo de producir una complicación grave denominada trombocitopenia severa inducida por heparina (HIT tipo I). Las HBPM, fondaparinux e hirudinas recombinantes se eliminan mayoritariamente por vía renal y su uso en pacientes con insuficiencia renal grave puede ser problemático. Las HBPM son sólo parcialmente neutralizadas por la protamina, mientras que el fondaparinux y las hirudinas recombinantes carecen de antídoto específico. Los nuevos anticoagulantes en desarrollo clínico para anticoagulación parenteral incluyen los nuevos inhibidores indirectos del factor X activado (FXa) [idrabiotaparinux, heparinas de ultra-bajo peso molecular (HUBPM; semuloparina, RO-14) y nuevas HBPM (M118)], inhibidores directos del FXa (otamixaban), inhibidores directos de la trombina (flovagatran, pegmusirudina, NU172), inhibidores directos del FIXa (RB-006), inhibidores del FVIIIa (TB-402) e inhibidores duales del FXa y la trombina (EP217609, tanogitran). Estos compuestos pueden llegar a complementar a los anticoagulantes parenterales ya establecidos y, en algunos casos, a sustituirlos. En la presente revisión se discute la farmacología de los nuevos anticoagulantes parenterales, los estudios clínicos finalizados o en marcha, y sus posibles ventajas e inconvenientes respecto a los anticoagulantes ya establecidos.

1. Ahrens, I., Lip, G.Y., Peter, K. (2010) New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 104: 49-60.
2. Alban S. (2005) The 'precautionary principle' as a guide for future drug development. *Eur J Clin Invest* 35(Suppl 1): 33-44.
3. Angiox® Resumen de las Características del Producto. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Acceso, 27 Noviembre 2010
4. Ansell, J. (2007) Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 5(Suppl.1): 60-64.
5. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G. (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl): 160S-198S.
6. Antonijon, R.M., Rico, S., Puntos, M., Borrell, M., Fontcuberta, J., Monreal, M., et al. (2009) Pharmacokinetics and safety of a novel ultra low molecular weight heparin (RO-14) in healthy volunteers – a first time in human (FTIH) single ascending dose study. *J Thromb Haemost* 7(Suppl.2): PP-WE-178 [Abstract].
7. Armstrong, J.K., Hempel, G., Koling, S., Chan, L.S., Fisher, T., Meiselman, H.J., et al. (2007) Antibody against polyethylene glycol adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 110: 103-111.
8. Avgerinos, G.C., Turner, B.G., Gorelick, K.J., Papendieck, A., Weydemann, U., Gellissen, G. (2001) Production and clinical development of a Hansenula polymorpha-derived PEGylated hirudin. *Semin Thromb Hemost* 27: 357-372.
9. Bates, S.M., Greer, I.A., Pabinger, I., Sofaer, S., Hirsh, J., American College of Chest Physicians. (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl): 844S-886S.
10. Bellamy, L., Rosencher, N., Eriksson, B. (2009) Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: dabigatran etexilate. *Patient Prefer Adherence* 3: 173-177.
11. Buller, H.R., Destors, J.M., Gallus, A.S., Prins, M.H., Raskob, G.E. (2008) Idaraparin, a biotinylated long-acting anticoagulant, in the treatment of deep venous thrombosis (EQUINOX study): Safety, efficacy, and reversibility by avidin. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 112: 18 (Abstract 32).
12. Chahwala, S. and Chander, C. (2005) Identification and in vitro characterization of TGN 255, a novel synthetic intravenous low molecular weight direct thrombin inhibitor. *J Thromb Haemost* 3(Suppl.1): P2306 [abstract].
13. Chan, M.Y., Cohen, M.G., Dyke, C.K., Myles, S.K., Aberle, L.G., Lin, M., et al. (2008) Phase 1b randomized study of antidote-controlled modulation of factor IXa activity in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 117: 2865-2874.
14. Cohen, A.T., Agnelli, G., Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. (2007) Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 98: 756-764.
15. Cohen, M., Bhatt, D.L., Alexander, J.H., Montalescot, G., Bode, C., Henry, T., et al. (2007) Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: the SEPIA-PCI trial. *Circulation* 115: 2642-2651.
16. Cohen, M.G., Purdy, D.A., Rossi, J.S., Grinfeld, L.R., Myles, S.K., Aberle, L.H., et al. (2010) First clinical application of an actively reversible direct factor IXa inhibitor as an anticoagulation strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 122: 614-622.
17. Combe, S., Allen, G., Kennedy, A. (2005a) Pharmacokinetics of TGN 255, a novel intravenous low molecular weight direct thrombin inhibitor, in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 3(Suppl.1): P1714 [abstract].
18. Combe, S., Chander, C., Kennedy, A. et al. (2005b) Pharmacodynamics of TGN 255, a novel intravenous low molecular weight direct thrombin inhibitor, in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 3(Suppl.1): P1115 [abstract].
19. Combe, S., Kennedy, A., Allen, G. (2006a) Phase 1 interaction study between TGN 255, a direct thrombin inhibitor, and aspirin plus clopidogrel. *Eur Heart J* 27(Suppl.1): 762 [Abstract P4572].
20. Combe, S., D'Souza, R., Mysliwiec, M., Padmanabhan, N., Thomas, M., Villa, G., et al. (2006b) A phase IIa study to evaluate the safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of TGN255 in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21(Suppl.4): SP595 [abstract].
21. Comité de Medicamentos de Uso Humano(CHMP). (2007) Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Acceso, 27 Noviembre 2010.
22. Davie, E.W. and Kulman, J.D. (2006) An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost* 32: 3-15.
23. Dubruc, C., Karimi-Andresi, N., Lunven, C., Zhang, M., Grossmann, M., Potgieter, H. (2009) Pharmacokinetics of a new, ultra-low molecular weight heparin, semuloparin (AVE5026), in healthy subjects. Results from the first phase I studies. 51th ASH Annual Meeting. Poster: 1073. Disponible en: <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper22065.html>. Acceso, 27 Noviembre 2010.
24. Dyke, C.K., Steinhilber, S.R., Kleiman, N.S., Cannon, R.O., Aberle, L.G., Lin, M., et al. (2006) First-in-human experience of an antidote-controlled anticoagulant using RNA aptamer technology: a phase 1a pharmacodynamic evaluation of a drug-antidote pair for the controlled regulation of factor IXa activity. *Circulation* 114: 2490-2497.
25. Eikelboom, J.W. and Weitz J.I. (2010) New anticoagulants. *Circulation* 121: 1523-1532.
26. Eikelboom, J.W., Zelenkofske, S.L., Rusconi, C.P. (2010) Coagulation factor IXa as a target for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 382-387.
27. Esser, N., Fiedler, U., Graesser, R. (2009) Antitumor efficacy of PEG-Hirudin, administered three times weekly, in an orthotopic AsPC-1 pancreas carcinoma model. *Mol Cancer Ther* 8(Meeting Abstract Supplement): C183 [abstract].
28. Esslinger, H.U., Haas, S., Maurer, R., Lassmann, A., Dübbers, K., Müller-Peltzer, H. (1997) Pharmacodynamic and safety results of PEG-Hirudin in healthy subjects. *Thromb Haemost* 77: 911-919.
29. Fisher, W., Agnelli, G., George, D., Kakkor, A., Lassen, M.R., Mismetti, P., et al. (2009/2010a) The ultra-low-molecular-weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE) after hip fracture surgery. *Pathophysiol Haemos Thromb* 37(Suppl.1): P330 [abstract].
30. Fisher, W., Agnelli, G., George, D., Kakkor, A.K., Lassen, M.R., Mismetti, P., et al. (2009/2010b) Extended venous thromboembolism (VTE) prophylaxis after hip fracture surgery with the ultra-low-molecular-weight heparin (ULMWH) semuloparin. *Pathophysiol Haemos Thromb* 37(Suppl.1): OC681 [abstract].
31. Geerts, W.H., Bergqvist, D., Pineo, G.F., Heit, J.A., Samama, C.M., Lassen, M.R., et al. (2008) Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl): 381S-453S.
32. Gill, R. et al. (2009) Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation* 120: 21-27.
33. Goldsack, N.R., Chambers, R.C., Dabbagh, K., Laurent, G.J. (1998) Thrombin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 641-646.
34. Goldstein, B., Nadel, S., Peters, M., Barton, R., Machado, F., Levy, H., et al. (2006) ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 7: 200-211.
35. Gómez-Outes, A., Lecumberri, R., Pozo, C., Rocha, E. (2009) New anticoagulants: focus on venous thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol* 7: 309-329.
36. Graefe-Mody, E.U., Schühly, U., Rathgen, K., Stähle, H., Leitner, J.M., Jilma, B. (2006) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BIBT 986, a novel small molecule dual inhibitor of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 4: 1502-1509.
37. Gueret, P., Krezel, C., van Giersbergen, P.L.M., Fuseau, E., Petitou, M., Neuhart, E. (2009/2010) First human study with EP217609, a new synthetic parenteral neutralizable dual action anticoagulant. *Pathophysiol Haemos Thromb* 37(Suppl.1): P177 [abstract].
38. Guerrini, M., Shriver, Z., Bisio, A., Naggi, A., Casu, B., Sasisekharan, R., et al. (2009) The tainted heparin story: an update. *Thromb Haemost* 102: 907-911.
39. Guertin, K.R. and Choi Y.M. (2007) The discovery of the Factor Xa inhibitor otamixaban: from lead identification to clinical development. *Curr Med Chem* 14: 2471-2481.
40. Harenberg, J., Jörg, I., Vukojevic, Y., Mikus, G., Weiss, C. (2008a) Anticoagulant effects of Idraparinax after termination of therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism: observations from the van Gogh trials. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 555-563.
41. Harenberg, J., Vukojevic, Y., Mikus, G., Joerg, I., Weiss, C. (2008b) Long elimination half-life of idraparinax may explain major bleeding and recurrent events of patients from the van Gogh trials. *J Thromb Haemost* 6: 890-892.
42. Harenberg, J. (2009) Development of idraparinax and idrabiotaparinax for anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 102: 811-815
43. Heit, J.A. (2008) The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 370-372.
44. Herbert, J.M., Héroult, J.P., Bernat, A., van Amsterdam, R.G., Lormeau, J.C., Petitou, M., et al. (1998) Biochemical and pharmacological properties of SANORG 34006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide. *Blood* 91: 4197-4205.
45. Hermans, C. and Claeys, D. (2006) Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments. *Curr Med Res Opin* 22: 471-481.
46. Hinder, M., Paccaly, A., Frick, A., Shukla, U., Simcox, K., Miller, B., et al. (2005) Anticoagulant and anti-platelet effects are maintained following coadministration of otamixaban, a direct factor Xa inhibitor, with tirofiban in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 93: 794-795.
47. Hinder, M., Frick, A., Jordaan, P., Hesse, G., Gebauer, A., Maas, J., et al. (2006a) Direct and rapid inhibition of factor Xa by otamixaban: A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation in patients with coronary artery disease. *Clin Pharmacol Ther* 80: 691-702.
48. Hinder, M., Frick, A., Rosenberg, R., Hesse, G., Ozoux, M.L., Laux, V., et al. (2006b) Anticoagulant and anti-platelet effects are maintained following coadministration of otamixaban, a direct factor Xa inhibitor, and acetylsalicylic acid. *Thromb Haemost* 95: 224-228.
49. Hirsh, J., Bauer, K.A., Donati, M.B., Gould, M., Samama, M.M., Weitz, J.I.; American College of Chest Physicians. (2008) Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl): 141S-159S.
50. Hoppensteadt, D., Jeske, W., Walenga, J.M., Fareed, J. (2008) AVE5026: A new hemisynthetic ultra low molecular weight heparin with enriched anti-Xa activity and enhanced antithrombotic activity for management of cancer associated thrombosis. *J Clin Oncol* 26(Suppl.): 14653 [abstract].
51. Humphries, J., Lattimer, C., Smith, A., McGuinness, C.L., Whitton, C., Gaffney, P.J., et al. (1997) High and constant plasma levels of tissue plasminogen activator and PEG-Hirudin can be achieved by subcutaneous delivery. *Thromb Res* 87:123-129.
52. Hutabarat, R.M., McCauley, T., Makim, A., Lewis, S., Olsen, K., Wagner-Whyte, J., et al. (2007) Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of a novel aptamer direct thrombin inhibitor in cynomolgus monkeys and yorkshire pigs following a single IV bolus administration. *J Thromb Haemost* 5(Suppl.2): P-S-072 [abstract].
53. Jacquemin, M., Benhida, A., Peerlinck, K., Desqueper, B., Vander Elst, L., Lavend'homme, R., et al. (2000) A human antibody directed to the factor VIII C1 domain inhibits factor VIII cofactor activity and binding to von Willebrand factor. *Blood* 95: 156-163.
54. Jacquemin, M., Radcliffe, C.M., Lavend'homme, R., Wormald, M.R., Vanderelst, L., Wallays, G., et al. (2006) Variable region heavy chain glycosylation determines the anticoagulant activity of a factor VIII antibody. *J Thromb Haemost* 4: 1047-1055.
55. Kearon, C., Kahn, S.R., Agnelli, G., Goldhaber, S., Raskob, G.E., Comerota, A.J.; American College of Chest Physicians. (2008) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College

- of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl): 454S-545S.
56. Keefe, A.D., Pai, S., Ellington, A. (2010) Aptamers as therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 9: 537-550.
 57. Kishimoto, T.K., Qi, Y.W., Long, A., Capila, I., Sasisekharan, R., Guerrero, L., et al. (2009) M118 - a rationally engineered low-molecular-weight heparin designed specifically for the treatment of acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 102: 900-906.
 58. Lassen, M.R., Agnelli, G., Fisher, W., George, D., Kakkar, A., Mismetti, P., et al. (2009/2010) The ultra-low-molecular-weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective knee replacement surgery. *Pathophysiol Haemos Thromb* 37(Suppl.1): OC331 [abstract].
 59. Lassen, M.R., Dahl, O.E., Mismetti, P., Destrée, D., Turpie, A.G. (2009) AVE5026, a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement surgery - TREK: a dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 7: 566-572.
 60. Leitner, J.M., Jilma, B., Mayr, F.B., Cardona, F., Spiel, A.O., Firas, C., et al. (2007) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual FII/FX inhibitor BIBT 986 in endotoxin-induced coagulation. *Clin Pharmacol Ther* 81: 858-866.
 61. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1791-800.
 62. Lincoff AM. (2000) First clinical investigation of a tissue-factor inhibitor administered during percutaneous coronary revascularization: a randomized, double-blind, dose-escalation trial assessing safety and efficacy of FFR-FVIIa in percutaneous transluminal coronary angioplasty (ASIS) trial. *J Am Coll Cardiol* 36: 312 [abstract].
 63. Ma, Q. and Fareed, J. (2004) Idraparinux sodium. *Sanofi-Aventis. JDrugs* 7: 1028-1034.
 64. Mackman, N. (2008) Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 451: 914-918.
 65. MacLeod, R., Crosby, J., Zhao, C., Gao, D., May, C., Zhang, H., et al. (2009) Pharmacological characterization and structure activity relationship of FXI antisense oligonucleotides in cynomolgus monkeys. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 114: Abstract 2101.
 66. Mann, K.G. (2005) The challenge of regulating anticoagulant drugs: focus on warfarin. *Am Heart J* 149(1 Suppl): S36-S42.
 67. Mann, J., Kuranoff, S.J., Navarro, I., Russo, J. (2006) PEG-Musirudin (SPP200) effectively decreases vascular graft occlusions in patients on chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 17: F-P0769 [abstract].
 68. Mayer, S.A., Brun, N.C., Begtrup, K., Broderick, J., Davis, S., Diringer, M.N., et al. (2008) Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 358: 2127-2137.
 69. Melloni, C., Fier, I., Roach, J., Kosinski, A.S., Broderick, S., Sigmon, K., et al. (2009) Design and rationale of the Evaluation of M118 IN pErCutaNeous Coronary intErvention (EMINENCE) trial. *Am Heart J* 158: 726-733.
 70. Michota, F. and Merli, G. (2005) Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required?. *Cleve Clin J Med* 72(Suppl1): S37-S42.
 71. Mouret, P., Agnelli, G., Fisher, W., George, D., Kakkar, A., Lassen, M.R., et al. (2009/2010) The ultra-low-molecular-weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective hip replacement surgery. *Pathophysiol Haemos Thromb* 37(Suppl.1): OC316 [abstract].
 72. Murphy, G.S. y Marymont, J.H. (2007) Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21: 113-126.
 73. Nelson, D.A., Nelson, K.T., Miller, M.W., Dupe, R., Chahwala, S.B., Kennedy, A., et al. (2008) Pharmacodynamic and efficacy profile of TGN 255, a novel direct thrombin inhibitor, in canine cardiopulmonary bypass and simulated mitral valve repair. *J Extra Corpor Technol* 40: 116-122.
 74. Nybo, M. y Madsen, J.S. (2008) Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 103: 192-196.
 75. Organización Mundial de la Salud. (2009) WHO drug information 23: 74. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>. Acceso, 27 Noviembre 2010.
 76. Paccaly, A., Ozoux, M.L., Chu, V., Simcox, K., Marks, V., Freyburger, G., et al. (2005) Pharmacodynamic markers in the early clinical assessment of otamixaban, a direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 94: 1156-1163.
 77. Paty, I., Trelu, M., Destors, J.M., Cortez, P., Boëlle, E., Sanderink, G. (2010) Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. *J Thromb Haemost* 8: 722-729.
 78. PERSIST investigators. (2004) A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2: 47-53.
 79. Petitou, M., Nancy-Portebois, V., Dubreucq, G., Motte, V., Meuleman, D., de Kort, M., et al. (2009) From heparin to EP217609: the long way to a new pentasaccharide-based neutralisable anticoagulant with an unprecedented pharmacological profile. *Thromb Haemost* 102: 804-810.
 80. Pöschel, K.A., Bucha, E., Esslinger, H.U., Nörtersheuser, P., Jansa, U., Schindler, S., et al. (2000) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of polyethylene glycol-hirudin in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 58: 2478-2484.
 81. Pöschel, K.A., Bucha, E., Esslinger, H.U., Ulbricht, K., Nörtersheuser, P., Stein, G., et al. (2004) Anticoagulant efficacy of PEG-Hirudin in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 65: 666-674.
 82. Pradaxa® Resumen de las Características del Producto. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Acceso, 27 Noviembre 2010.
 83. Rao, S.V., Melloni, C., Myles-Dimauro, S., Broderick, S., Kosinski, A.S., Kleiman, N.S., et al. (2010) Evaluation of a new heparin agent in percutaneous coronary intervention: results of the phase 2 evaluation of M118 IN pErCutaNeous Coronary intErvention (EMINENCE) Trial. *Circulation* 121: 1713-1721.
 84. Revasco® Resumen de las Características del Producto. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Acceso, 27 Noviembre, 2010.
 85. Rusconi, C.P., Scardino, E., Layzer, J., Pitoc, G.A., Ortel, T.L., Monroe, D., et al. (2002) RNA aptamers as reversible antagonists of coagulation factor IXa. *Nature* 419: 90-94.
 86. Sabatine, M.S., Antman, E.M., Widimsky, P., Ebrahim, I.O., Kiss, R.G., Saaman, A., et al. (2009) Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 374: 787-795.
 87. Sasisekharan, R. y Shriver, Z. (2009) From crisis to opportunity: a perspective on the heparin crisis. *Thromb Haemost* 102: 854-858.
 88. Savi, P., Herault, J.P., Duchaussoy, P., Millet, L., Schaeffer, P., Petitou, M., et al. (2008) Reversible biotinylated oligosaccharides. A new approach for a better management of anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 6: 1697-1706.
 89. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A.K., Mismetti, P., Schellong, S., Eriksson, H., et al. (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361: 2342-2352.
 90. Suranyi, M. y Chow, J.S. (2010) Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 15: 386-392.
 91. Tanaka, K.A., Szlam, F., Rusconi, C.P., Levy, J.H. (2009) In-vitro evaluation of anti-factor IXa aptamer on thrombin generation, clotting time, and viscoelasticometry. *Thromb Haemost* 101: 827-833.
 92. Teoh, K.H., Young, E., Blackall, M.H., Roberts, R.S., Hirsh, J. (2004) Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 128: 211-219.
 93. The Amadeus investigators. (2008) Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 371: 315-321.
 94. Trelu, M., Perez, Y., Ortiz, J., Cheng, S., Paty, I. (2007) Bioequipotency of idraparinux and biotinylated idraparinux after single dose in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 5(Suppl.2): P-T-678 [abstract].
 95. Turpie, A.G.G., Agnelli, G., Fisher, W., George, D., Kakkar, A., Lassen, M.R., et al. (2009/2010) Benefit-to-risk profile of the ultra-low-molecular weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE): a meta-analysis of 3 major orthopaedic surgery studies. *Pathophysiol Haemos Thromb* 37(Suppl.1): OC332 [abstract].
 96. van de Werf, F., Bax, J., Betriu, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Creia, F., Falk, V., et al. (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29: 2909-2945.
 97. van Gogh Investigators, Buller, H.R., Cohen, A.T., Davidson, B., Decousus, H., Gallus, A.S., et al. (2007a) Idraparinux vs. standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 357: 1094-1104.
 98. van Gogh Investigators, Buller, H.R., Cohen, A.T., Davidson, B., Decousus, H., Gallus, A.S., et al. (2007b) Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N Engl J Med* 357: 1105-1112.
 99. Vavra, K.A., Lutz MF, Smythe MA. (2010) Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother* 44: 718-726.
 100. Verhamme, P., Verhaeghe, R., Ageno, W., De Deene, A., Glazer, S., Prins, M., et al. (2009/2010) Single intravenous administration of TB-402 for the prophylaxis of VTE after total knee replacement surgery. *Pathophysiol Haemos Thromb* 37(Suppl.1): P509 [abstract].
 101. Verhamme, P., Pakola, S., Jensen, T.J., Berggren, K., Sonesson, E., Saint-Remy, J.M., et al. (2010) Tolerability and pharmacokinetics of TB-402 in healthy male volunteers. *Clin Ther* 32: 1205-1220.
 102. Vignoli, A., Marchetti, M., Cantalino, E., Russo, L., Balducci, D., Falanga, A. (2007) Low-molecular weight heparin (LMWH) bemparin and ultra-low-MWH RO-14 inhibit lung, breast and leukemia cancer cell-induced endothelial angiogenesis; *Thromb Res* 120(Suppl.2): PO-13 [abstract].
 103. Viskov, C., Just, M., Laux, V., Mourier, P., Lorenz, M. (2009) Description of the chemical and pharmacological characteristics of a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin, AVE5026. *J Thromb Haemost* 7: 1143-1151.
 104. Wagner-Whyte, J., Khuri, S.F., Preiss, J.R., Kurz, J.C., Olson, K., Hatala, P., et al. (2007) Discovery of a potent, direct thrombin inhibiting aptamer. *J Thromb Haemost* 5(Suppl.2): P-S-067 [abstract].
 105. Wang, Y., Mealy, N., Serradell, N., Bolos, J., Rosa, E. (2007) Flovagatran sodium. *Drugs Fut* 32: 310.
 106. Warkentin, T.E., Greinacher, A., Koster, A., Lincoff, A.M.; American College of Chest Physicians. (2008) Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl): 340S-380S.
 107. Waters, E.K., Richardson, J., Schaub, R.G., Kurz, J.C. et al. (2009) Effect of NU172 and bivalirudin on ecarin clotting time in human plasma and whole blood. *J Thromb Haemost* 7(Suppl.2): PP-WE-168 [abstract].
 108. Xarelto® Resumen de las Características del Producto. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Acceso, 27 Noviembre 2010.
 109. Yin, E.T. y Wessler, S. (1970) Heparin-accelerated inhibition of activated factor X by its natural inhibitor. *Biochem Biophys Acta* 201: 387-390.
 110. Zhang, Z., Weiwer, M., Li, B., Kemp, M.M., Daman, T.H., Linhardt, R.J. (2008) Oversulfated chondroitin sulfate: impact of a heparin impurity, associated with adverse clinical events, on low-molecular-weight heparin preparation. *J Med Chem* 51: 5498-5501.

Nuevas dianas terapéuticas: aterosclerosis y HDL (ii)

La HDL es una lipoproteína que regula el transporte inverso de colesterol, desde los vasos sanguíneos hasta el hígado, donde es reutilizado o excretado. Desde hace años, su papel antiaterogénico ha sido demostrado de forma clara. Los nuevos conocimientos en su fisiología han permitido el desarrollo de potentes y prometedores medicamentos para aumentarla y posibilitar la regresión de la aterosclerosis. Destacan en este grupo los análogos de la apo-AI Milano y los inhibidores de la CETP, como el dalcetrapib y anacetrapib, que parecen ser más seguros que el retirado torcetrapib

S. Redondo^{1,2} y T. Tejerina¹

Desde su implicación en el transporte inverso de colesterol y su papel protector frente a la aterosclerosis, primera causa global de muerte e incapacidad, la fisiología (Nuevas Dianas Terapéuticas: Aterosclerosis y HDL I, AFT vol 8 (4), 244-252) y farmacología de las HDL ha sido objeto de un creciente interés. Sin embargo, al contrario de lo logrado hasta ahora con el LDL y las estatinas, su modulación farmacológica no ha sido hasta ahora muy exitosa. La creciente acumulación de conocimiento sobre las HDL y su papel fisiológico ha permitido desarrollar potentes y prometedores fármacos que están en fase de desarrollo clínico, y parecen tener un efecto beneficioso no sólo en la elevación de la HDL, sino también en la propia regresión de las lesiones ateroscleróticas. Dentro de estos fármacos, destacan los análogos de la apo-AI Milano, y los inhibidores de la proteína transferidora de los ésteres de colesterol o CETP, como el anacetrapib y dalcetrapib.

poproteína, la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), cataliza la esterificación del colesterol empleando como principal activador la apo-AI (5). El transporte inverso de colesterol no es sin embargo un proceso unidireccional. En el proceso, pueden transferirse ésteres de colesterol a las lipoproteínas con apo-B (quilomicrones, VLDL y LDL), proceso mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). La CETP, por lo tanto, media la capacidad de transferencia de ésteres de colesterol desde la lipoproteínas aterogénicas (HDL) hacia las antiaterogénicas (LDL). Un esquema de la regulación de las HDL se muestra en la *Figura 1*.

2. PROPIEDADES DE LAS HDL.

2.1. Propiedades antiateroscleróticas de las HDL

Las HDL median el transporte inverso de colesterol, por lo que tiene un papel capital en la eliminación del colesterol de las lesiones ateroscleróticas. Más aun, existen fuertes evidencias experimentales y clínicas que demuestran que las lesiones ateroscleróticas no son irreversibles, sino que la carga de placas de ateroma puede disminuir cuando se eleva la función de las HDL. Un ejemplo claro del efecto antiaterosclerótico de las HDL es la creación del modelo del ratón con apo-E silenciado como modelo animal de la aterosclerosis precoz, ya que la apo-E es un constituyente importante del HDL (6).

1. RESUMEN DE LA FISIOLOGÍA DE LAS HDL

Realizan el transporte inverso de colesterol de las placas de ateromas al hígado (1). Se forman a partir de la apo-AI a la cual se incorporan fosfolípidos por la acción de la PLTP (proteína transferidora) (2). Tras recoger el colesterol de los tejidos periféricos, las HDL se dirigen al hígado donde este se eliminará o se reutilizará. La salida de las apo-AI es mediada por el receptor CLA-1/SR-BI (3), y facilitada por transportadores ABCA1 o ABCG1 (4). En el proceso de maduración de la apoli-

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
Teresa Tejerina

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

La HDL es una lipoproteína que regula el transporte inverso de colesterol, desde los vasos sanguíneos hasta el hígado, donde es reutilizado o excretado.

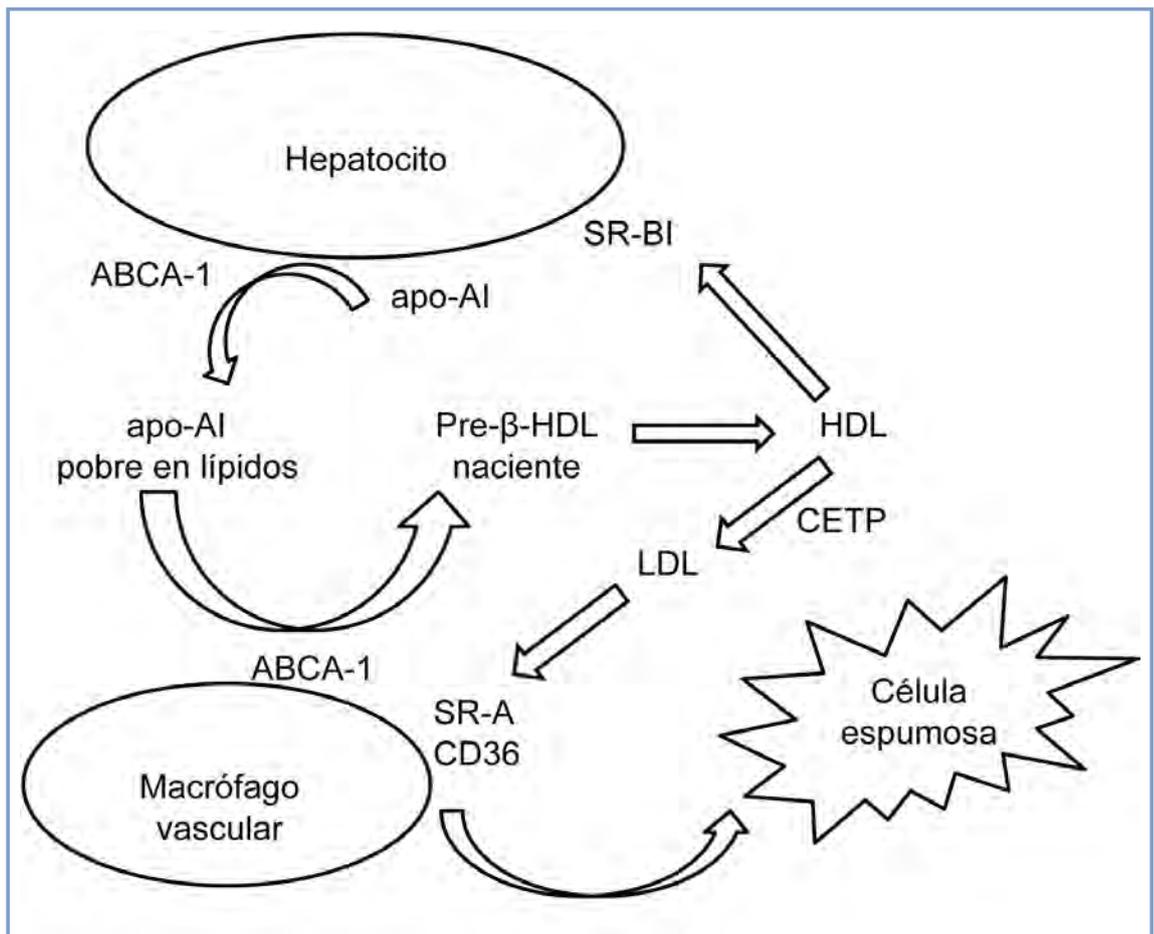


Figura 1. Esquema de la regulación del colesterol en el humano. Se muestra el tránsito de las HDL con su apo-AI desde su nacimiento desde el hepatocito y su transporte por la proteína ABCA-1, hasta su maduración tras realizar su función de transporte inverso y volver al hígado cargada de colesterol recogido en los tejidos merced al receptor SR-BI. En su camino puede, sin embargo, ceder lípidos a la lipoproteína aterogénica LDL mediante la CETP. Las LDL se pueden unir a los macrófagos mediante los receptores barredores SR-A/CD36 y convertirlos en células espumosas, con lo que se crea y crece la lesión ateroesclerótica. Esta conversión, sin embargo, parece ser reversible, con lo que las placas de ateroma pueden experimentar una regresión si se potencia el transporte inverso de colesterol.

El transporte inverso de colesterol se produce in vivo de las placas de ateroma al hígado. Se ha descrito que existe una relación inversa entre la expresión de CD36, receptor barredor mediador de la captación patológica de LDL oxidado, y los niveles de HDL en pacientes ateroscleróticos (7).

2.2. Propiedades antiinflamatorias de las HDL

Existen evidencias in vitro e in vivo. In vitro, destaca el efecto inhibitorio de la incubación de HDL en la expresión de moléculas proinflamatorias (8). En el endotelio, la HDL disminuye la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 (9), así como la E-selectina (10).

En modelos animales, se ha demostrado asimismo que la elevación de las HDL se asocia con una disminución de la concentración

de moléculas proinflamatorias (11). Más aún, este efecto se ha comprobado también en pacientes (12).

2.3. Propiedades antioxidantes de las HDL

Las HDL son capaces de inhibir la oxidación de las LDL y además son las principales lipoproteínas transportadoras de lipoperóxidos en plasma lo que tiene importancia en la eliminación de estos compuestos oxidados (13).

Además de la capacidad antiinflamatoria que supone el efecto antioxidante de las HDL mediante la inhibición del efecto inflamatorio de las LDL, se ha demostrado que las HDL tienen carácter antiinflamatorio intrínseco disminuyendo la activación de moléculas oxidativas implicadas en el proceso de la arteriosclerosis (14). Son también importantes en la inhibición de los efectos proinflamatorios de los ésteres

Los nuevos conocimientos en su fisiología han permitido el desarrollo de potentes y prometedores medicamentos para aumentarla y posibilitar la regresión de la aterosclerosis.

Objetivo: Aumentar HDL

- Inhibidores de La proteína transportadora del esteres de colesterol (CETP)
 - Torcetrapib
 - Dalcetrapid
 - Anacetrapid
- Aumentar HDL
 - ApoA1-(sintética)
 - Complejo recombinante ApoA1-Milano/Fosfolípidos (ETC-216)

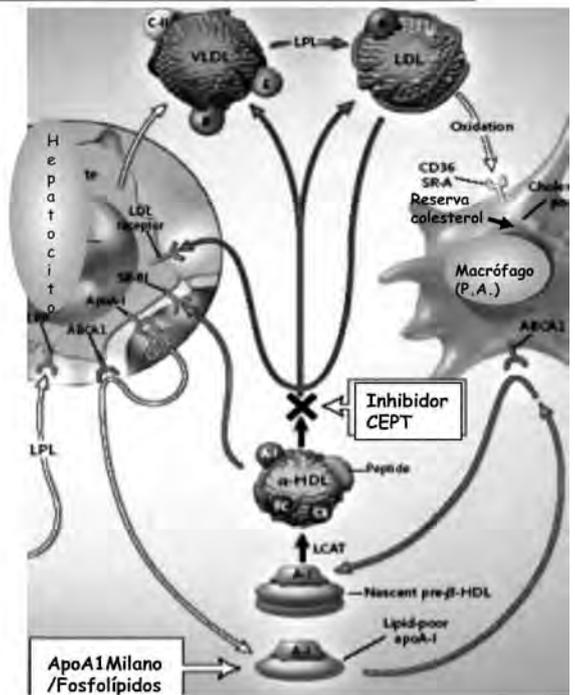


Figura 2. Esquema: la apo-AI se sintetiza en el hígado y después interactúa con una proteína transmembrana (transportadora, dependiente de ATC, ABCA1) y se secreta al plasma como apo-AI pobre en lípidos, en el transporte reverso se colesterol apo-AI interactúa con ABCA1 de la pared arterial y macrófagos y capta el exceso de colesterol formando formando la naciente pre-Beta-HDL (cargada de lípidos) que se convierte en la alfa-HDL madura mediante la Lecitina-colesterol-acetiltransferasa ((LCAT). En este estado la HDL tiene dos posibilidades 1) convertirse en LDL/VLDL por medio de proteína transportadora de esteres de colesterol y volver al macrófago o 2) Ir al hígado y mediante los receptores basuras (Scavenger) pasar a excretarse por heces.

de colesterol sobre células de músculo liso vascular en cultivo. Además, inhiben la oxidación de la NO sintasa endotelial en células endoteliales, lo que permite la generación de NO y disminuye el daño oxidativo (15). La HDL también estimula en células endoteliales la expresión de la molécula vasodilatadora prostaciclina (16).

2.4. Propiedades antitrombóticas de las HDL

En las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis (como los síndromes coronarios agudos), juega un importante papel el mal control de la hemostasia. El factor tisular es el iniciador de la vía extrínseca de la coagulación y de la trombosis de la placa de aterosclerosis. La HDL es capaz de inhibir la expresión de factor tisular, al tiempo que estimula la activación de las proteínas inflamatorias C y S (17). La HDL tiene un papel destacado en la inhibición de la activación plaquetaria (18).

3. ESTRATEGIAS EMERGENTES DE ELEVA-CIÓN DE HDL: APO-AI MILANO E INHIBICIÓN CETP

3.1. Genética de las HDL: la apo-AI Milano

Es una variante natural con una sustitución de cisteína por arginina en posición 173, lo que confiere a sus portadores una menor tasa de enfermedad vascular pese a contar con menores niveles de colesterol HDL (19). Este efecto protector parece estar mediado por una facilidad de formar puentes disulfuro entre dos apo-AI Milano (20). De este modo, parece que la apo-AI Milano favorece la salida de colesterol mediado por SR-BI de los tejidos ateroscleróticos hacia las HDL, así como la salida mediada por ABCA que es considerado como el paso limitante en el transporte inverso de colesterol (21).

3.2. CETP y cesión del colesterol al hígado

La CETP es sintetizada principalmente en el hígado, bazo, tejido adiposo y en los macrófa-

Tabla1: Evidencia clínica del uso de la apo-AI Milano.

Estudio	Pacientes	Forma de administración	Resultado
Nicholls et al., (25)	47 post-síndrome coronario agudo (aleatorizado)	Intravenosa	Disminución de 4.6% lámina elástica externa medida por ultrasonido
Nissen et al., (26)	123 post-síndrome coronario agudo (aleatorizado)	Intravenosa	Disminución de 4.2% del volumen de las placas de ateroma medido por ultrasonido

Al combinarse con un fosfolípido, la apo-AI Milano recombinante (ETC-216) puede administrarse en infusión endovenosa, consiguiéndose una reducción considerable del volumen de la placa de ateroma lo que supone así mismo una menor morbimortalidad

gos y viaja en el plasma unida a las HDL siendo su acción neta, la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL a los quilomicrones, VLDL y LDL; Además también media en el plasma humano el intercambio de triglicéridos de VLDL por ésteres de colesterol de LDL. Su función neta es por lo tanto aterogénica, ya que promueve la cesión de ésteres de colesterol LDL del hígado a la sangre (22) (Figura 2).

Sujetos con deficiencia genética de CETP presentan elevados niveles de colesterol HDL y apo-AI, acumulando HDL de gran tamaño ricas en colesterol esterificado (23). Por ello, esta proteína ha suscitado un gran interés como diana farmacológica para prevenir la enfermedad coronaria.

4. NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA ELEVAR EL HDL

4.1. Miméticos de la apolipoproteína A-I

Al combinarse con un fosfolípido, la apo-AI Milano recombinante (ETC-216) puede administrarse en infusión endovenosa. En estudios con conejos se observó que reducía las placas de ateroma y los macrófagos en un 6% (24), así como que aumentaba las HDL en forma concentración dependiente Figura 3. Existen indicios del beneficio de la infusión de ETC-216, en humanos, demostrándose en diversos ensayos clínicos que tras cinco semanas de tratamiento se consigue un aumento significativo de HDL y una reducción considerable del volumen de la placa de ateroma lo que supone así mismo una menor morbimortalidad (25).

Se han demostrado efectos en la reducción de la placa de ateroma con la infusión intravenosa de combinados de fosfolípidos con apo-AI o de la variante genética de apo-AI Milano (26), Figura 4. Se ha observado que en dichos análogos, la presencia de cuatro residuos de fenilalanina en la molécula la hace gastroresistente lo que permite su administración oral (27). Un cuadro resumen de la evidencia clínica con los análogos de la apo-AI Milano se muestra en la Tabla 1.

4.2. Inhibición de las CETP

Se han sintetizado inhibidores de CETP que han demostrado un efecto significativo en el incremento de las HDL (algo que no realizan las estatinas) y en la disminución de las LDL (Figura 5). El torcetrapib demostró un efecto importante en el aumento de las HDL en modelos animales y en estudios clínicos. Dentro de los realizados en fase III, el ensayo ILLUSTRATE, con 910 pacientes, aleatorizado, doble ciego y comparando torcetrapib y atorvastatina frente a atorvastatina sola, demostró que en el cuartil de pacientes en los que se consiguió un mayor incremento de HDL, se

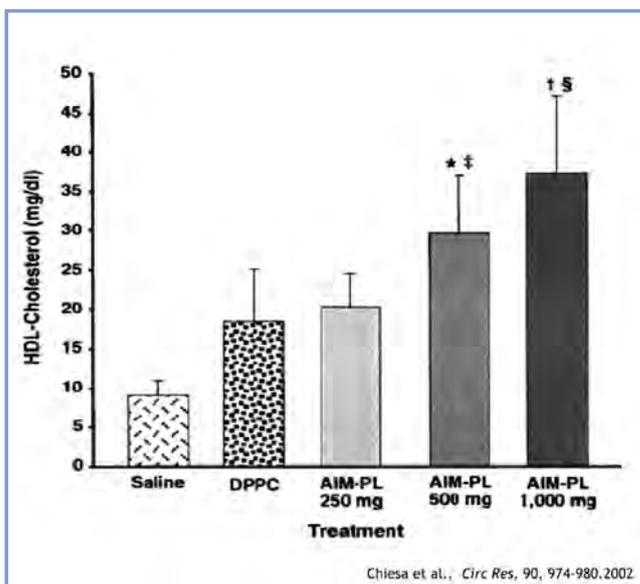
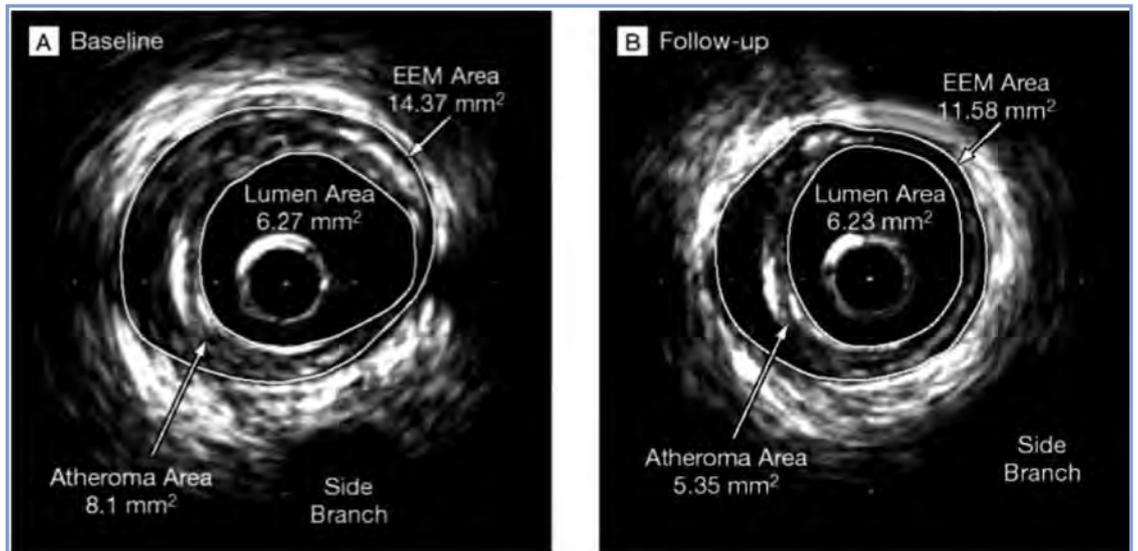


Figura 3. Regresión de una placa de Ateroma en un paciente tratado con 45mg/Kg de ETC-216 (Referencia 26).

Se han sintetizado inhibidores de CETP que han demostrado un efecto significativo en el incremento de las HDL y una disminución de la placa de ateroma, sin alterar la presión arterial: **Dalcetrapib y anacetrapib**



The atheroma area decreased from 8.1 to 5.35 mm² with virtually no change in the lumen area. EEM indicate external elastic membrane.

Figura 4. La infusión de apo-AI-Milano aumento el HDL colesterol medido a las 72 horas de infusión (Referencia 26).

observó una regresión de la aterosclerosis medida por ultrasonografía. Sin embargo, no se observó beneficio en la cohorte entera, donde sí existió una mayor tasa de presión arterial (28). Este efecto adverso se corroboró en el ensayo ILLUMINATE, con 15067 pacientes, aleatorizado, doble ciego y con la misma comparación (29). En este, con mayor tamaño muestral, se objetivó una mayor tasa de mortalidad cardiovascular y global en el grupo del torcetrapib, en relación con una aumento

del sodio, disminución del potasio y aumento de la presión arterial, a pesar de un muy eficaz aumento de las HDL, con lo que se interrumpió el estudio. Esto motivó, la retirada del fármaco del mercado en la Unión Europea y en Estados Unidos por parte de la EMA y de la FDA, respectivamente. El mecanismo del efecto adverso del torcetrapib en la regulación de los iones y la presión arterial parece deberse a su potenciación en la secreción de mineralocorticoides (30). Este efecto parece sin embargo no estar mediado por la inhibición de la CETP y, por lo tanto, no ser dependiente de clase. Por lo tanto se está evaluando el papel clínico de los inhibidores de la CETP dalcetrapib (31) y anacetrapib (32), en los que parecen existir efectos beneficiosos, evitando los efectos adversos del torcetrapib, Están en marcha grandes estudios en fase III con estos prometedores fármacos.

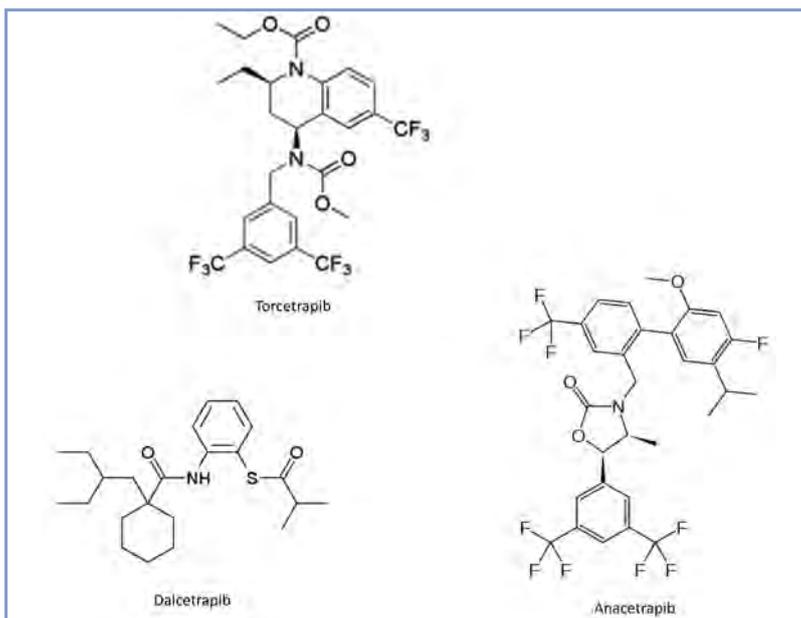


Figura 5. Fórmula química de la molécula del torcetrapib, dalcetrapib y anacetrapib.

El dalcetrapib (Figura 5) ofrece la ventaja de una elevada potencia farmacológica, con una IC₅₀ de inhibición de la actividad de CETP de 0.4-10 μM, comparada con la de 19-79 μM del torcetrapib, interaccionando con la cisteína 13 de la CETP de forma muy selectiva respecto a otras enzimas con residuos sulfhidrilo (33). Tras la demostración en animales de laboratorio de su poder de elevación de HDL, sin elevación de la presión arterial (34), se realizaron ensayos clínicos de fase II en los que tampoco se observó efecto hipertensor (35). Esta conclusión se corroboró en un estudio más amplio de fase III en el que se demostraba que el dalcetrapib aumentaba las HDL sin variar la presión arterial (31), Figuras 6 y 7. Están abiertos otros

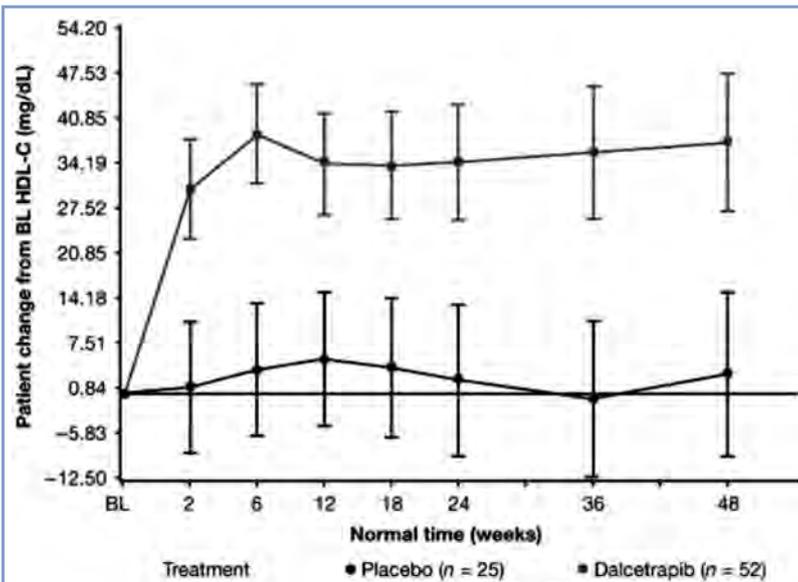


Figura 6. El dalcetrapib eleva eficazmente el colesterol HDL en pacientes (Referencia 31).

en respuesta a ligandos fisiológicos como el hidroxicolessterol, se une a RXR formando un heterodímero que controla las secuencias promotoras de los genes de las proteínas diana para el mantenimiento de la homeostasis intracelular de colesterol. La falta de ligandos para activar LXR supone un acumulo de colesterol en las células promoviendo la aterosclerosis precoz (39).

El empleo de agonistas LXR es capaz de aumentar el transporte reverso de colesterol desde los macrófagos y aumentar por tanto la excreción biliar del mismo aumentando (40). Del mismo modo, se ha demostrado recientemente que la estimulación de LXR por ligandos sintéticos es capaz de atenuar y prevenir las lesiones ateroscleróticas en ratones (41), pero el beneficio de estas moléculas se ve atenuado por el aumento de la expresión hepática de genes lipogénicos, que tienden a elevar los triglicéridos y promueven por tanto la hipertriglicemia y esteatosis hepática (42). Por ello se están buscando nuevos ligandos de LXR sin estos efectos.

4.4. Inactivadores de scavenger receptor b-1 (SR-BI)

SR-BI es un receptor que media la captación hepática de ésteres de colesterol vehiculados por HDL, VLDL y LDL no modificadas. Se ha demostrado que ratones sin SR-BI presentan una elevación del colesterol LDL así como una mayor tasa de aterosclerosis, disfunción car-

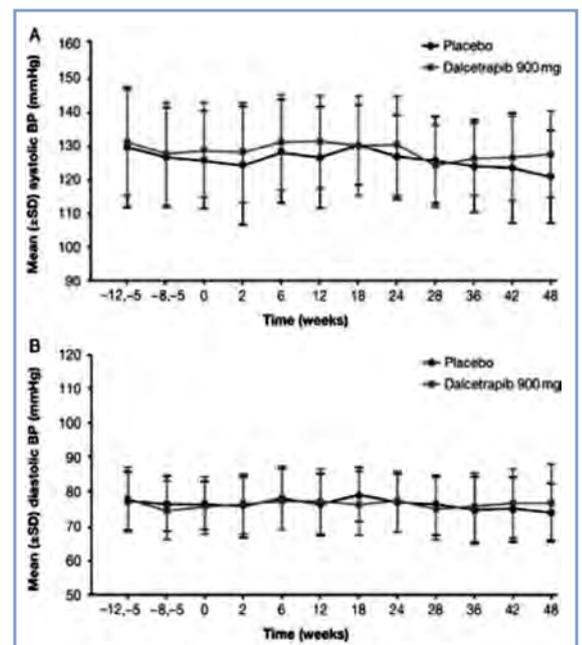


Figura 7. Efectos del dalcetrapib (10-300mg) sobre la presión arterial n (Referencia 31).

grandes ensayos en fase III: el dal-VESSEL, sobre el efecto del dalcetrapib en la reducción de las placas ateroscleróticas medidas por PET/TAC y RM, y el dal-OUTCOMES, que sobre más de 15600 pacientes de alto riesgo cardiovascular evaluará el efecto de este fármaco sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular (33).

El anacetrapib, a la dosis máxima tolerada de 300 mg, puede por sí mismo elevar el HDL y disminuir el LDL, si bien la capacidad de reducción de LDL es mucho mayor cuando se combina con estatinas, llegando a una reducción del 70%.

El anacetrapib (Figura 5) es otro inhibidor de CETP, con una IC50 de 15-57 μ M (33). Su tolerabilidad y eficacia, así como su ausencia de efecto hipertensor, se ha demostrado en ensayos fase I (36). Un estudio más amplio, con 589 pacientes, demostró que la co-administración de anacetrapib con atorvastatina de 20 mg incrementó de forma significativa las HDL (37). El anacetrapib, a la dosis máxima tolerada de 300 mg, puede por sí mismo elevar el HDL y disminuir el LDL, si bien la capacidad de reducción de LDL es mucho mayor cuando se combina con estatinas, llegando a una reducción del 70%, Figura 8., todo ello sin elevar la presión arterial (37), Figura 9. Esta estrategia de sinergismo ha inspirado al estudio DEFINE, que persigue incluir a 1623 pacientes a los que un mínimo de 18 meses con estatinas hayan logrado mantener con LDL < 100 mg/dl pero con HDL < 60 mg/dl (33).

4.3. Agonistas de los receptores Liver X: (LXR)

El gen ABCA1 que codifica la proteína que permite la salida del colesterol de las células (macrófagos) a la apo-AI de las HDL está regulado por LXR, factor de transcripción nuclear (38). El LXR,

Todos estos fármacos potenciadores de la HDL parecen tener un importante papel en la misma regresión de las lesiones ateroscleróticas.

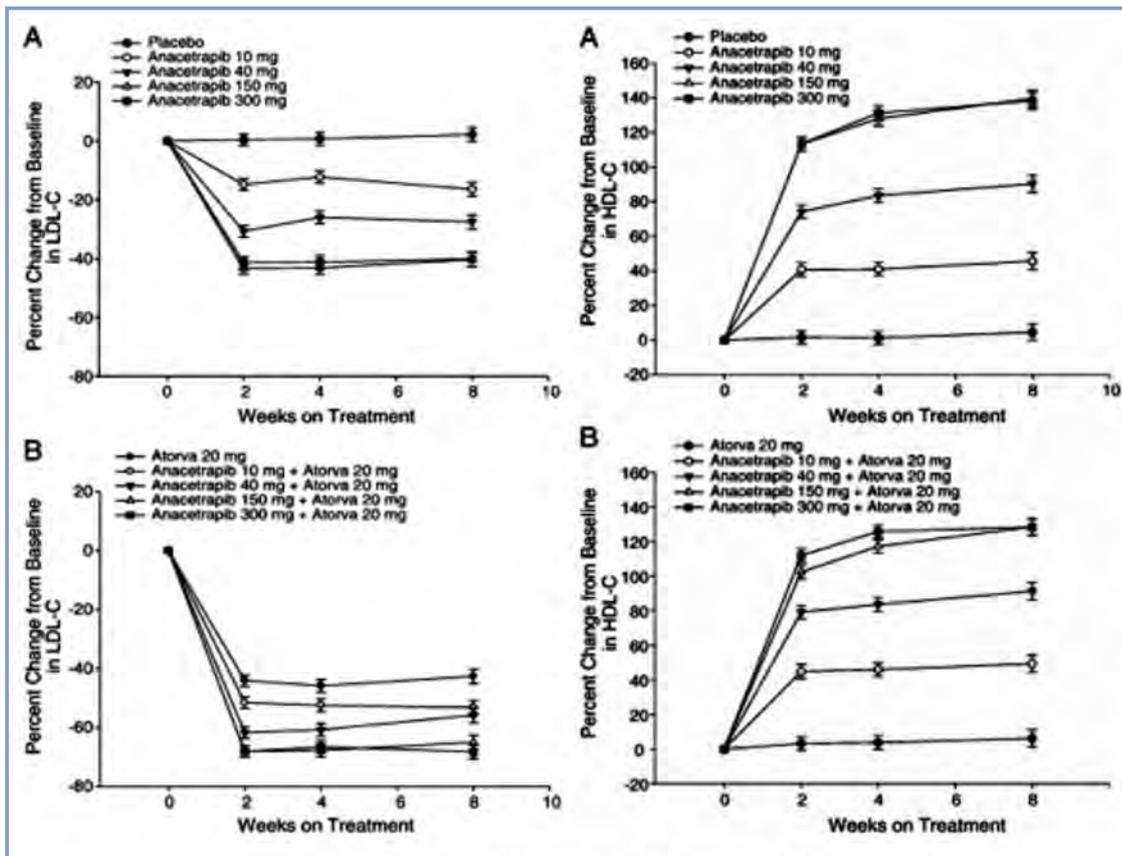


Figura 8. Efectos del anacetrapib (10-300mg) sobre el colesterol LDL y (panel A) y HDL (panel C), y anacetrapid (10-300mg) mas atorvastatina (20mg) sobre LDL (panel B) y HDL (D). Referencia 37.

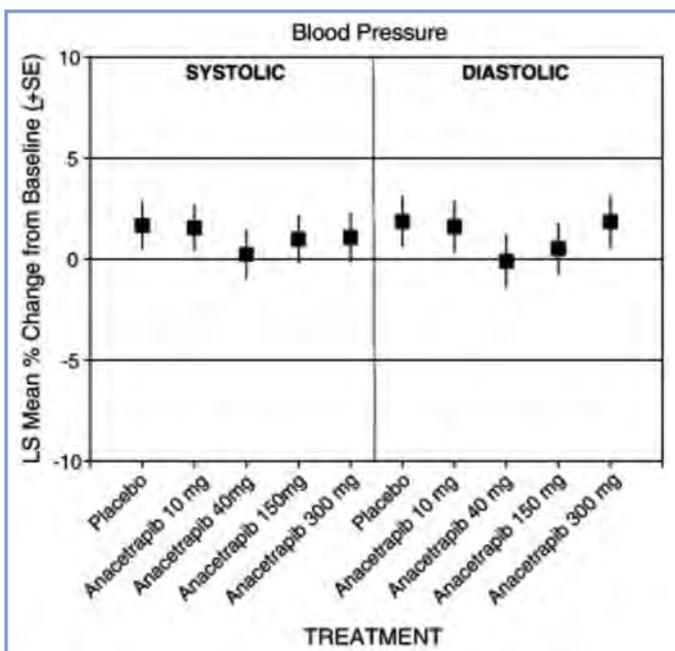


Figura 9. Efectos del anacetrapib (10-300mg) sobre la presión arterial (Referencia 37).

díaca severa y mortalidad (43). Sin embargo, se ha comunicado recientemente que la inhibición de SR-BI a través del inhibidor de la cinasa p38, (ITX5061) causa un incremento de las HDL así como de la apo-AI en humanos, pero se trata de un proceso reversible al retirarse el tratamiento (44).

RESUMEN

La lipoproteína HDL tiene un muy demostrado papel antiaterogénico merced a sus efectos en el transporte inverso de colesterol de las placas de ateroma hacia el hígado. Sin embargo, hasta fechas muy recientes no hemos dispuesto de fármacos capaces de modular estos procesos de forma potente y segura. Investigaciones realizadas en los últimos años han posibilitado el desarrollo de nuevos medicamentos inspirados en las mutaciones encontradas en la naturaleza. Destacando los análogos de la apo-AI Milano, y los inhibidores de la CETP. Dentro de estos últimos se cuentan el torcetrapib (retirado por su efecto mineralocorticoide), y el dalcetrapib y anacetrapib (que parecen ser más seguros). Todos estos fármacos potenciadores de la HDL parecen tener un importante papel en la misma regresión de las lesiones ateroscleróticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kapur NK, Ashen D, Blumenthal RS. High density lipoprotein cholesterol: an evolving target of therapy in the management of cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:39-57.
2. Bailey D, Ruel I, Hafiane A, Cochrane H, Iatan I, Jauhainen M, et al. Analysis of lipid transfer activity between model nascent HDL particles and plasma lipoproteins: implications for current concepts of nascent HDL maturation and genesis. *J Lipid Res* 2010;51:785-797.
3. Rodríguez-Esparragón F, Rodríguez-Pérez JC, Hernández-Trujillo Y, Macías-Reyes A, Medina A, Caballero A, et al. Allelic variants of the human scavenger receptor class B type 1 and paraoxonase 1 on coronary heart disease: genotype-phenotype correlations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:854-860.
4. Cuchel M, Lund-Katz S, de la Llera-Moya M, Millar JS, Chang D, Fuki I, et al. Pathways by which reconstituted high-density lipoprotein mobilizes free cholesterol from whole body and from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:526-532.
5. Krimbou L, Hajj Hassan H, Blain S, Rashid S, Denis M, Marcil M, et al. Biogenesis and speciation of nascent apoA-I-containing particles in various cell lines. *J Lipid Res* 2005;46:1668-1677.
6. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:243-251.
7. Collot-Teixeira S, Barbatis C, Bultelle F, Koutouzis M, Pasterkamp G, Fraser P, et al. J CD36 is significantly correlated with adipophilin in human carotid lesions and inversely correlated with plasma ApoA1. *Biomed Biotechnol* 2008;2008:813236.
8. Okura H, Yamashita S, Ohama T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Hamada Y, et al. HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:568-577.
9. Barter PJ, Baker PW, Rye KA. Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:285-288.
10. Nofer JR, Geigenmüller S, Göpfert C, Assmann G, Buddecke E, Schmidt A. High density lipoprotein-associated lysosphingolipids reduce E-selectin expression in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:98-103.
11. Puranik R, Bao S, Nobecourt E, Nicholls SJ, Dusting GJ, Barter PJ, et al. Low dose apolipoprotein A-I rescues carotid arteries from inflammation in vivo. *Atherosclerosis* 2008;196:240-247.
12. Yamagishi S, Adachi H, Matsui T, Nakamura K, Enomoto M, Fukami A, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an independent correlate of circulating tumor necrosis factor-alpha in a general population. *Clin Cardiol* 2009;32:E29-E32.
13. Bowry VW, Stanley KK, Stocker R. High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10316-10320.
14. Kopprasch S, Pietzsch J, Graessler J. The protective effects of HDL and its constituents against neutrophil respiratory burst activation by hypochlorite-oxidized LDL. *Mol Cell Biochem* 2004;258:121-127.
15. Uittenbogaard A, Shaul PW, Yuhanna IS, Blair A, Smart EJ. High density lipoprotein prevents oxidized low density lipoprotein-induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae. *J Biol Chem* 2000;275:11278-11283.
16. González-Díez M, Rodríguez C, Badimon L, Martínez-González J. Prostacyclin induction by high-density lipoprotein (HDL) in vascular smooth muscle cells depends on sphingosine 1-phosphate receptors: effect of simvastatin. *Thromb Haemost* 2008;100:119-126.
17. Norata GD, Catapano AL. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(2):119-29.
18. Nofer JR, Brodde MF, Kehrel BE. High-density lipoproteins, platelets and the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:726-735.
19. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd, Weisgraber KH, Mahley RW. A-Milano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980;66:892-900.
20. Weisgraber KH, Bersot TP, Mahley RW, Franceschini G, Magani D, Sirtori CR. Isolation and characterization of a cysteine-containing variant of the apoprotein A-1 from high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1980;66:901-907.
21. Cimmino G, Ibanez B, Vilahur G, Speidl WS, Fuster V, Badimon L, et al. Up-regulation of reverse cholesterol transport key players and rescue from global inflammation by ApoA-I(Milano). *J Cell Mol Med* 2009;13:3226-3235.
22. Matsuura F, Wang N, Chen W, Jiang XC, Tall AR. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest* 2006;116:1435-1442.
23. Matsuura F, Wang N, Chen W, Jiang XC, Tall AR. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest* 2006;116:1435-1442.
24. Chiesa G, Monteggia E, Marchesi M, Lorenzon P, Laucello M, et al. Recombinant apolipoprotein A-I(Milano) infusion into rabbit carotid artery rapidly removes lipid from fatty streaks. *Circ Res*

BIBLIOGRAFÍA

- 2002 May 17;90(9):974-80.
25. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia S, et al. Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:992-997.
 26. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-2300.
 27. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, Garber DW, Chaddha M, Hough G, et al. Oral administration of an Apo A-I mimetic Peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002;105:290-292.
 28. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304-1316.
 29. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122.
 30. Hu X, Dietz JD, Xia C, Knight DR, Loging WT, Smith AH, et al. Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesteryl ester transfer protein inhibition. *Endocrinology* 2009;150:2211-2219.
 31. Stein EA, Roth EM, Rhyne JM, Burgess T, Kallend D, Robinson JG. Safety and tolerability of dalcetrapib (RO4607381/JTT-705): results from a 48-week trial. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(4):480-8.
 32. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406-2415.
 33. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J* 2010;31:149-164.
 34. Stroes ES, Kastelein JJ, Bénardeau A, Kuhlmann O, Blum D, Campos LA, et al. Dalcetrapib: no off-target toxicity on blood pressure or on genes related to the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. *Br J Pharmacol* 2009;158:1763-1770.
 35. Kuivenhoven JA, de Grooth GJ, Kawamura H, Klerkx AH, Wilhelm F, Trip MD, et al. Effectiveness of inhibition of cholesteryl ester transfer protein by JTT-705 in combination with pravastatin in type II dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005;95:1085-1088.
 36. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet* 2007;370:1907-1914.
 37. Bloomfield D, Carlson GL, Sapre A, Tribble D, McKenney JM, Littlejohn TW 3rd, et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J* 2009;157:352-360.
 38. Norata GD, Ongari M, Uboldi P, Pellegatta F, Catapano AL. Liver X receptor and retinoic X receptor agonists modulate the expression of genes involved in lipid metabolism in human endothelial cells. *Int J Mol Med* 2005;16:717-722.
 39. Ricote M, Valledor AF, Glass CK. Decoding transcriptional programs regulated by PPARs and LXRs in the macrophage: effects on lipid homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:230-239.
 40. Naik SU, Wang X, Da Silva JS, Jaye M, Macphee CH, Reilly MP, et al. Pharmacological activation of liver X receptors promotes reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation* 2006;113:90-97.
 41. Peng D, Hiipakka RA, Xie JT, Dai Q, Kokontis JM, Reardon CA, et al. A novel potent synthetic steroidal liver X receptor agonist lowers plasma cholesterol and triglycerides and reduces atherosclerosis in LDLR(-/-) mice. *Br J Pharmacol* 2011;162:1792-1804.
 42. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem* 2007;282:743-751.
 43. Braun A, Trigatti BL, Post MJ, Sato K, Simons M, Edelberg JM, et al. Loss of SR-BI expression leads to the early onset of occlusive atherosclerotic coronary artery disease, spontaneous myocardial infarctions, severe cardiac dysfunction, and premature death in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res* 2002;90:270-276.
 44. Masson D, Koseki M, Ishibashi M, Larson CJ, Miller SG, King BD, et al. Increased HDL cholesterol and apoA-I in humans and mice treated with a novel SR-BI inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:2054-2060.

Buflomedil (lofton®): suspensión de comercialización

(Notas informativas de la AEMPS 2011/06 y 2011/07, de 20 de mayo de 2011)

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha recomendado la suspensión de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen buflomedil como principio activo

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre la próxima suspensión de comercialización de buflomedil (Lofton®).

El buflomedil es un vasodilatador periférico, autorizado en España en 1980 en forma de comprimidos y de gotas de solución oral. Su indicación autorizada es el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva de estadio II (ver ficha técnica de Lofton®).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha recomendado la suspensión de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen buflomedil como principio activo. Esta recomendación se ha adoptado tras la reevaluación de la relación beneficio-riesgo (procedimiento de arbitraje). El procedimiento de arbitraje se inició después de que en febrero de 2011 se suspendiera la comercialización en Francia. Dicha suspensión fue motivada por la aparición de reacciones adversas graves de tipo neurológico y cardíaco, en algunos casos mortales. Estas reacciones adversas estaban relacionadas con sobredosis accidental o intencionada del medicamento, incluso después de adoptarse medidas en este país para reducir el riesgo de sobredosis con el medicamento.

Para esta revisión, el CHMP ha tenido en cuenta todos los datos disponibles sobre los beneficios y riesgos de buflomedil, incluida la evaluación llevada a cabo en Francia, datos de ensayos clínicos, notificaciones de sospechas de reacciones adversas e información procedente de la literatura.

El CHMP ha concluido que las medidas establecidas en Francia no han prevenido la aparición de casos de sobredosis y que buflomedil posee un beneficio limitado para los pacientes

en cuanto a la mejora de la distancia caminada. En consecuencia, ha considerado que los beneficios esperados no superan los riesgos potenciales.

En cuanto a la situación en España, la AEMPS informa de lo siguiente:

- La suspensión de comercialización de Lofton® comprimidos y gotas en solución oral se hará efectiva en España el próximo 15 de julio, fecha a partir de la cual no se podrá prescribir ni dispensar el medicamento.
- Hasta esta fecha, no deben iniciarse nuevos tratamientos con Lofton® y se procederá a revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan este medicamento, teniendo en cuenta las recomendaciones actuales para el tratamiento de esta enfermedad que se basa fundamentalmente en abandono del tabaquismo, el ejercicio físico e instauración de tratamiento antiagregante adecuado.
- No es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento hasta que acudan a la consulta de su médico.

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

Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad por inhalación, asociadas a la exposición ocupacional prolongada

(Nota informativa de la AEMPS 2011/08, de 25 de mayo de 2011)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de sensibilización ocupacional asociado a medicamentos con semillas de *Plantago ovata* (*Ispaghula*, *Psyllium*), y sobre la posible aparición de reacciones alérgicas graves con el uso del medicamento por personas previamente sensibilizadas.

En España se encuentran comercializados diversos medicamentos con *Plantago ovata* en forma de polvo o de gránulos para la preparación de solución o suspensión oral (*ver tabla al final de esta nota informativa*). Las semillas de *Plantago ovata* se utilizan como laxante formador de volumen por las propiedades higroscópicas de su cutícula. También se conocen con los nombres vulgares de *Ispaghula*, o *Psyllium*. También existe otra especie de *Plantago* con similares propiedades laxantes y alergizantes conocida como *Plantago Psyllium* (*P. afra* o *P. indica*), pero que en el momento actual no forma parte de ningún medicamento autorizado en España.

La posibilidad de reacciones alérgicas asociadas a la toma de estos medicamentos es un riesgo conocido, ya que son reconocidas las propiedades alergénicas de estas semillas. El número de notificaciones de reacciones de este tipo es muy pequeño, teniendo en cuenta el amplio uso de estos laxantes en la población, y en la mayoría de los casos no son graves. Sin embargo, se han notificado recientemente al Sistema Español de Farmacovigilancia, casos de reacciones alérgicas que afectan específicamente a profesionales sanitarios de centros geriátricos o unidades psiquiátricas, relacionadas con la inhalación del polvo derivado del medicamento durante la preparación del mismo para su administración.

Además de los casos notificados, se dispone de los resultados de un estudio realizado en España sobre la prevalencia de la sensibilización y de la sintomatología clínica de tipo alérgico en profesionales sanitarios (enferme-

ras/os y auxiliares de enfermería) de centros geriátricos¹.

Este estudio fue realizado en tres centros geriátricos del País Vasco. Sus resultados mostraron una prevalencia de sensibilización a semillas de *P. ovata* del 13,8% (Intervalo de confianza del 95%: 6-25%), con una prevalencia de síntomas alérgicos (rinoconjuntivitis, asma) del 8,6% (IC 95%: 3-19%). Además se observó una elevada prevalencia de atopia (62,5%) entre los pacientes sensibilizados. Los profesionales incluidos en este estudio habían estado expuestos al producto por periodos prolongados (años), mientras preparaban el producto para su administración sucesiva a varios pacientes. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en otros estudios llevados a cabo en distintos países en poblaciones seleccionadas de profesionales sanitarios y de trabajadores de la industria farmacéutica^{2,3}.

Tanto los resultados de este estudio, como los casos notificados de pacientes que no participaron en el mismo y la información procedente de la bibliografía, indican la existencia de un riesgo ocupacional de sensibilización por inhalación en personas con elevada exposición durante un tiempo prolongado al polvo dispersado durante la preparación del medicamento.

En consecuencia, el conocimiento de esta posible sensibilización en profesionales que preparan habitualmente el medicamento en centros sanitarios y sociosanitarios se debe considerar relevante con el fin de prevenir la aparición de sintomatología clínica. Además se han comunicado algunos casos de reacciones alérgicas graves cuando una persona sensibilizada ha tomado posteriormente el medicamento^{4,5}.

No se dispone de información específica para establecer que este riesgo sea relevante en la población general usuaria de estos medicamentos.

La AEMPS informa sobre el riesgo de sensibilización ocupacional asociado a medicamentos con semillas de *Plantago ovata* (*Ispaghula*, *Psyllium*), y sobre la posible aparición de reacciones alérgicas graves con el uso del medicamento por personas previamente sensibilizadas

Tabla 1 | Medicamentos disponibles en España con *Plantago ovata*

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA
BIOLID 3,5 g polvo para suspensión oral	Polvo
METAMUCIL Sobres	Polvo
PLANTABEN polvo efervescente	Polvo
PLANTAGO OVATA MADAUS 3,5 g Polvo efervescente	Polvo
PLANTAGO OVATA CINFA 3,5 g polvo para suspensión oral	Polvo
PLANTAGO OVATA DAVUR 3,5 g Polvo para suspensión	Polvo
PLANTAGO OVATA NORMON 3,5 g Polvo para suspensión oral	Polvo
AGIOLAX, granulado	Granulado
AGIOLAX Sobres	Granulado
CENAT granulado	Granulado
LAXABENE granulado	Granulado

Por lo anteriormente expuesto, la AEMPS desea llamar la atención de los profesionales sanitarios sobre los siguientes aspectos:

- Existe un riesgo potencial de que se presenten reacciones adversas alérgicas asociadas al uso de medicamentos con *Plantago ovata*, incluyendo ri-

nitis, conjuntivitis, broncoespasmo o reacciones anafilácticas. También se han notificado reacciones cutáneas como exantema o prurito. En la población general usuaria de estos medicamentos, se considera que este riesgo es muy bajo.

- En personas en contacto ocupacional continuado con preparados de semillas de *Plantago ovata* en forma de polvo, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad por inhalación del polvo del preparado, en particular en pacientes atópicos.
- Se recomienda valorar clínicamente la posible sensibilización en estas personas con exposición ocupacional, y realizar en su caso las correspondientes pruebas específicas.
- Igual que con otras reacciones alérgicas, la medida preventiva más eficaz es evitar la exposición al agente causal (por ingestión o por inhalación). Los pacientes sensibilizados deben evitar la manipulación o la ingestión del medicamento.

Con objeto de incluir información sobre el riesgo de sensibilización por inhalación, la AEMPS actualizará las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos correspondientes cuya forma farmacéutica incluya polvo de semillas de *Plantago ovata*.

Referencias

- Bernedo N. Allergy to laxative compound (*Plantago ovata* seed) among health care professionals. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2008;18 (3):181-189.
- Malo JL, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezzi H, Lagier F, Trudeau C, et al. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6 Pt 1):1359-66.
- Rubira N et al. Asma ocupacional y anafilaxia por semillas de *Plantago ovata*. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 96-99.
- Suhonen R et al. Anaphylactic shock due to ingestion of psyllium laxative. *Allergy* 1983; 38: 363-365.
- Zaloga GP et al. Anaphylaxis following psyllium ingestion. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 79-80.

Cilostazol (Ekistol® , Pletal®): reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo

(Notas informativas de la AEMPS 2011/09, de 25 de mayo de 2011)

El cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine (ver ficha técnica de Ekistol® y Pletal®).

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III con propiedades vasodilatadoras y de inhibición de la agregación plaquetaria. Como otros inhibidores de la fosfodiesterasa III también posee a nivel cardiaco efecto inotrópico y cronotrópico positivo.

Se han notificado casos de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico asociadas al uso de cilostazol, compatibles con las acciones farmacológicas de cilostazol

A raíz de una serie de notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano (SEFV-H) y analizadas por el Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Cantabria, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado los datos disponibles sobre las sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágicas, junto con la información aportada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización y datos de utilización de cilostazol en España.

La revisión de los casos notificados al SEFV-H indica que una proporción importante de los mismos corresponde a pacientes de edad avanzada (el 70% de los casos son pacientes ≥ 65 años; el 41% ≥ 75 años).

Entre las reacciones de tipo cardiovascular se incluyen casos, algunos graves, que pueden relacionarse con su efecto inotrópico positivo, como palpitaciones, infarto de miocardio o angina de pecho, o con su efecto cronotrópico positivo arritmogénico, como taquicardia o extrasístole ventricular.

También se han notificado reacciones adversas de tipo hemorrágico en diferentes localizaciones, algunas de ellas graves. En los casos en los que se encuentra disponible información adicional, se ha observado que estos pacientes recibían tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios.

En lo que respecta al perfil de utilización de cilostazol en nuestro medio, los datos analizados indican que el perfil de los pacientes en tratamiento, es diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que sustentaron la autorización de comercialización. Así, la mayoría de los pacientes en tratamiento son de edad avanzada (el 42% del pacientes tratados tienen más de 74 años de edad) y muchos de ellos reciben de forma concomitante otros medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con cilostazol como ácido acetil salicílico y/o clopidogrel, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, o antihipertensivos de tipo IECA o ARA-II.

Los medicamentos que interactúan con el metabolismo de cilostazol aumentan sus niveles plasmáticos, lo que potenciaría sus efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, y por

tanto, la posibilidad de aparición de reacciones adversas derivadas de ello. Por otra parte, el uso concomitante de cilostazol con antiagregantes plaquetarios podría potenciar el efecto de estos, aumentando el potencial riesgo de hemorragias.

Todo ello hace complejo el manejo clínico de los pacientes polimedicados que reciben además cilostazol, por lo que es necesario considerar antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo las posibles interacciones con otros tratamientos que recibe el paciente, teniendo en cuenta además que el tratamiento de la claudicación intermitente debe basarse fundamentalmente en el abandono del tabaquismo, el ejercicio físico y un tratamiento antiagregante adecuado.

Próximamente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), llevará a cabo la revisión de todos los datos disponibles acerca del beneficio y los riesgos potenciales de este medicamento. La AEMPS informará de las conclusiones de esta revisión.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Leer detenidamente la ficha técnica de Ekistol® o Pletal®, siguiendo estrictamente las condiciones de uso autorizadas, especialmente en lo que se refiere a indicaciones, posología, contraindicaciones, interacciones y advertencias de uso.
- Prestar especial atención a las potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente, valorando otras alternativas al cilostazol para el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente en caso necesario.

Carmen y Dolores, cara y cruz del cumplimiento terapéutico

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

PRESENTACIÓN DEL CASO

Dolores y Carmen son hermanas, ambas han cruzado el umbral de la tercera edad. Viven juntas en el piso que compartieron durante toda la vida, ahora acompañadas de una cuidadora. Las dos hermanas presentan sus "achaques" (ver antecedentes personales) y para ellos reciben tratamiento farmacológico. La cuidadora se encarga de que tomen las medicinas a su debido tiempo, siguiendo los consejos de su médico, pero hay un problema: Dolores siempre ha sido un poco rebelde (según palabras de su hermana Carmen). Esta es la historia "clínica" de dos hermanas que padecieron un proceso infeccioso que evolucionó de manera diferente por la falta de cumplimiento de una de ellas, ¿adivinan de quién?

Sin embargo, la causa no es tan simple. Dolores está diagnosticada de Alzheimer, aunque familiares y cuidadora coinciden en que solo se le olvida lo que quiere.

Pero vayamos a los datos objetivos del caso:

Dolores, 83 años, demencia senil (Alzheimer avanzado, según la historia clínica consultada), fractura de cadera derecha (colocación de prótesis hace 6 meses), prótesis en ojo derecho por glaucoma. En tratamiento con lormetazepam, rivastigmina, sertralina, risperidona, cleboprida, pentoxifilina, piracetam, nitrendipino y timolol/dorzolamida.

Hace 4 meses estuvo ingresada por neumonía (recibió como tratamiento amoxicilina/ácido clavulánico).

En los últimos dos meses, infección urinaria de repetición con dos gérmenes que aparecen repetidamente en los distintos urocultivos, proteus y klebsiella. En uno de los episodios fue ingresada durante 48 h en el hospital.

Su estado general es bueno, poco colaboradora y dependiente de cuidados. Presenta incontinencia urinaria crónica. Lo único destacable en las últimas analíticas realizadas ha sido leucocitosis con neutrofilia.

Carmen, 80 años, fibrilación auricular sin cardiopatía estructural, hipertensión arterial y artrosis. En tratamiento con hidrocortizida/amilorida, lorazepam, flecainida, triflusal, piracetam, ibuprofeno, clotrimazol y miconazol (candidiasis cutánea).

Ha padecido un par de episodios de infección urinaria en los últimos dos meses, con la salvedad que en su caso la sintomatología remitió a las 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

Su estado general es bueno, muy colaboradora, no es completamente autónoma y, como su hermana, presenta incontinencia urinaria que la obliga a utilizar absorbentes.

En los urocultivos realizados aparecieron los mismos gérmenes que se constataron en su hermana, proteus y klebsiella.

En ambas hermanas el antibiograma mostró sensibilidad para amoxicilina/ácido clavulánico, tobramicina, gentamicina (en el caso de la infección por proteus) y amoxicilina/ácido clavulánico, tobramicina, gentamicina (para la klebsiella aislada en Dolores) y los anteriores más ciprofloxacino y fosfomicina en la klebsiella aislada en Carmen.

Ambas recibieron el mismo tratamiento en ambos casos, amoxicilina/ácido clavulánico. Mientras que Carmen evolucionó de forma adecuada durante ambos procesos infecciosos, Dolores tuvo que ser ingresada en una ocasión y sólo evolucionó favora-

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.

blemente cuando se administró un aminoglucósido por vía intramuscular.

Resulta evidente, a pesar de la existencia de una cuidadora, que la adhesión al tratamiento antibiótico no fue igual en ambas hermanas. Mientras Carmen se mostró como una buena cumplidora, su hermana Dolores no.

En conversación con la familia y la cuidadora quedó claro que ambas recibían los distintos fármacos junto con las cuatro comidas habituales

(desayuno, almuerzo, merienda y cena). La sistemática siempre fue la misma, "...se le preparan todas las pastillas que tocan en un vasito para que se las vayan tragando con las comidas". Parece evidente que "el despiste" de Dolores, está detrás del fracaso terapéutico evidenciado para los antibióticos. Sin embargo, quedan algunas preguntas por resolver: ¿qué utilidad tienen los distintos fármacos prescritos si el cumplimiento, al parecer, no es el adecuado?, ¿cómo debería actuar la cuidadora para evitar el problema? Y, sobre todo, ¿qué hace Dolores con las "pastillas"?

DISCUSIÓN

La falta de cumplimiento terapéutico observada principalmente en pacientes afectados por procesos crónicos (30-60% en hipertensos) o sujetos a politerapia es un problema acuciante, desde el punto de vista de la eficacia del tratamiento prescrito y de los gastos indirectos que ocasiona.

El cumplimiento terapéutico podría expresarse como el grado de coincidencia entre las orientaciones médico-sanitarias, no limitándose a las indicaciones terapéuticas, de tal forma que incluye asistencia a citas programadas, participación en programas de salud, búsqueda de cuidados y modificación del estilo de vida. El cumplimiento es un concepto dinámico que puede afectar a todas las fases del proceso clínico.

Además, la alianza o consenso terapéutico entre médico y paciente, baluarte del principio ético de autonomía, reforzará la confianza y será un factor determinante en el cumplimiento terapéutico.

La problemática derivada de la situación "cumplimiento/incumplimiento" es la frontera más evidente que separa y distancia la eficacia de los medicamentos (uso de los fármacos en condiciones ideales, como en los ensayos clínicos) y su efectividad (uso de los medicamentos en las condiciones habituales y, por tanto, reales). Para obtener el máximo beneficio de un tratamiento es esencial el cumplimiento por parte del paciente que, como ya hemos comentado, suele ser menor en las enfermedades crónicas, al ser con frecuencia el régimen posológico polivalente y prolongado. El incumplimiento no es solo el fracaso del paciente, sino que en alguna medida implica al médico (diagnóstico y prescripción), a la enfermera (consultas de seguimiento y evaluación de tratamientos crónicos) y al farmacéutico (dispensación e información).

Las estadísticas señalan que, actualmente, hay muchos enfermos que no siguen al pie de la letra su tratamiento farmacológico. Esto resulta más evidente cuando se trata de pacientes afectados por alguna enfermedad crónica o en aquellos que tienen que tomar

diversos medicamentos cada día. Sirven como ejemplo algunos datos. Entre el 29% y el 66% de las personas que toman fármacos para disminuir la tensión arterial incumplen con el tratamiento. En el caso de los medicamentos para el colesterol o los triglicéridos, este incumplimiento se sitúa entre el 40% y el 60%. En los antiasmáticos, entre el 25% y el 56%.

Entre los factores que influyen en el incumplimiento terapéutico, además de las características del paciente y el tipo de enfermedad, en el contexto del presente trabajo debemos destacar la relación entre el personal sanitario (incluido cuidador no familiar) y el paciente.

El grado de cumplimiento depende en gran medida de la calidad de intercomunicación y satisfacción del enfermo principalmente con el médico. La farmacia comunitaria puede prestar un importante apoyo para mejorar el cumplimiento terapéutico. Por un lado, sirviendo de informador del medicamento dispensado ante las preguntas que el paciente pueda referirles sobre pequeñas dudas sobre la observancia del tratamiento. Además, debería existir una fluida comunicación con el médico de atención primaria que permitiera modificaciones en la terapéutica (aparición de problemas relacionados con la medicación). El farmacéutico debería recomendar la revisión médica del tratamiento ante la sospecha de factores que puedan motivar incumplimiento por parte del paciente: intolerancia a la administración oral del medicamento, reacciones adversas leves, incompreensión del objetivo terapéutico, inadecuación de la posología en relación con otros tratamientos, etc. Por tanto, el seguimiento terapéutico realizado desde la oficina de farmacia debe estar correctamente coordinado con el médico de atención primaria, de tal forma que se evite la confusión en el paciente y su distanciamiento respecto al personal sanitario.

Afortunadamente la relación con el personal de enfermería es fluida y dinámica en el momento actual, de forma que los tratamientos de larga duración

son también supervisados por la enfermera. Estos profesionales suelen ser claves para incrementar la adhesión del paciente al tratamiento. Además, deben participar activamente en la información y formación de cuidadores (familiares o no).

Las consecuencias del incumplimiento son múltiples y de repercusiones muy variables: muertes por enfermedades cardiovasculares e infecciones, ingresos hospitalarios, aumento de visitas médicas, solicitud de pruebas diagnósticas adicionales, tratamientos alternativos adicionales o innecesarios, almacenamiento domiciliario de medicamentos, incremento del gasto sanitario, etc.

Al final de la descripción del caso presentados nos hacíamos una serie de preguntas: ¿Qué utilidad tienen los distintos fármacos prescritos si el cumplimiento, al parecer, no es el adecuado?, ¿Cómo debería actuar la cuidadora para evitar el problema? Y, sobre todo, ¿qué hace Dolores con las “pastillas”?

Las respuestas no se antojan complicadas.

El incumplimiento hace ineficiente cualquier estrategia terapéutica. Además, en otro artículo podríamos revisar la “utilidad” de alguno de los medicamentos que toman ambas hermanas (..... apunten sus sugerencias).

Para responder a la pregunta sobre como mejorar el cumplimiento a través de la figura del cuidador, podríamos responder de una manera sencilla, con información y formación. Está claro que tenemos que establecer una alianza terapéutica no solo con el paciente, sino también con su cuidador. Reconociendo que en nuestro país, tradicionalmente, la figura de cuidador principal ha recaído en familiares, debemos concienciarnos que se precisa una actuación específica sobre ellos. La aparición de la ley de dependencia ha permitido la irrupción de profesionales más o menos cualificados que asumen en la totalidad o en parte la figura de cuidador principal. En estos casos se debería suponer una formación adecuada, sin embargo esto no es lo habitual. Se plantea la necesidad de dotar de la suficiente formación a estos cuidadores profesionales para

que asuman la difícil tarea de asegurar un adecuado cumplimiento terapéutico de la persona dependiente.

La última pregunta es la más inquietante y posiblemente la más interesante, sin embargo, al finalizar de redactar este caso clínico permanece como un misterio de difícil solución (aunque prometemos revelarlo si somos capaces de averiguarlo).

Aportaciones de los medicamentos a la salud y calidad de vida de los pacientes (I)

J. Camarasa, C.C. Faura, M.C. Iglesias-Osma, E. del Pozo.*

Es indiscutible el gran papel que han tenido y siguen teniendo los medicamentos para disminuir la mortalidad, aumentar la expectativa de vida y mejorar la calidad de ésta para millones de seres humanos con acceso a ellos (Figura 1). El desarrollo de medicamentos ha impactado decisivamente en la progresión de muchas enfermedades. Cabe citar la contribución de los antirretrovirales en la evolución del SIDA, de los antineoplásicos en las tasas de supervivencia del cáncer, de los antidiabéticos en las complicaciones y mortalidad de la diabetes, entre otros muchos. A lo largo de este artículo y del siguiente se abordarán estas cuestiones haciendo referencia a los logros de los medicamentos en el tratamiento de algunas enfermedades.

CÁNCER

A la hora de plantearse el análisis de la supervivencia y la eficacia de las distintas medidas terapéuticas en el caso de las neoplasias, la medida más comúnmente aceptada de dicho análisis es la proporción de casos que sobreviven un tiempo preestablecido (uno, tres, cinco años, según el tipo de tumor y el estadio en el que se inicia el tratamiento). El resultado de este análisis refleja cuál es la proporción de casos diagnosticados en un estadio precoz y, por tanto, potencialmente curable y el grado de eficacia de las distintas opciones terapéuticas. Según la Sociedad Española de Oncología Médica, en España, la supervivencia relativa de los pacientes con cáncer es semejante a la de los países de nuestro entorno. La peor parte corresponde a los tumores de páncreas, esófago e hígado, para los que la probabilidad de sobrevivir 5 años tras el diagnóstico es igual o inferior al 10%. Les siguen el cáncer de pulmón, los tumores de sistema nervioso y el cáncer de estómago, con supervivencias relativas inferiores a 30% a los 5 años. En contraposición, es de destacar la alta supervivencia del cáncer de mama en mujeres, que en los últimos años podemos cifrar en alrededor

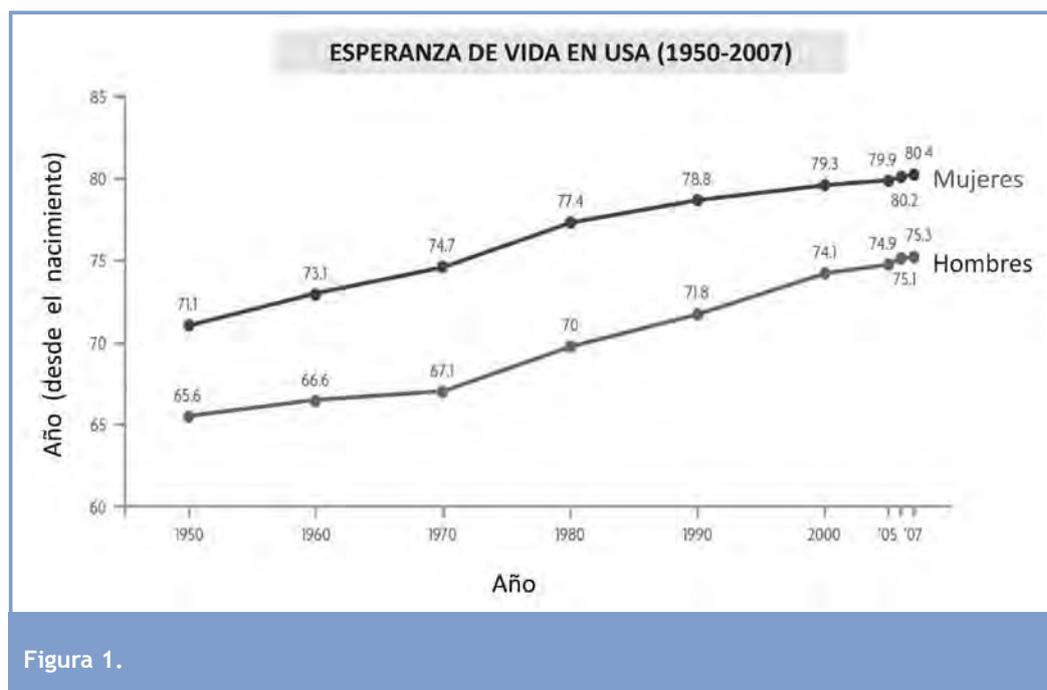
de un 70%, fruto, sin duda de las distintas campañas llevadas a cabo en el marco de la prevención, junto a los nuevos avances farmacológicos [1]

El informe de Cabanes y colaboradores [2], es el que mejor refleja la morbi-mortalidad asociada al cáncer en el transcurso de los últimos años. En el estudio epidemiológico llevado a cabo por estos autores durante el período 1975-2006 sigue apareciendo el tabaco como principal factor etiológico, seguido por la dieta. Si bien hasta hace poco los países mediterráneos se caracterizaban por tener un patrón dietético saludable, cambios recientes, con un aumento preocupante de la obesidad, empeoran las perspectivas. Donde los avances terapéuticos han tenido mayor incidencia en las últimas décadas, ha sido en los tumores infantiles. Si bien la incidencia de estos tumores no ha disminuido, la supervivencia a los 5 años de los niños diagnosticados de cáncer es actualmente superior al 70%.

La evolución de la prevalencia/supervivencia del cáncer en el período 1975-2006 demuestra que, en los hombres, la mortalidad por cáncer descendió un 1.3% anual, debido principalmente a la disminución de

Prof. Jorge Camarasa, MD, PhD. Dpto de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona. **Prof. M^a Carmen Iglesias-Osma, MD, PhD.** Dpto. de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca. **C. C. Faura Giner, MD, PhD.** Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC. **E. del Pozo Gavilán, MD, PhD.** Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Avda. Madrid, 11, 18012 Granada. Telf.: +34 958249302. e-mail: edpozo@ugr.es. (*) Autor para correspondencia. En nombre de la **Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF (CFT-SEF)**. **Miembros de la CFT-SEF:** Dra. Ángela 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^a Carmen Iglesias, Osma. **Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

*Es indiscu-
tible el gran
papel que han
tenido y si-
guen teniendo
los medica-
mentos para
disminuir la
mortalidad,
aumentar la
expectativa
de vida y me-
jorar la cali-
dad de ésta
para millo-
nes de seres
humanos con
acceso a ellos*



la mortalidad por los cuatro tipos principales de tumores: pulmón, próstata, vejiga y estómago, manteniéndose estable el cáncer de colon y recto. En el caso de las mujeres, el descenso fue del 1% anual, debido a la disminución de la mortalidad asociada a los tumores de mama (responsable de más del 25% de los casos de cáncer femenino), de colon/recto y de estómago. Sin embargo es notorio el hecho de que en ese período se ha registrado un aumento del 3.1% de la mortalidad asociada al cáncer de pulmón, lo que reafirma el papel creciente del tabaquismo femenino.

Desde el punto de vista de las novedades farmacoterapéuticas, en el 2010, el cáncer ha seguido focalizando la atención tanto de la industria farmacéutica como de los profesionales sanitarios, debido a su prevalencia en la sociedad occidental así como a su impacto mediático.

Por lo que respecta a la terapéutica farmacológica antineoplásica, a principios de los 60, el modelo de Skipper y Schabel [3] sobre el crecimiento de las células, proporcionó a los oncólogos una estimación sobre la frecuencia, la dureza y la duración con las que tendrían que combatir el cáncer sentó las bases del tratamiento quimioterápico que, con algunas modificaciones, ha perdurado hasta nuestros días.

Hasta hace poco, la poliquimioterapia ha superado con creces a la monoterapia en el tratamiento de la mayor parte de los tumores, basándose en el principio de que dicha terapéuti-

ca ha de ser complementaria (a fin de eliminar las metástasis subclínicas en el momento del primer tratamiento); neoadyuvante (complementaria de la cirugía de extirpación tumoral); alternante (cuando el tumor presenta dos o más subpoblaciones celulares con distinta sensibilidad a los citostáticos) y local o dirigida (a fin de aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad). Seguimos teniendo una espada de Damocles que requiere urgente atención. Así, en la mayor parte de los casos, seguimos detectando tumores sólidos cuando estos tienen un gramo, es decir están constituidos por alrededor de 10⁹ células, lo que cuestionará la efectividad posterior de muchos tratamientos. Sin embargo en el año 2010 se han producido en el mundo dos hechos que pueden cambiar sensiblemente el panorama del tratamiento del cáncer. En primer lugar un cambio legislativo en USA que supondrá un mejor tratamiento en un elevado número de pacientes y en segundo la aparición de nuevos fármacos cada vez más efectivos en monoterapia frente a determinados tumores. Todos sabemos cuál es la realidad de la atención sanitaria en los USA, país que por otra parte concentra el mayor número de centros e investigadores implicados en el avance de la oncología. En diciembre de 2010, el Presidente Obama firmó la Ley de Protección al Paciente y Asistencia Asequible por la que se prohíbe la negación de la cobertura sanitaria basada en las condiciones pre-existentes, fundamentalmente un historial de cáncer. Así, gracias a esta ley se proporcionará cobertura para el seguimiento del cáncer de mama para muchas pacientes sobrevivientes de cáncer que hasta enero del presente año no po-

dían acceder a las pruebas de detección recomendadas.

Respecto a los nuevos medicamentos introducidos en 2010 para el tratamiento oncológico, nos referiremos a los dos aprobados durante ese año por la AEMPS: el gefitinib y el ácido 5-aminolevulínico.

El gefitinib es un claro ejemplo de los avances de la farmacología básica (muchos preferirán llamarla biología molecular). El conocer los mecanismos bioquímicos asociados a los receptores con actividad tirosina cinasa y el modelado de la unión de fármacos al "bolsillo" del ATP ha supuesto su traslación a la clínica con compuestos como el erlotinib y más recientemente el gefitinib. El gefitinib inhibe selectivamente el enzima tirosina cinasa del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), directamente implicado en el crecimiento neoplásico (proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración o angiogénesis) e indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. Si bien en los ensayos "in vitro" la afinidad del gefitinib por este receptor es de orden nanomolar, "in vivo" se precisan concentraciones más altas para bloquear la actividad del EGFR debido a las concentraciones elevadas de ATP en el interior celular. En los ensayos clínicos de eficacia (tiempo de supervivencia) realizados con el producto, éste mostró mayor efectividad que la combinación carboplatino y paclitaxel [4] y similar a la de docetaxel [5] usados como tratamientos de referencia en este tipo de enfermos. Interesante es el hecho de que en ambos estudios participaron enfermos con y sin mutación activadora del EGFR, aunque la autorización del producto tan sólo contempla su administración a pacientes con mutación positiva en el EGFR.

A diferencia de los anticuerpos monoclonales, los llamados "tiks" (inhibidores de la tirosina cinasa) tienen menor peso molecular y se distribuirán mejor y más completamente. La comodidad de su administración (un comprimido al día de 250 mg) hace que, excepción hecha de aquellos pacientes con dificultades de tragar, se suponga un grado de adherencia al tratamiento elevado ya que además, los efectos adversos descritos hasta el momento y, excepción hecha de enfermedad pulmonar intersticial, son de tipo gastrointestinal y hepático.

El segundo fármaco introducido en el 2010 no es propiamente un antineoplásico sino que es un

coadyuvante de la radioterapia autorizado como medicamento huérfano. Se trata del ácido 5-aminolevulínico, un precursor de la síntesis de porfirinas. Una de ellas, la protoporfirina IX es especialmente fluorescente cuando incide una luz de una longitud de onda determinada (luz azul). En los gliomas malignos (grados III y IV), sus células absorben el fármaco en gran cantidad, por lo que rápidamente presentarán unas concentraciones elevadas de protoporfirina IX, lo que se traduce en un acúmulo de fluorescencia que permite una visualización exacta. El tratamiento actual del glioma maligno es la resección quirúrgica del mismo. La dosis normalmente utilizada es la de 20 mg/Kg de peso corporal, que el paciente debe beber disuelto en agua entre dos y cuatro horas antes de la anestesia y los efectos adversos más frecuentes se centran en una toxicidad hematológica y hepática. Cabe tener presente el mal pronóstico del glioma maligno, por lo que la cirugía guiada por ácido 5-aminolevulínico no altera sustancialmente el mismo [6, 7].

VIH/SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, concretamente al género de los lentivirus, y el de tipo 1 es capaz de producir inmunosupresión en el ser humano merced a su tropismo por el sistema inmune. Tras la infección, el virus se acantona en células linfoides y en las de la estirpe monocito-macrófago; el incremento acelerado de la carga viral se asocia con una reducción progresiva en el número de linfocitos T CD4, lo que facilita la aparición de determinadas infecciones oportunistas y neoplasias que son las que definen y diagnostican al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

En 1981 se detectaron los primeros casos de SIDA y, aunque habría que esperar hasta 1983 para conocer que la causa primaria era el VIH, su rápida extensión mundial favoreció la alarma sanitaria al alcanzar niveles pandémicos. La infección ha dado lugar a más de 25 millones de fallecimientos y se calcula que, actualmente, hay alrededor de 33 millones de personas en el mundo infectadas por el VIH [8]. Entre los mecanismos de transmisión del virus destaca el uso compartido de jeringuillas en adictos a drogas por vía parenteral, y los contactos sexuales no protegidos entre personas de igual o diferente sexo; aunque menos frecuente, pero igualmente importante, cabe también la inoculación accidental del VIH por exposición ocupacional-laboral.

Recientemente se ha producido la aparición de nuevos fármacos antineoplásicos cada vez más efectivos en monoterapia frente a determinados tumores, como el gefitinib

Tabla 1.- Fármacos Antirretrovirales frente al VIH

Se indican los grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de la infección por VIH, clasificados según su diana terapéutica en el ciclo de replicación del virus. Junto a cada antirretroviral aparece (entre paréntesis) su abreviatura correspondiente.

Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN)		Inhibidores de Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (ITINAN)		Inhibidores de la Proteasa (IP)	
Abacavir (ABC)		<i>Primera Generación:</i>		Amprenavir (APV)	
Didanosina (ddI)		Delavirdina		Atazanavir (ATV)	
Emtricitabina (FTC)		Efavirenz (EFV)		Darunavir (DRV)	
Estavudina (d4T)		Nevirapina (NVP)		Fosamprenavir (FPV)	
Lamivudina (3TC)		<i>Segunda Generación:</i>		Indinavir (IDV)	
Zalcitabina (ddC)		Etravirina (ETV)		Lopinavir (LPV)	
Zidovudina (AZT)		Rilpivirina		Nelfinavir (NFV)	
				Ritonavir (RTV)	
				Saquinavir (SQV)	
				Tipranavir (TPV)	
Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleótidos		Inhibidores de la Entrada		Inhibidores de la Integrasa	
Tenofovir (TDF)		<i>Inhibidores de la Fusión:</i>		Raltegravir (RTG)	
		Enfuvirtida (T20)			
		<i>Antagonistas del Correceptor CCR5:</i>			
		Maraviroc (MVC)			

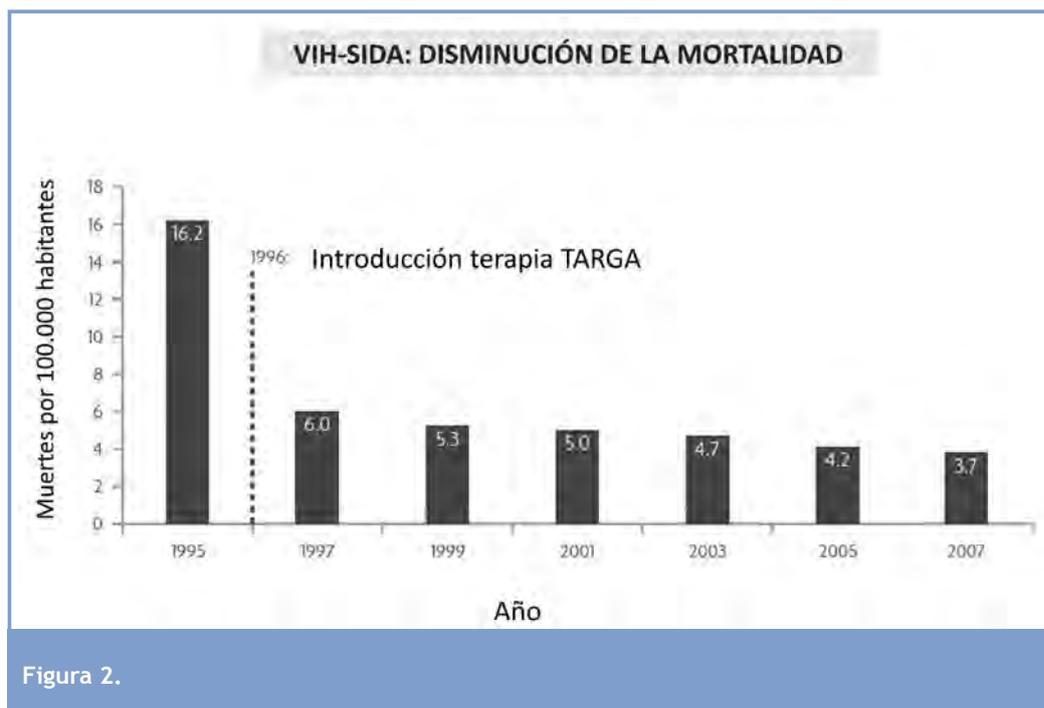
Los avances en el tratamiento de la infección por VIH/SIDA han conseguido disminuir de forma espectacular tanto las tasas de defunción como de hospitalizaciones

La pérdida de la respuesta inmune motivada por el VIH/SIDA propicia el contagio por micobacterias, por lo que la incidencia de tuberculosis es elevada. En el momento del diagnóstico de SIDA, hay diversos gérmenes originando infecciones de carácter oportunista (neumocistosis, candidiasis, criptococosis, toxoplasmosis, etc.), que en estos enfermos alcanzan especial gravedad. Además, dadas las similitudes en las vías de transmisión, también son frecuentes las hepatitis virales (de tipo B o C). Lo anterior implica que sean pacientes polimedicados; de ahí que la falta de adherencia y el incumplimiento del tratamiento faciliten la variabilidad genética del virus, y todo ello conduce al fracaso terapéutico y la progresión de la enfermedad.

Gracias al desarrollo e innovación en antimicrobianos, aspectos impulsados en gran medida por la contribución y el apoyo de la industria farmacéutica, tanto la mortalidad debida a la infección por VIH como la progresión a SIDA se han reducido notablemente en estos 30 años. El estudio del ciclo de replicación del VIH permitió desarrollar fármacos de gran eficacia, siendo la transcriptasa inversa la diana terapéutica de la mayoría de los antirretrovirales (Tabla 1). Así, los ensayos clínicos en pacientes VIH positivos diseñados conjuntamente por científicos norteamericanos y la empresa Burroughs Wellcome con zidovudina, fármaco

inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN), mostraron resultados favorables a partir de 1985, y a principios de 1987 la FDA autorizó su uso para el tratamiento de adultos, niños y gestantes con VIH/SIDA, lo cual supuso uno de los mayores adelantos en el ámbito farmacológico [9]. En 1991 son aprobados otros dos ITIAN, didanosina y zalcitabina, y hacia 1995 los laboratorios Hoffmann-La Roche desarrollan el primer inhibidor de la proteasa (IP): saquinavir. Ya en 1996, Boehringer Ingelheim introduce nevirapina, del grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), al tiempo que aparecen otros fármacos IP (ritonavir, indinavir). Cabe destacar que, en 2007, se ha comercializado maraviroc, antagonista selectivo del correceptor CCR5 de quimiocinas; incluido en el grupo de fármacos capaces de bloquear la entrada del VIH a las células del huésped, se emplea por vía oral en terapia de rescate si fracasan otros fármacos antirretrovirales.

Algunos estudios subrayan que los avances en el tratamiento de la infección por VIH/SIDA han conseguido disminuir, de forma espectacular, tanto las tasas de defunción como de hospitalizaciones [10]. En España, los datos facilitados por el Instituto Nacional de Estadística revelan que en 2009 fallecieron 1.079 personas por esta patología, un 11,2% menos que



En los últimos años los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se han consolidado como una nueva opción terapéutica para el tratamiento de formas graves de artritis reumatoide

en 2008, y esto representa el mayor descenso de los últimos 11 años.

De la 11ª Conferencia Internacional sobre SIDA (celebrada en 1996 en Vancouver, Canadá), surgió la propuesta para que los pacientes con VIH iniciaran precozmente un Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad, TARGA (que corresponde a la denominación anglosajona "Highly Active Antiretroviral Treatment, HAART"). Esta pauta terapéutica se fundamenta en la administración conjunta de varios antirretrovirales. La combinación de, al menos, 2 ó 3 fármacos que actúan en diferentes etapas del ciclo celular del virus, consigue detener la replicación del VIH y permite reducir significativamente la carga viral en los portadores [11], lo cual potencia la supervivencia de los enfermos (Figura 2). El empleo de TARGA también está indicado en la profilaxis postexposición ocupacional-laboral, comenzando de inmediato y antes de que transcurran 48-72 horas del posible contacto con el virus; lo anterior debe realizarse igualmente en la profilaxis postexposición sexual, si bien el uso del preservativo se recomienda como una de las medidas de prevención en la que inciden las campañas institucionales, con el fin de impedir el resurgimiento de los casos de VIH/SIDA [12].

Recientemente se dispone en el mercado de fórmulas farmacéuticas que asocian hasta 3 antirretrovirales en un único comprimido. A nivel nacional se ha comercializado la combinación de zidovudina+lamivudina+abacavir, así como también la de emtricitabina+tenofovir+efavirenz. La administración de estos prepara-

dos en monodosis puede contribuir a reducir, aún más, tanto la diseminación de la infección por VIH y el SIDA como la morbimortalidad vinculada a esta temible enfermedad infecciosa, al mejorar la adherencia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes.

ARTRITIS REUMATOIDE

En los últimos años los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se han consolidado como una nueva opción terapéutica para el tratamiento de formas graves de artritis reumatoide. El etanercept (primera autorización en el año 2002) es una proteína humana obtenida mediante recombinación genética a partir de células de ovario de hámster chino. Está constituido por una sección del receptor 2 del TNF α (TNFR2/p75) unida a una región (dominio Fc) de la inmunoglobulina IgG1. Tanto infliximab (1999) como adalimumab (2003) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α , siendo el primero quimérico (humano y murino), mientras que el segundo es totalmente humano. El recientemente autorizado certolizumab pegol (año 2009) es un fragmento (Fab) de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol (PEG). La posología también ha ido mejorando con los sucesivos productos: el etanercept se administra por vía subcutánea dos veces por semana, el infliximab se administra por vía intravenosa cada 2-8 semanas, mientras que adalimumab y certolizumab se inyectan subcutáneamente cada dos semanas.

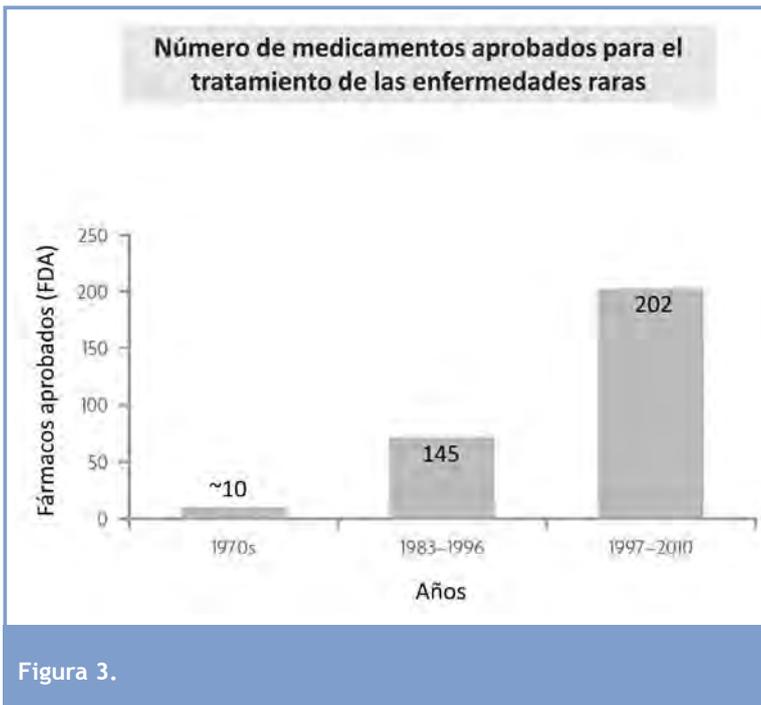


Figura 3.

Estos agentes representan un nuevo escalón terapéutico para los pacientes con esta enfermedad que no responden al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [13]. Estas ventajas deben ser sopesadas con los inconvenientes de su elevado precio y, en ocasiones, severos problemas de toxicidad [14].

El riluzol, al inhibir la liberación de glutamato, produce una reducción del daño neuronal en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

ENFERMEDADES RARAS

La Agencia Europea del Medicamento considera como enfermedades raras aquellas entidades clínicas crónicas y progresivas, que comprometen la vida de los pacientes, y cuya prevalencia es igual o inferior a 5 por 10.000 sujetos. En el 80% de las ocasiones se identifica un origen genético. La introducción en el siglo XXI de medicamentos para dichas enfermedades, los denominados medicamentos huérfanos, (Figura 3) está permitiendo reducir la sintomatología y el sufrimiento de los pacientes, mejorar su calidad de vida, y en algunos casos, aumentar la supervivencia. A continuación se numeran las principales enfermedades para las que se dispone de terapéutica farmacológica de reciente introducción.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry representa un trastorno del metabolismo debido a la deficiencia de la enzima alfa-galactosidase A (AG-A) que

produce acumulación lisosomal de glicoesfingolípidos, disfunción celular y patología microvascular. Es una enfermedad de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, cuyas características clínicas incluyen manifestaciones neurológicas (dolor), cutáneas (angioqueratomas), renales (proteinuria, fallo renal), cócleo-vestibulares, cerebrovasculares y cardiomiopatía.

En el año 2001 se autorizaron en Europa dos medicamentos huérfanos para esta entidad clínica cuyos principios activos son la agalsidase alfa y beta. Se trata de copias de la enzima humana producidas mediante la tecnología de recombinación de ADN, siendo la agalsidase alfa obtenida a partir de fibroblastos humanos y la agalsidase beta sintetizada en células ováricas de hámster chino.

La administración parenteral de estas sustancias produce beneficios clínicos evidentes, que incluyen reducción de la severidad de la enfermedad, del dolor neuropático e incremento de la calidad de vida [15]. Cuando se utilizan a dosis iguales, se muestran semejantes desde el punto de vista de eficacia y seguridad. Las reacciones adversas descritas no son importantes, pero se ha descrito la producción de anticuerpos IgE tras la administración de agalsidase beta.

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) o Enfermedad de Lou Gehrig

Frente a esta enfermedad devastadora, neurológica progresiva, que cursa con degeneración selectiva de las neuronas motoras, y produce la muerte, habitualmente por parálisis de los músculos respiratorios y diafragma, existe en la actualidad un tratamiento farmacológico, que consiste en la administración oral de riluzol, autorizado por la Agencia Europea del Medicamento en 2007. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la liberación presináptica de glutamato y reducir el daño neuronal. Riluzol es el único agente identificado del que existe evidencia científica sobre su potencial para prolongar la supervivencia en pacientes con ELA [16]. Sin embargo, este efecto es modesto, de 2-3 meses de promedio para la dosis de 100 mg consumida durante 18 meses. Debido a que es en general bien tolerado (aunque hay que monitorizar los test de función hepática), se recomienda su uso en los pacientes una vez confirmado el diagnóstico de ELA.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Esta enfermedad progresiva y potencialmente fatal, caracterizada por un incremento de la resistencia de los vasos pulmonares debido al desequilibrio entre factores vasoconstrictores/proliferativos (endotelina) y factores vasodilatadores/antiproliferativos (prostaciclina, óxido nítrico), se puede abordar actualmente con nuevos agentes farmacológicos [17]: prostanoïdes o análogos de protaciclina, antagonistas del receptor de endotelina-1, inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, y óxido nítrico inhalado.

El prostanoïde autorizado en España para el tratamiento de esta enfermedad es el iloprost (año 2007, presentación inhalada). Se ha demostrado que mejora los parámetros hemodinámicos, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, y aumenta, aunque no significativamente, la supervivencia de los enfermos.

Por otro lado, dos antagonistas del receptor para endotelina-1 de administración oral se han desarrollado y autorizado recientemente. Se trata del bosentan (año 2002) y del más reciente y selectivo ambrisentan (año 2008). Ambos producen una mejoría clínica de los pacientes y de la calidad de vida, pero no mejoran la supervivencia. Su potencial riesgo de hepatotoxicidad exige monitorizar la función hepática.

De los tres inhibidores de la fosfodiesterasa-5 disponibles por vía oral en España (sildenafil, tadalafil y vardenafil), sólo el sildenafil tiene indicación en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (desde el año 2005). Este es el único agente del grupo que produce una mejoría significativa en la oxigenación arterial en la enfermedad, semejante a la producida por inhalación de óxido nítrico.

Por último, también se dispone (desde el año 2001) del gas óxido nítrico en forma inhalada para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en el recién nacido, y en adultos tras la cirugía cardíaca.

ACROMEGALIA

Para esta enfermedad se dispone desde el año 2008 de un nuevo tratamiento farmacológico, que consiste en la administración subcutánea de pegvisomant. Se trata de un análogo pegilado de la hormona de crecimiento huma-

na (GH) modificado genéticamente mediante tecnología de ADN recombinante. Se comporta como un antagonista selectivo del receptor para GH. Se une a los receptores de hormona de crecimiento, interrumpiendo la unión y señalización celular, y como consecuencia disminuye la producción de mediadores de esta hormona, tales como el factor de crecimiento similar a la insulina (insulin like growth factor, IGF-I) y otros (IGFBP-3; ALS).

La administración de pegvisomant, como terapia única o asociado a análogos de la somatotatina, constituye una terapia efectiva para reducir, e incluso normalizar, los niveles plasmáticos de IGF-I. También reduce otros signos físicos y síntomas de la acromegalia [18]. Entre los inconvenientes hay que destacar que incrementa las enzimas de función hepática, y produce lipodistrofia en el sitio de inyección. Además, su uso se ha asociado con incrementos del tamaño del tumor somatotrófico.

ENFERMEDAD DE CROHN

Dos fármacos con actividad antagonista específica frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se han introducido en el arsenal terapéutico en Europa. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se administra en infusión intravenosa, autorizado para esta entidad en 1999. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante, que se administra por vía subcutánea y que ha sido recientemente autorizado (año 2007).

Ambos agentes han mostrado efectividad en sujetos con enfermedad de Crohn de intensidad moderada a severa, y en la variedad fistulizante. Tienen indicación en pacientes que son refractarios o intolerantes a la terapia habitual con corticoides y/o inmunosupresores. Favorecen la remisión clínica y el cierre de las fístulas [19].

No obstante, el uso de estos preparados tiene dos limitaciones importantes: el considerable precio del tratamiento, y los variados problemas de toxicidad, algunos de los cuales revisiten gravedad, como las reacciones autoinmunitarias, cáncer e infecciones [20].

RESUMEN

Los medicamentos han contribuido a mejorar las expectativas de vida de la población, en parte gracias a la reducción de la mortalidad asociada al cáncer, que desciende entre el 1-1,3% anual. Para esta enfermedad se han logrado importantes innovaciones terapéuticas, y existe en la actualidad alternativa al tratamiento con politerapia en forma de monoterapia con fármacos que representan una nueva y eficaz diana terapéutica, como el gefitinib y análogos que inhiben selectivamente el enzima tirosina cinasa del EGFR. Por otro lado, los tratamientos antirretrovirales han logrado reducir de manera espectacular la mortalidad

y complicaciones asociadas al SIDA, de manera que éste es considerado en la actualidad una enfermedad crónica, gracias en parte a la estrategia terapéutica TARGA, que consiste en la administración precoz y conjunta de varios antirretrovirales que actúan en diferentes etapas del ciclo celular del virus. También se dispone de nuevos tratamientos para la artritis reumatoide, los antagonistas TNF α , que representan un nuevo escalón terapéutico para los pacientes que no responden a otros tratamientos. Por último, los esfuerzos realizados han permitido el desarrollo de productos para el tratamiento de enfermedades raras, ofreciendo una esperanza para mejorar la vida de las personas que las padecen.

REFERENCIAS

- Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom>. visitada 02-08-2011.
- Cabanes, A.; Pérez-Gómez, B.; Aragonés, N.; Pollán, M.; López-Abente, G.: La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
- Skipper, H.E.; Schabel, F.M.; Wilcox, W.S.: Experimental evaluation of potential anticancer agents XII: on the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemotherapy Reports*, 1964; 35: 1-7.
- Kim, E.S.; Hirsh, V.; Mok, T.; Socinski, M.A.; Gervais, R.; Wu, Y.L.; Li, L.Y.; Watkins, C.L.; Sellers, M.V.; Lowe, E.S.; Sun, Y.; Liao, M.L.; Osterlind, K.; Reck, M.; Armour, A.A.; Shepherd, F.A.; Lippman, S.M.; Douillard, J.Y.: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008; 372: 1809-1818.
- Mok, T.S.; Wu, Y.L.; Thongprasert, S.; Yang, C.H.; Chu, D.T.; Saijo, N.; Sunpawaravong, P.; Han, B.; Margono, B.; Ichinose, Y.; Nishiwaki, Y.; Ohe, Y.; Yang, J.J.; Chewaskulyong, B.; Jiang, H.; Duffield, E.L.; Watkins, C.L.; Armour, A.A.; Fukuoka, M.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2009; 361: 947-957.
- Stummer, W.; Pichlmeier, U.; Meinel, T.; Wiestler, O.D.; Zanella, F.; Reulen, H.J.: ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncology*, 2006; 7: 392-401.
- Tonn, J.C.; Stummer, W.: Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clinical Neurosurgery*, 2008; 55: 20-26.
- Granich, R.; Crowley, S.; Vitoria, M.; Smyth, C.; Kahn, J. G.; Bennett, R.; Lo, Y. R.; Souteyrand, Y.; Williams, B.: Highly active antiretroviral treatment as prevention of HIV transmission: review of scientific evidence and update. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2010; 5: 298-304.
- Dieffenbach, C.W.; Fauci, A.S.: Thirty Years of HIV and AIDS: Future Challenges and Opportunities. *Annals of Internal Medicine*, 2011; 154: 766-771.
- Lichtenberg, F.R.: The impact of increased utilization of HIV drugs on longevity and medical expenditure: an assessment based on aggregate US time-series data. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2006; 6: 425-436.
- Ganguli, A.; Wang, J.; Gourley, D. R.: Does combining antiretroviral agents in a single dosage form enhance quality of life of HIV/AIDS patients? A cost-utility study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 2011.
- Barber, T. J.; Benn, P.D.: Postexposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2010; 5: 322-326.
- Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 130. United Kingdom, 2010
- Bongartz, T.; Sutton, A.J.; Sweeting, M.J.; Buchan, I.; Matteson, E.L.; Montori, V.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *The Journal of American Medical Association*, 2006; 295: 2275-85.
- Germain, D.P. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2010; 22: 5-30.
- Miller, R.G.; Mitchell, J.D.; Lyon, M.; Moore, D.H.: Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; 1:CD001447.
- Galiè, N.; Manes, A.; Negro, L.; Palazzini, M.; Bacchi-Reggiani, M.L.; Branzi, A.: A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2009; 30: 394-403.
- Trainer, P.J.; Drake, W.M.; Katznelson, L.; Freda, P.U.; Herman-Bonert, V.; van der Lely, A.J.; Dimaraki, E.V.; Stewart, P.M.; Friend, K.E.; Vance, M.L.; Besser, G.M.; Scarlett, J.A.; Thorner, M.O.; Parkinson, C.; Klibanski, A.; Powell, J.S.; Barkan, A.L.; Sheppard, M.C.; Malsonado, M.; Rose, D.R.; Clemmons, D.R.; Johannsson, G.; Bengtsson, B.A.; Stavrou, S.; Kleinberg, D.L.; Cook, D.M.; Phillips, L.S.; Bidlingmaier, M.; Strasburger, C.J.; Hackett, S.; Zib, K.; Bennett, W.F.; Davis, R.J.: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342: 1171-1177.
- Colombel, J.F.; Sandborn, W.J.; Rutgeerts, P.; Enns, R.; Hanauer, S.B.; Panaccione, R.; Schreiber, S.; Byczkowski, D.; Li, J.; Kent, J.D.; Pollack, P.F.: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007; 132: 52-65.
- Stone, J.H.: Tumor necrosis factor- α inhibitors: An overview of adverse effects. *UpToDate*, 2011; 19.2. www.uptodate.com, acceso Julio 17, 2011.

UN MILAGRO EN 50 AÑOS: UN NUEVO FÁRMACO PARA EL LUPUS ERITEMATOSO

El lupus es una enfermedad autoinmune que a veces puede llegar a ser fatal y presenta una prevalencia de 15-50 casos por cada 100.000 habitantes, siendo ésta algo mayor en personas procedentes de África o Asia. A pesar de que hay casos de lupus tras el tratamiento con clorpromacina, hidralazina o procainamida, la mayoría están relacionados con ciertas mutaciones genéticas, aunque no se ha hallado un único gen responsable de la enfermedad y su exacta etiología aún nos es desconocida. Esta patología cursa con una sintomatología muy diversa y gravedad muy variable, debida en todo caso, a la sobreactivación del sistema inmunológico, al detectarse linfocitos T y B autorreactivos y auto-anticuerpos, como anticuerpos antinucleares, anti-ADN-bicatenario o anti-fosfolípidos. Así, a lo largo del curso de la enfermedad, se suelen presentar artritis, fatiga, fiebre, dolor torácico, erupción cutánea, neuropatía y en ocasiones compromiso cardíaco y alteraciones en el sistema nervioso central.

Desde antaño, y con fines paliativos más que curativos, se ha venido tratando el lupus con inmunosupresores como los corticoides o los antiinflamatorios no esteroideos, complementándose la medicación con antimaláricos y con aquellos fármacos más específicos de los órganos dañados. No obstante, GlaxoSmithKline y Human Genome Sciences, han desarrollado un revolucionario fármaco que disminuye el número de linfocitos B autorreactivos: se trata de Benlysta (belimumab), un anticuerpo monoclonal que evita la unión de un factor de supervivencia soluble de los linfocitos B (BlyS) a su receptor en las células B, lo que inhibe el crecimiento de estas células, incluyendo las autorreactivas y reduce su diferenciación, disminuyendo así los niveles de inmunoglobulinas en plasma. Esta estrategia terapéutica se centra en este tipo de células inmunológicas, puesto que se cree que son las más implicadas en el desarrollo de la enfermedad: las células B autorreactivas secretan auto-anticuerpos, alteran la tolerancia de las células T convirtiéndose éstas en autorreactivas, activan y atraen a las células dendríticas...

La administración de belimumab durante 52 semanas redujo la actividad del lupus (marcadores de células B y autoanticuerpos) un 46%, mientras que la aparición de efectos adversos como infecciones fue del 6%, com-

parado con 5,2% en los pacientes que recibían placebo. Aunque otros efectos adversos como los psiquiátricos (depresión, insomnio, ansiedad) fueron ligeramente mayores, los buenos resultados del tratamiento con belimumab han hecho que la FDA apruebe en Marzo a Benlysta (belimumab) para el tratamiento de adultos con un lupus activo y con auto-anticuerpos que ya recibían una terapia estándar. Por su parte, GlaxoSmithKline está tramitando la comercialización en Europa, la cual se espera que sea a partir de Junio.

Después de 50 años, ya era hora de que los sufridos pacientes de lupus puedan tratarse con un fármaco destinado a remitir su patología.

Ana José Moreno Ortega
ITH

LA FDA APRUEBA LINAGLIPTINA TABLETAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO II

Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company han anunciado que la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado linagliptina comprimidos, un medicamento recetado que se utiliza junto con dieta y ejercicio para reducir el azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo II. La FDA ha aprobado linagliptina como monoterapia o en combinación con otros medicamentos comúnmente recetados para la diabetes tipo II –tales como metformina, sulfonilureas y pioglitazona– para reducir la hemoglobina A1c (HbA1c o A1c) en unos niveles medios del 0,7 % (en comparación con placebo). HbA1c se mide en personas con diabetes para proporcionar un índice de control de azúcar en sangre de los últimos dos o tres meses. Se utiliza como un marcador de la eficacia de los tratamientos con anti-diabéticos.

Linagliptina pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y es el primer miembro de su clase en ser aprobado en una dosis concentrada (5 mg/día). Linagliptina, se recomienda para pacientes con insuficiencia renal o hepática. Este fármaco es un comprimido que se puede tomar con o sin alimentos, reduciendo el azúcar en sangre de una manera dependiente de la glucosa mediante el aumento de los niveles de incretinas (GLP-1), que aumentan los niveles de insulina después de las comidas y durante todo el día.

Linagliptina (5 mg/día) se aprobó sobre la base de un programa de ensayos clínicos que incluyó aproximadamente 4.000 adultos con diabetes tipo II en un programa de tres estudios controlados con placebo en los que se evaluó linagliptina como monoterapia y en combinación con metformina y otros antidiabéticos orales comúnmente recetados –sulfonilureas–. Linagliptina mostró una diferencia estadísticamente significativa en la HbA1c frente a placebo de hasta -0,72% cuando se utilizó como monoterapia en pacientes que no fueron controlados adecuadamente con metformina más sulfonilurea o metformina; la adición de linagliptina dio lugar a una diferencia de medias estadísticamente significativa de la HbA1c respecto a placebo de -0,6%.

El tratamiento con linagliptina también produjo reducciones significativas en la glucosa plasmática en ayunas (FPG), en comparación con el placebo, cuando se utiliza como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilureas y/o pioglitazona.

Linagliptina no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo I o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (cetonas en sangre u orina). No se ha estudiado en combinación con insulina.

La aprobación por la FDA de Linagliptina marca el primer hito de reglamentación desde la formación de la alianza de Boehringer Ingelheim y Eli Lilly en la enfermedad de diabetes en todo el mundo en enero de 2011. La alianza aprovecha la experiencia científica y las capacidades empresariales de las dos compañías farmacéuticas líderes como impulso para la investigación de las necesidades de los pacientes de diabetes.

Francisco Javier Martínez Sanz
ITH

AFINITOR®: PRIMER TRATAMIENTO NOVEDOSO DE LAS ÚLTIMAS TRES DÉCADAS APROBADO POR LA FDA PARA PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS AVANZADOS DE ORIGEN PANCREÁTICO

La Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA, por sus siglas en inglés) ha autorizado Afinitor® (everolimus), de los laboratorios Novartis, para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático (PNET, por sus siglas en inglés) en pacientes metastásicos, inoperables o con tumores localmente avanzados. Esta decisión supone la primera autorización de una terapia en casi 30 años para estos pacientes en Estados Unidos.

Las células neuroendocrinas son un cruce entre células endocrinas tradicionales, es decir, productoras de hormonas, y células nerviosas. Estas células se encuentran por todo el cuerpo, en órganos tales como

los pulmones, el estómago y los intestinos.

Los tumores neuroendocrinos poseen en general una respuesta insatisfactoria a la quimioterapia convencional y son habitualmente resistentes a la radioterapia externa. Por lo tanto las opciones terapéuticas en las enfermedades avanzadas eran hasta hace poco tiempo muy limitadas. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan la enfermedad en estado avanzado, lo que significa que el cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo y resulta más difícil de tratar. La media de la duración de la supervivencia para los pacientes con PNET pancreáticos avanzados es de 24 meses.

Everolimus inhibe mTOR (por sus siglas en inglés, diana de la rapamicina en mamíferos), una proteína que actúa como un regulador importante de la división de las células tumorales, del crecimiento de los vasos sanguíneos y del metabolismo celular. Datos clínicos y preclínicos han establecido el papel de mTOR en el desarrollo y en la progresión de diversos tumores, incluido PNET.

La FDA ha concedido la revisión prioritaria a everolimus en su solicitud para PNET avanzado de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, basándose en los resultados del estudio 'RADIANT-3' y de otro estudio en fase III, 'RADIANT-2'.

RADIANT-3 es un estudio prospectivo en fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado mediante placebo, de diseño paralelo y multicéntrico. Sus resultados han demostrado que el tratamiento con everolimus aumenta a más del doble el tiempo sin crecimiento tumoral (de 4,6 a 11,0 meses) y reduce el riesgo de progresión del cáncer en un 65%, en comparación con los pacientes tratados con placebo en PNET avanzados. Asimismo, con everolimus se observó una mejora constante en la supervivencia sin progresión en todos los pacientes. Sin embargo la FDA también ha determinado que la seguridad y efectividad de everolimus para el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no ha sido demostrada todavía.

Este fármaco puede causar serios efectos adversos, entre los que se incluyen problemas respiratorios y pulmonares, infecciones, y fallo renal, pudiendo causar la muerte. Otro efecto adverso bastante común es la aparición de úlceras en la boca. Afinitor puede afectar del mismo modo el número de células sanguíneas, el funcionamiento del riñón y el hígado, los niveles de azúcar en sangre, así como los niveles de colesterol. También se ha visto que puede causar daños en el feto en mujeres embarazadas.

Además, las principales reacciones adversas a este medicamento son (con una incidencia $\geq 15\%$) úlceras en la boca, eczemas, diarrea, fatiga, dermatitis acnei-

forme, infecciones, náusea, edemas periféricos, disminución del apetito, cefalea, neumonitis, inflamación mucosa, pérdida de peso y vómitos.

Novartis ha presentado solicitudes de comercialización para Afinitor® en el tratamiento de pacientes con PNET avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y a la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swissmedic), así como a autoridades sanitarias de todo el mundo, que están revisando otros expedientes de autorización.

Marina Conde
ITH

EL COMITÉ ASESOR DE LA FDA RECOMIENDA LA APROBACIÓN EN EE.UU DEL BRONCODILATADOR DE DOSIS DIARIA ÚNICA QAB149 PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

QAB149 (indacaterol) es un nuevo broncodilatador, agonista β_2 de larga duración (BALD) recientemente comercializado por Novartis con el nombre comercial de Onbrez Breezhaler®

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción progresiva de las vías aéreas, siendo en general no reversible. Está causada, principalmente, por el humo del tabaco y otros humos nocivos. Y es una causa importante y creciente de muerte, que afecta a 210 millones de personas en todo el mundo.

Actualmente no hay ninguna cura para la EPOC. Sin embargo, hay fármacos para aliviar los síntomas e impedir que la enfermedad empeore: se usan inhaladores (broncodilatadores) para abrir las vías respiratorias, como el ipratropium (Atrovent), tiotropium (Spiriva), salmeterol (Serevent) o formoterol (Foradil), así como esteroides inhalados para reducir la inflamación pulmonar.

Novartis está llevando a cabo varios ensayos clínicos para estudiar la eficacia y seguridad del indacaterol.

Los 3 ensayos pivotaes son el INVOLVE (indacaterol 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ ó 600 $\mu\text{g}/\text{día}$ vs formoterol 12 μg dos veces al día o placebo, 52 semanas de duración. Variable principal: comprobar que ambas dosis de indacaterol eran superiores a placebo); INHANCE (indacaterol 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ ó 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ vs tiotropio 18 $\mu\text{g}/\text{día}$ y placebo, 26 semanas de duración. Variable principal: FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) a las 24 h de administrar la dosis y a las 12 semanas de tratamiento de indacaterol vs placebo), e INLIGHT (indacaterol 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ vs placebo, 12

semanas. Variable principal: FEV1 a las 12 h de la administración).

Los resultados obtenidos en dichos estudios muestran una mejoría significativa de la función pulmonar en los pacientes tratados con indacaterol. Además, esta mejoría fue observada desde los 5 minutos siguientes a la toma del fármaco y duró hasta 24 horas. Si bien hay que tener en cuenta que todos los resultados han sido publicados este año y han sido patrocinados por Novartis.

Todas las dosis probadas han sido bien toleradas y tienen un buen perfil de seguridad global. Sin embargo, la FDA (Food and Drug Administration) ha pedido que se siga investigando la eficacia y seguridad de dosis más bajas de QAB149.

Los efectos adversos más comunes observados hasta el momento han sido rinofaringitis (9,1%), infección del tracto respiratorio superior (6,2%), tos (6,8%) y cefalea (4,8%). Los efectos adversos, si bien leves y transitorios, afectan a un 17-20% de los pacientes.

No debe utilizarse en asmáticos ni como terapia de rescate en exacerbaciones de la EPOC; es un fármaco hiperglucemiante, por lo que se recomienda vigilar estrechamente la glucemia en pacientes diabéticos tras iniciar el tratamiento.

La dosis diaria única puede ofrecer ventajas en términos de cumplimiento terapéutico. No obstante, en los pacientes que requieren esteroides inhalados asociados a un BALD, la guía del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recomienda el uso de un inhalador que combine ambos fármacos, cosa actualmente imposible con el indacaterol.

En definitiva, estamos ante una opción terapéutica más para la EPOC en pacientes en un estadio moderado a grave de la enfermedad (los menos numerosos), que requieren un BALD. Su principal ventaja frente a la competencia (salmeterol y formoterol entre otros) es su posología, que mejoraría el cumplimiento terapéutico.

Carmen Pérez de Nanclares
ITH

OTRO ALIADO FRENTE AL MELANOMA AVANZADO: YERVOYTM®

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se diagnostican 140.000 nuevos casos de melanoma metastásico y se producen 40.000 muertes en el mundo. Los caucásicos y las personas

de edad avanzada constituyen la mayoría de los casos, si bien, más del 50% de los enfermos son menores de 59 años. En Estados Unidos fueron diagnosticados 68.130 nuevos casos de melanoma y murieron 8.700 personas en 2010, según el Instituto Nacional del Cáncer Estadounidense. En Europa hay 70.000 nuevos casos detectados y más de 15.000 muertes cada año. La supervivencia a los 10 años en el melanoma metastásico es inferior al 10%, presentando un rango de supervivencia media de entre 6 y 9 meses. En España, la única terapia disponible para el tratamiento del melanoma avanzado es la quimioterapia. “El problema es que tiene resultados limitados, es decir, consigue respuestas entre el 5 y el 10% de los afectados”, explica Josep Malvehy, coordinador de la Unidad de Melanoma del Hospital Clínic de Barcelona.

Sin embargo, gracias al empeño de numerosos científicos, esta situación empieza a cambiar. Y esto se debe, entre otros avances, a la aprobación por parte de la Agencia de Alimentos y Fármacos de EE.UU (FDA) de un nuevo fármaco, el YERVOY®: ipilimumab MDX (010), según comunicó la multinacional estadounidense Bristol-Myers Squibb (BMS) el 28 de marzo de 2011. Éste fármaco, que se administra por vía intravenosa, es un anticuerpo monoclonal totalmente humano cuya diana es la proteína CTLA-4 (Antígeno-4 asociado al Linfocito T citotóxico), que se encuentra expresada en la superficie de la mayoría de los linfocitos T activados. Su función es regular la homeostasis y la tolerancia periférica inmunitaria inhibiendo la activación de los linfocitos T.

Las investigaciones han demostrado la alta actividad de la proteína CTLA-4 en el melanoma, alterando el funcionamiento del sistema inmunitario y debilitándolo para luchar contra las células cancerosas. Como argumenta el doctor Malvehy, “ipilimumab frena esta vía supresora para que el sistema defensivo reaccione de forma adecuada y sea capaz de destruir el tumor”. En declaraciones de Richard Padzur, director de la oficina de evaluación de tratamientos anticancerígenos de la FDA, “YERVOY® es la primera terapia aprobada por la FDA que demuestra claramente que alarga la vida de las personas con melanoma avanzado (metastásico)”.

El estudio clínico en fase III realizado con 649 enfermos de varios países, que habían dejado de responder a otros tratamientos aprobados y comúnmente utilizados para el melanoma, y en los cuales la enfermedad se había extendido y el melanoma no podía ser extirpado quirúrgicamente, mostró que este medicamento aumentaba la supervivencia en unos 10 meses, contra los seis meses y medio de incremento en los enfermos que recibieron una vacuna experimental anticancerosa; es decir, una ga-

nancia de vida de más del 50%. “No cura, prolonga su vida”, puntualiza Manuel Fernández Lorente, dermatólogo del Grupo de Dermatología de Pedro Jaén en Madrid.

Sin embargo, no todo podían ser buenas noticias, y es que Bristol-Myers anunció que cobrará 120.000 dólares por un ciclo de tratamiento completo, que consta de cuatro inyecciones durante un lapso de tres meses. Aunque un portavoz aseguró que la empresa ofrecerá ayuda financiera a algunos enfermos, el precio podría generar un profundo debate sobre el costo de fármacos para el cáncer que prolongan la supervivencia durante nada más que unos meses. Más del 20% de la gente que recibió YERVOY® en la prueba vivió por lo menos dos años, y algunos de ellos mucho más. Pero no hay forma de predecir qué enfermos serían más beneficiados por el fármaco.

Otra desventaja es que la falta de inhibición del sistema inmunitario podría conducir a peligrosos efectos colaterales: colitis y diarrea, pero también hepatitis, disfunción endocrina y problemas en la piel. La FDA comunicó que el 12,9% de los enfermos tratados sufrían graves o fatales reacciones autoinmunes. “No es la típica toxicidad de la quimioterapia” indicó el Dr. Jeffrey Sosman, profesor en el Centro del Cáncer Vanderbilt-Ingram de Nashville, Tennessee. Así, los oncólogos deberán estar capacitados para reconocer los efectos secundarios y tratarlos de inmediato con corticoides. El efecto del YERVOY® en el cáncer es distinto también al de los fármacos de quimioterapia, capaces de matar rápidamente a las células cancerígenas. Con YERVOY®, pueden pasar semanas hasta que el sistema inmunitario comienza a armar su ataque, de modo que mucha gente con melanoma realmente agresivo no dispondría de tiempo suficiente para reaccionar al tratamiento.

Por suerte, hoy en día, la gran mayoría de los melanomas se curan gracias a la detección precoz y a la extirpación del tumor. Alrededor del 20% de estos tumores pueden tener metástasis en ganglios y de estos, menos del 10% desarrolla metástasis a distancia (en otros órganos). Precisamente, “estos son los casos para los que pueda estar indicado YERVOY®”, apunta Joseph Malvehy.

En la actualidad, este medicamento se puede aplicar en los hospitales españoles a modo de uso compasivo, cuando el paciente tiene melanoma con metástasis a distancia y no responde a la quimioterapia. Cuando sea aprobado en España, ya no será necesario el trámite administrativo para solicitar la autorización.

Juan Alberto Arranz Tagarro
ITH / UAM (Madrid)
USC (Santiago de Compostela)

Comienza el estudio en fase IIb con tideglusid, inhibidor de GSK3 para el tratamiento del Alzheimer

Noscira, filial del Grupo Zeltia y especializada en la investigación y desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, ha recibido el permiso por parte de las autoridades sanitarias para realizar su estudio de Fase IIb con Nypta (tideglusib) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este compuesto es un innovador fármaco perteneciente a una nueva familia de compuestos inhibidores de la enzima GSK3. ❖

Moléculas de Pfizer frente al cáncer de pulmón

Pizer ha presentado en la XIV Conferencia Mundial sobre Cáncer de Pulmón de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, celebrado en Ámsterdam el pasado mes de julio, los resultados de algunos compuestos en fases tempranas de investigación frente al cáncer de pulmón: PF-00299804, un inhibidor irreversible de las tirosina kinasas HER 1/EGFR, HER 2 y HER 4 de administración oral, y crizotinib, un novedoso principio activo oral que inhibe la kinasa del linfoma anaplásico (ALK2). ❖

La EMA aprueba Yervoy como nuevo tratamiento para el melanoma metastásico

Las autoridades europeas del medicamento han autorizado la comercialización de ipilimumab (Yervoy, de la compañía Bristol-Myers Squibb) como tratamiento para pacientes adultos con melanoma avanzado cuando han fracasado otros tratamientos. Ipilimumab es una innovadora inmunoterapia que supone la primera innovación en el tratamiento del melanoma de los últimos 30 años. El uso de ipilimumab está aprobado ya en Estados Unidos como tratamiento de segunda línea para este tipo de cáncer. ❖

Solicitud de ampliación de la indicación de Rebif para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Merck Serono ha anunciado la presentación de una solicitud a la Agencia Europea del Me-

dicamento para ampliar la indicación de Rebif, su tratamiento para la esclerosis múltiple. La ampliación solicitada se refiere a la utilización de Rebif en pacientes que han experimentado un único evento desmielinizante, primer síntoma de la enfermedad, y que tienen alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. ❖

La EMA da luz verde a IGIV para la neuropatía motora multifocal

Baxter ha anunciado que el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento ha emitido una opinión positiva para la ampliación de las indicaciones terapéuticas de Kiovig. La ampliación es para el tratamiento de la neuropatía motora multifocal, enfermedad debilitante grave que requiere tratamiento de por vida. ❖

Resultados positivos de Lixisenatida en diabetes tipo II

Sanofi ha presentado en la 71ª edición de las sesiones científicas anuales de la American Diabetes Association en San Diego-California, los datos de cuatro estudios sobre Lixisenatida, agonista del receptor de GLP-1, administrado una vez al día, que se encuentra en fase III de desarrollo clínico, incluidos los datos que muestran resultados positivos en pacientes con diabetes tipo 2 que no han alcanzado el objetivo con tratamientos orales o insulina basal. ❖

Lanzamiento de Lixiana para la prevención del tromboembolismo venoso tras cirugía ortopédica mayor

Daiichi Sankyo Co. Ltd. Ha anunciado el lanzamiento en Japón de Lixiana (edoxabán). La llegada al mercado del medicamento se produce tras la aprobación de comercialización del Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar japonés para las presentaciones de edoxabán en comprimidos de 15 mg y 30 mg, y supone la primera ocasión en que edoxabán se pone a disposición de los pacientes. Este medicamento es un anticoagulante oral de toma única diaria que inhibe de forma específica, reversible y directa el factor de coagulación sanguínea Xa. ❖

Telaprevir recibe la opinión positiva para tratar la infección por el genotipo 1 del virus de la Hepatitis C

Tibotec Virco-Virology BVBA, una de las integrantes de Janssen Pharmaceutical, ha anunciado que el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado un dictamen positivo recomendando la aprobación del telaprevir, un antiviral de acción directa, para el tratamiento de la infección por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C en combinación con interferón pegilado y ribavirina que es el tratamiento estándar actual. ❖

Resultados en fase I de una nueva terapia para el glaucoma

Sylentis, del Grupo Zeltia, pionera en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos basados en la tecnología del silenciamiento génico mediante ARN de interferencia, ha presentado durante el Congreso Mundial del Glaucoma, celebrado en París, dos estudios basados en sus investigaciones con esta metodología. Uno de los estudios detalla los datos del ensayo en fase I con un novedoso tratamiento tópico para el glaucoma y la hipertensión ocular. El otro estudio, recoge los datos de eficacia in vitro e in vivo de las 24 dianas para el tratamiento del glaucoma que Sylentis tiene validadas y patentadas. ❖

Lanzamiento en Alemania de Sativex y Actikerall

Amirall ha anunciado el lanzamiento de Sativex y Actikerall en Alemania para, según la compañía "reforzar su presencia en Europa y ofrecer a la sociedad medicamentos innovadores que satisfagan las necesidades médicas no cubiertas". Sativex está destinado como terapia adyuvante para el tratamiento de la espasticidad moderada a grave en la Esclerosis Múltiple en pacientes que no han respondido adecuadamente a otras terapias antiespásticas. Actikerall es una solución tópica para las lesiones no invasivas en el tratamiento dirigido contra la hiperqueratósica queratosis actínica. ❖

Autorización europea para Benlysta

GlaxoSmithKline y Human Genome Sciences han anunciado que la Comisión Europea ha autorizado la comercialización de belimumab (Benlysta) 10 mg/kg como tratamiento adyuvante

en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico con autoanticuerpos positivos y con alto grado de actividad de la enfermedad. ❖

Esteve, primer laboratorio español con la calificación A+

La Memoria de Sostenibilidad 2010 de la farmacéutica Esteve ha logrado la calificación A+ del Global Reporting Initiative (GRI), el principal estándar internacional de elaboración de este tipo de documentos. La compañía destaca que ha logrado este reconocimiento por cuarto año consecutivo y subraya que se trata de "la única compañía farmacéutica" que recibe esta distinción en España. ❖

España exporta tratamiento para la hemofilia a 50 países

Más de 10.000 pacientes hemofílicos de unos 50 países de todo el mundo reciben actualmente el tratamiento necesario para combatir su enfermedad desde la planta biotecnológica de Pfizer en San Sebastián de los Reyes (Madrid). En esta planta se elabora y distribuye a todo el mundo las terapias recombinantes más innovadoras de los factores VIII y IX para el tratamiento de los dos tipos de hemofilia, A y B. En nuestro país esta enfermedad afecta a cerca de 3.000 personas, de las que más de 500 son menores de 15 años. El tratamiento consiste en la administración intravenosa del factor de coagulación deficitario para prevenir o reducir los sangrados. ❖

La FDA aprueba tocilizumab para tratar la artritis idiopática juvenil

La agencia estadounidense del medicamento ha autorizado el uso de tocilizumab, comercializado por Roche con el nombre de Actemra (RoActemra en Europa) como tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica en fase activa en monoterapia o en combinación con metotrexato. Es el primer medicamento aprobado en Estados Unidos para esta enfermedad, una forma rara de artritis que afecta a los niños y cuyo pronóstico a largo plazo es el peor de este grupo de patologías en la niñez. ❖

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)



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

Málaga

3, 4 y 5 de Octubre de 2011



XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología



XXXIII Congreso de la SEF

PROGRAMA

LUNES 3 DE OCTUBRE

09:00 Recogida de documentación del congreso

09:30 Comunicaciones orales: Farmacología vascular-I, Farmacología de productos naturales, Farmacología del dolor e inflamación-I

10:30 Descanso – Café

11:00 Acto de inauguración

11:30 Mesa redonda 1

"Aproximación farmacológica al aceite de oliva"

Moderador

José Antonio González Correa

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Ponencias

Polifenoles del aceite de oliva virgen: de la almazara a la terapéutica

José Luis Espartero Sánchez

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

Farmacodinamia de los derivados del hidroxitirosol en el proceso isquémico

Ana Guerrero Loriguillo

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Modificación de factores de riesgo cardiovascular tras la ingesta de aceite de oliva virgen rico en polifenoles

María Isabel Covas Planells

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Hospital del Mar. Barcelona.

13:00 Conferencia Magistral

"Discovery of the molecular mechanism that allows proliferating cells to feed themselves"

Prof Salvador Moncada

The Wolfson Institute for Biomedical Research at the Cruciform Building. UK.

15:30 Visita y discusión de paneles

17:00 Mesa redonda 2

"Abordaje farmacológico de los procesos neurodegenerativos"

Moderador

José Pavía Molina

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Ponencias

Multiple Sclerosis, an illness with two phases

Oscar Fernández

Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario "Carlos Haya" de Málaga

Fingolimod: a new drug with a new mechanism of action

Heinz Wiendl

MD. Professor of Neurology and Chair, Department of Neurology – Inflammatory disorders of the nervous system and neurooncology. University of Münster (Germany).

Fingolimod Clinical Results

X. Montalbán

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

18:30 Reunión de comisiones

MARTES 4 DE OCTUBRE

09:00 Comunicaciones orales: Farmacología vascular-II, Neuro-psicofarmacología, Farmacología del dolor e inflamación-II

10:00. Mesa satélite I: Nuevo paradigma terapéutico de la hepatitis crónica por VHC

11:00 Conferencia Magistral

"Investigación traslacional y desarrollo de medicamentos"

Dr. Jesús Benavides

Université Paris-Sud. France.

12:00 Mesa redonda 3

"Perspectivas terapéuticas en la diabetes tipo 2"

Moderadores

Manuel Serrano Ríos

Departamento de Medicina. Facultad Complutense de Madrid

Teresa Tejerina Sánchez

Departamento de Farmacología. Facultad Complutense de Madrid.

Ponencias

Una visión general de la Diabetes Mellitus tipo 2. De la epidemiología a la terapéutica

Manuel Serrano Ríos

Departamento de Medicina. Facultad Complutense de Madrid

Alteraciones vasculares en la diabetes y su prevención por fármacos

Teresa Tejerina Sánchez

Departamento de Farmacología. Facultad Complutense de Madrid

Nuevas alternativas terapéuticas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Jesús Reviriego Fernández

Gerencia de Investigación Clínica. Laboratorios Lilly

13:30 Mesa redonda 4

"Uso de las nuevas tecnologías en la docencia en Farmacología"

Moderadora

Inmaculada Bellido Estevez

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Ponencias

High fidelity simulation-based model for medical education applied to Pharmacology learning

Ross J. Scalse

Division of Research and Technology. Gordon Center for Research in Medical Education. University of Miami. USA

Teaching Pharmacology by a virtual class in Second Life World. Corporative learning

Jorge G. Ruiz

Stein Gerontological Institute. Miller School of Medicine. University of Miami. USA

Enseñanza de la Farmacología mediante un caso práctico realizado en un modelo computerizado de alta resolución

Ponente pendiente de confirmar.

Fundación IAVANTE. Granada.

16:30 Visita y discusión de paneles

16:30. Mesa satélite II: Vernakalant: un nuevo paradigma en la conversión farmacológica de la fibrilación auricular

17:30 Mesa redonda 5

"Artrosis y dolor, evidencias y retos"

Moderadores

María Isabel Martín Fontelles

Área de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos (Madrid)

Patrick Du Souich

Département de Pharmacologie. Faculté de Médecine. Université de Montréal

Ponencias

Modelos animales de dolor músculo-esquelético: ¿son necesarios? ¿son útiles?

Eva Sánchez

Departamento de Farmacología y Nutrición. Universidad Rey Juan Carlos

Tratamiento de la artrosis: punto de vista del farmacólogo

Patrick Du Souich

Département de Pharmacologie. Faculté de Médecine. Université de Montréal

Nuevos conceptos en artrosis

Ingrid Möller

Instituto Poal de Reumatología, EULAR/OMERACT. Ultrasound working group

Artrosis y dolor músculo-esquelético ¿Nuevas dianas, nuevos candidatos?

Carlos Goicoechea

Departamento de Farmacología y Nutrición. Universidad Rey Juan Carlos.

19:00 Reunión de Comisiones

MIÉRCOLES 5 DE OCTUBRE

09:00 Mesa redonda 6

"Controversias terapéuticas en la farmacología antitrombótica"

Moderador

José Pedro de la Cruz Cortés

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

Ponencias

Novedades en la farmacología de los agentes antitrombóticos

José Pedro de la Cruz Cortés.

Uso perioperatorio de fármacos antitrombóticos

Aurelio Gómez Luque

Resistencia al tratamiento antiagregante

José Antonio González Correa

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

11:30 Mesa redonda 7

"Coloquio-debate sobre autorización y selección de medicamentos"

Moderador

Xavier Carnè Clanelas

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clinic de Barcelona.

Ponentes

César Hernández García

Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios.

Juan José Rodríguez Sendín

Presidencia. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos.

Ana Aliaga Pérez

Secretaría General. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Emili Esteve

Dirección Técnica. Farmaindustria

Galo Agustín Sánchez

Oficina de Evaluación del Medicamento. Servicio Extremeño de Salud.

Antonio Montaña Barrientos

Atención Primaria. Servicio Andaluz de Salud.

12:30 Exposición oral de los paneles seleccionados

15:30 Acto conjunto SEF – SEFC. Conferencia Magistral

"Desafíos de la Farmacología en el nuevo milenio"

Prof. Patrick du Souich

Presidente de la IUPHAR. Département de Pharmacologie. Faculté de Médecine. Université de Montréal

16:30. Asamblea de la SEF (entrega de premios y becas).

Mecanismos implicados en el efecto protector de citoquinas pertenecientes a la familia Factores de Crecimiento Transformante- β frente al desarrollo de dolor neuropático

Ana M Peiró

*Aquilino Lantero^{a,d}, Mónica Tramullas^{a,d}, Alvaro Díaz^{a,b,c}, David Merino^{a,d},
María A. Hurlé^{a,d}*

RESUMEN

Un estudio epidemiológico reciente, realizado en más de 46.000 individuos de 16 países europeos, incluida España, puso de manifiesto que aproximadamente 1 de cada 5 adultos padece dolor crónico, de intensidad moderada-severa, de una duración de 7 años en promedio. Además de esta gran prevalencia, destaca el coste humano, el impacto socio-sanitario y las limitaciones de los tratamientos existentes actualmente. Prácticamente, dos tercios de las personas entrevistadas que padecen dolor crónico refirieron tener un control inadecuado del dolor. Estudios recientes demuestran que citoquinas y factores de crecimiento son importantes reguladores de la plasticidad neural patológica que subyace a los procesos de dolor crónico. En este estudio aportamos resultados que sugieren un efecto protector ejercido por citoquinas de la familia de Factores de Crecimiento Transformante-beta (TGF- β) frente al desarrollo de dolor crónico neuropático. Hemos validado en ratones la capacidad de los TGF- β para interferir con el desarrollo de hiperalgesia mecánica tras la lesión de un nervio periférico. Nuestros resultados permiten postular el valor de los TGF- β s como dianas terapéuticas potenciales y podrían constituir el punto de partida para el desarrollo de nuevos analgésicos que actuarían incrementando la actividad del sistema opioide endógeno.

La Sociedad Española del Dolor refiere que el 11 por ciento de la población española padece dolor crónico. Los tipos más frecuentes son el dolor osteoarticular, que padece el 61 por ciento de los pacientes, y el dolor neuropático, que afecta al 49 por ciento de los enfermos. El tiempo medio de evolución del dolor crónico es de seis años y

medio y, como consecuencia del mismo, el 30 por de los pacientes se ven obligados a acogerse a la baja laboral. El impacto en la economía del dolor crónico es superior al 2% del PIB. Un estudio epidemiológico reciente,¹ realizado con más de 46.000 individuos de 16 países de la UE, revela que estos datos son extrapolables a la población adulta europea y, no solo pone de manifiesto la elevada prevalencia del dolor crónico entre la población, sino también su gran coste en términos humanos (un tercio de los entrevistados refiere su deseo de morir por no soportar la intensidad del dolor), y las enormes limitaciones de los tratamientos analgésicos actuales (prácticamente dos tercios de estos pacientes refieren un control inadecuado del dolor). El abordaje terapéutico se concentra en dos grupos farmacológicos fundamentalmente: los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los opioides. Estos fármacos no son universalmente eficaces y hay determinados tipos de dolor crónico que son altamente resistentes a cualquier tipo de tratamiento.

Estudios recientes indican que algunos factores tróficos y citoquinas juegan un papel importante a nivel del SNC y en neuronas sensoriales periféricas, orquestando los cambios dinámicos que determinan la sensibilidad dolorosa del individuo a lo largo de la vida, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.²⁻⁵ Dos estudios muy recientes, uno de ellos de nuestro grupo, ponen de manifiesto que la superfamilia de Factores de Crecimiento Transformante- β (TGF- β : transforming growth factors- β) juega un papel relevante en los procesos de plasticidad neural patológica que conduce al estado de dolor crónico neuropático.^{6,7}

La familia TGF- β constituye el prototipo de

a. Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, 39011 Santander, Cantabria, Spain. b. Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria IBBTEC (UC-CSIC-IDICAN), Spain, 39011 Santander, Cantabria, Spain. c. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Spain. d. Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla IFIMAV, 39011 Santander, Cantabria, Spain.

factores de crecimiento multifuncionales, capaces de regular una gran variedad de procesos celulares que abarcan proliferación, diferenciación, muerte celular y reparación de prácticamente todos los tejidos del organismo, incluido el SN.^{8,9} En la actualidad se han identificado numerosos miembros que, en función de la similitud de sus secuencias, se agrupan en varias subfamilias: TGF- β s, activinas, BMPs (bone morphogenetic proteins), etc. Los TGF- β s ejercen sus acciones a través de receptores con actividad serina-treonina quinasa. En base a sus características estructurales y funcionales los receptores se dividen en dos subfamilias: tipo I y tipo II. Los receptores tipo II están fosforilados de forma constitutiva y la fijación del ligando origina el reclutamiento y fosforilación del receptor tipo I. Este último receptor es el elemento responsable de la transmisión de la señal a través de la fosforilación de factores de transcripción denominados SMADs.¹⁰ Una vez fosforiladas, las SMADs se incorporan al núcleo donde se unen a determinadas secuencias promotoras de genes diana, interactúan con factores de transcripción o reclutan coactivadores o correpresores, regulando positiva o negativamente la transcripción de genes específicos de cada tipo celular.¹¹ Recientemente, se ha demostrado que estas citoquinas también ejercen efectos a través de otras vías de señalización no canónicas (Rho, Ras-ERK, TAK1-p38MAPK, TAK1-JNK, PI3K-Akt).^{12,13} Además, existen interacciones cruzadas con otras vías de señalización, siendo particularmente relevante la interacción de TGF- β s con la vía de Wnt/beta-catenina.^{14,15} Teniendo en cuenta la simplicidad del sistema de señalización de los TGF- β s, la variedad de respuestas evocadas, y la robustez de su señal, capaz de determinar el destino final de las células sobre las que actúa, se comprende la necesidad de un estrecho control en los distintos niveles de su cascada de señalización.^{17,18} Entre los mecanismos que regulan la señalización a nivel receptorial se encuentra el pseudo-receptor denominado BAMBI (BMP and activin membrane bound inhibitor). BAMBI es una proteína transmembranal cuyo dominio extracelular se asemeja estructuralmente al de los receptores tipo I; sin embargo, el dominio intracelular carece de dominio serina-treonina quinasa. La formación de complejos receptoriales entre BAMBI y los receptores tipo II inhibe la señal de activinas, BMPs y TGF- β s ya que, la ausencia del dominio quinasa, impide la transmisión de la señal al interior celular.^{19,20}

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio⁶ demuestran la existencia de una elevada expresión de transcritos de diversos miembros de la familia TGF- β , sus receptores,

y del pseudorreceptor BAMBI, en regiones estrechamente relacionadas con el control de la transmisión nociceptiva (ganglio dorsal, asta dorsal de la médula, sustancia gris periacueductal, núcleos talámicos, corteza somatosensorial y cíngulada), particularmente en áreas del SN ricas en receptores y/o péptidos opioides. En base a estos hallazgos, nos planteamos la hipótesis de que esta familia de factores de crecimiento podría estar implicada en el procesamiento de las señales nociceptivas. Generamos ratones que carecen del gen del pseudorreceptor BAMBI, antagonista fisiológico de TGF- β s. Pudimos constatar que estos animales manifiestan en el SNC hiperfunción de las vías de señalización de TGF- β . El análisis de la respuesta de los ratones *BAMBI-KO* en pruebas conductuales que valoran nocicepción, demostró que la ausencia de *BAMBI* condiciona un incremento del umbral nociceptivo en modelos de dolor agudo, y retrasa el desarrollo de hiperalgesia y alodinia mecánicas en modelos experimentales de dolor crónico neuropático. El umbral nociceptivo recobraba valores similares a los de los animales silvestres cuando los animales *BAMBI-KO* eran tratados con antagonistas opioides, implicando estos resultados al sistema opioide endógeno. Pudimos constatar que en los animales *BAMBI-KO* hay incremento en la producción de péptidos opioides endógenos (encefalinas y beta-endorfina) por parte de neuronas de la médula espinal, lo que confiere a estos animales un fenotipo anti-hiperalgésico dependiente de la activación de receptores opioides. Nuestro análisis de expresión génica sugiere que un incremento de la actividad transcripcional de genes codificantes de péptidos opioides podría ser el sustrato de la menor sensibilidad nociceptiva mostrada por los animales que carecen del gen codificante de BAMBI.

Estos estudios son la base de nuestros actuales objetivos: a) Estudiar los mecanismos moleculares implicados en el efecto protector de TGF- β s frente al dolor crónico patológico, en ratones *BAMBI-KO* y silvestres sometidos a lesión del nervio ciático. b) Validar la eficacia anti-hiperalgésica de tratamientos dirigidos a modificar la función y/o expresión de TGF- β en modelos experimentales de dolor neuropático.

A continuación presentamos un resumen de las actividades realizadas durante el último año y los resultados obtenidos.

En el primer bloque de experimentos, focalizamos nuestra actividad en dilucidar los mecanismos pre- y post-sinápticos implicados en la modulación del sistema opioide endógeno ejercida por la familia TGF- β , así como sus

consecuencias funcionales y farmacológicas en situación de dolor crónico.

PROTEÍNAS RECOMBINANTES DE LA FAMILIA TGF- β INDUCEN LA EXPRESIÓN DE GENES CODIFICANTES DE PÉPTIDOS OPIOIDES EN EXPLANTES DE MÉDULA ESPINAL

Nuestros resultados preliminares indicaban la existencia de una correlación lineal directa, significativa, entre los niveles de expresión génica de citoquinas pertenecientes a la familia TGF- β y la de genes codificantes de péptidos opioide endógenos en la médula espinal.⁶ Típicamente, los efectores de la vía de señalización de TGF- β se comportan como factores de transcripción. Así pues, nuestro primer objetivo fue analizar si los TGF- β eran capaces de modificar la expresión de los genes codificantes de péptidos opioides POMC y PENK. Para ello, cultivos organotípicos de explantes de médula espinal fueron incubados en un medio que contenía proteínas recombinantes de la familia TGF- β . Seleccionamos TGF- β 1, activina A y BMP-7 como representantes de las principales subclases de la superfamilia.²¹ Nuestros resultados mostraron que los TGF- β s analizados incrementaban significativamente los niveles medulares de expresión de ARNm de POMC y/o PENK. Estos datos son consistentes con nuestros resultados previos y con trabajos que demostraron la capacidad de diversos miembros de la familia TGF- β para regular la expresión de genes codificantes de opioides endógenos en diversos tipos celulares, tanto de humanos como de ratones, *in vitro*^{21,22,23} e *in vivo*.²⁴

POSTULAMOS QUE EL INCREMENTO DE LA SEÑALIZACIÓN DE TGF- β S PROVOCA UN AUMENTO DE LA TRANSCRIPCIÓN, EXPRESIÓN Y LIBERACIÓN SINÁPTICA DE MEDIADORES OPIOIDES, CUYA CONSECUENCIA SERÍA LA INHIBICIÓN DE LAS SEÑALES NOCICEPTIVAS.

Así pues, este conjunto de resultados sugiere que la señal de TGF- β s incrementada, que es la característica más sobresaliente de los ratones BAMBI-KO, provoca un aumento de la actividad transcripcional, expresión y liberación sináptica de mediadores opioides que, como consecuencia, daría lugar al fenotipo hipoalgésico que hemos descrito previamente.⁶ En este sentido, diversos estudios muestran la acción inhibitoria de encefalinas y β -endorfina

liberadas por interneuronas a nivel espinal sobre la transmisión de la información nociceptiva en la primera sinapsis sensorial del asta dorsal.²⁵ Más aun, la terapia génica medular con POMC o PENK produce analgesia asociada a un incremento en la producción local de β -endorfina o encefalina por poblaciones específicas de neuronas opioidérgicas espinales.^{26,27} Además, se ha demostrado que los ratones deficientes en PENK muestran respuestas incrementadas frente a estímulos nociceptivos,²⁸ y los ratones transgénicos con deficiencia selectiva de β -endorfina no presentan el fenómeno de analgesia inducida por estrés, que está mediada por opioides.²⁸ Por lo tanto nuestros datos sugieren sólidamente que la hipoalgnesia de los ratones BAMBI-KO podría estar mediada por un incremento de la liberación sináptica de opioides y subsiguiente activación de los receptores opioides.

LA INHIBICIÓN DE LA DEGRADACIÓN DE LAS ENCEFALINAS LIBERADAS AL ESPACIO SINÁPTICO POTENCIÓ EL FENOTIPO HIPOALGÉSICO DE LOS RATONES BAMBI-KO EN MODELOS DE DOLOR NEUROPÁTICO

Se ha demostrado en el animal de experimentación que la protección de los péptidos opioides liberados en las sinapsis opioidérgicas frente a la degradación, mediante el tratamiento con inhibidores de ectopeptidasas, proporciona analgesia en diversos modelos de dolor.^{29,30} En particular, la administración sistémica del inhibidor dual de peptidasas RB101 induce una potente acción antinociceptiva tanto en ratas normales como en aquellas sometidas a modelos de dolor neuropático,³¹ debido al consiguiente incremento de los niveles sinápticos de encefalinas.³²

En base a estos hallazgos, nuestro siguiente objetivo fue analizar si el fenotipo antialodínico de los ratones BAMBI-KO era sensible a la protección de los péptidos opioides con inhibidores de peptidasas. Ratones silvestres y BAMBI-KO fueron sometidos a lesión del nervio ciático y se monitorizó diariamente el desarrollo de hiperalgnesia y alodinia mecánicas valorando el reflejo de retirada de la pata lesionada ante la aplicación de monofilamentos de vonFrey, que ejercen presiones crecientes sobre la superficie plantar. Cuando los ratones de cada genotipo alcanzaron un nivel de alodinia mecánica equivalente, previamente determinado, se les administró el inhibidor de encefalinasas RB-101 y se valoró la respuesta a la estimulación

mecánica transcurridos 30 minutos. En estas condiciones, el efecto antialodínico de RB101 fue significativamente superior en los animales BAMBI-KO que en los silvestres, resultado que concuerda con unos niveles superiores de expresión espinal de opioides endógenos. Más aun, el antagonista naltrexona antagonizó completamente el efecto analgésico de RB101 en los ratones BAMBI-KO. Puesto que la potencia analgésica de los inhibidores de peptidasas es dependiente de la magnitud de la liberación sináptica de opioides endógenos, nuestros resultados nuevamente apoyan que el incremento de encefalinas espinales es el mecanismo que protege a los ratones BAMBI-KO del desarrollo de alodinia tras la lesión de un nervio periférico.

Nuestros resultados también confirman que en condiciones de dolor neuropático, existe un tono encefalinérgico inhibitor incrementado, que trataría de neutralizar la respuesta hiperalgésica que se produce tras la lesión nerviosa, que se pone de manifiesto al administrar el inhibidor del catabolismo de los opioides endógenos.³³ Además, es interesante subrayar que la inhibición de los enzimas implicados en la degradación de los péptidos opioides constituye una herramienta eficaz para evaluar el papel del tono opioide endógeno en una situación experimental, en este caso el dolor neuropático.

A NIVEL POST-SINÁPTICO, LA AUSENCIA DE BAMBI NO MODIFICÓ EL ACOPLAMIENTO ENTRE RECEPTORES OPIOIDES Y PROTEÍNAS GAI/GAO TRANSDUCTORAS DE LA SEÑAL TRAS LA ACTIVACIÓN POR AGONISTAS

El solapamiento existente en la localización de diversos receptores de TGF- β s y BAMBI con los receptores opioides de tipo μ^6 a nivel del asta dorsal de la médula espinal nos condujo a valorar si la señalización TGF- β , además de modular presinápticamente el sistema opioide endógeno, podría ejercer también acciones post-sinápticas sobre receptores opioides y/o sus vías de señalización. Para ello, determinamos el acoplamiento entre receptores opioides y sus proteínas G asociadas en animales BAMBI-KO y silvestres, mediante el análisis de la fijación inducida por agonistas de un análogo no hidrolizable de GTP, el [³⁵S]GTP γ S, en preparados de membranas de médula espinal. Se utilizaron agonistas selectivos de receptores opioides μ (DAMGO) δ (DESLET) y κ (U69,593). En condiciones control, no se observaron diferencias entre genotipos en la fijación de [³⁵S]GTP γ S basal o estimulada por agonistas opioides μ , δ y κ , siendo el efecto máximo y la potencia de

los diferentes agonistas similar en los ratones BAMBI-KO y silvestres. En ratones sometidos a dolor neuropático mediante lesión del nervio ciático tampoco se observaron diferencias entre genotipos en la estimulación inducida por agonistas de la fijación de [³⁵S]GTP γ S. Estos resultados sugieren que la ausencia de BAMBI no modifica la eficacia del acoplamiento entre receptores opioides y sus proteínas transductoras de la señal G α_i /G α_o tras la activación del receptor por agonistas, ni en condiciones basales ni tras el desarrollo de dolor neuropático.

LA EXPRESIÓN MEDULAR DE GENES CODIFICANTES DE RECEPTORES OPIOIDES SE ENCUENTRA INCREMENTADA EN LOS RATONES BAMBI-KO SOMETIDOS A DOLOR NEUROPÁTICO

El análisis de expresión génica en la región lumbar de la médula espinal, mostró que los animales BAMBI-KO, en condiciones de dolor neuropático, sobre-expresaban genes codificantes de receptores opioides μ y δ , en comparación con los ratones BAMBI-KO control. Obviamente, es imprescindible demostrar que el incremento de ARNm se traduce a un incremento de la síntesis de proteínas y de los receptores a nivel de la membrana celular. De confirmarse, este efecto también contribuiría a incrementar el efecto de los opioides endógenos y, previsiblemente de los fármacos opioides administrados exógenamente.

EL EFECTO ANTINOCICEPTIVO DE LA MORFINA ESTÁ POTENCIADO EN LOS ANIMALES BAMBI-KO SOMETIDOS A DOLOR NEUROPÁTICO

En ratones silvestres y BAMBI-KO sometidos a lesión del nervio ciático se monitorizó diariamente el desarrollo de hiperalgnesia y alodinia mecánicas valorando el reflejo de retirada de la pata lesionada ante la aplicación de filamentos de von Frey sobre la superficie plantar. Cuando los ratones de cada genotipo alcanzaron un nivel de alodinia mecánica equivalente, recibieron dosis acumulativas de morfina (1, 3 y 10 mg/kg) y se determinó la respuesta analgésica 30 minutos después de cada dosis. La acción antinociceptiva de la morfina a dosis bajas fue similar en ambos genotipos pero con las dosis intermedias (3 and 6 mg/kg) las respuestas alodínicas fueron significativamente menores en los ratones BAMBI-KO que en los silvestres. Estos resultados indican que los ratones BAMBI-

KO en condiciones de dolor neuropático son más sensibles a la acción antinociceptiva de la morfina que los silvestres, lo que estaría en concordancia con la regulación a la alza de los receptores opioides en la membrana neuronal. No obstante, este mecanismo, como hemos comentado anteriormente, requiere confirmación mediante western blot o autorradiografía.

Estos resultados, sin embargo, son poco conciliables con la ausencia de diferencias entre genotipos observada en los estudios de fijación de [³⁵S]GTPγS inducida por agonistas en ratones con dolor neuropático. En este momento se encuentran en marcha en nuestro laboratorio experimentos dirigidos a analizar más profundamente las consecuencias de la delección de BAMBI sobre sistemas de transducción y vías de señalización activadas tras la activación del receptor opioide que podrían explicar esta discrepancia.

LA ADMINISTRACIÓN DE TGF-B1 RECOMBINANTE RETRASA EL DESARROLLO DE DOLOR NEUROPÁTICO TRAS LA LESIÓN DEL NERVIÓ CIÁTICO EN RATONES SILVESTRES, MIENTRAS QUE EL TRATAMIENTO CON UN ANTICUERPO ANTI TGF-B LO ACELERA

Nuestro siguiente bloque de objetivos se centró en validar el posible efecto antialodínico de miembros específicos de la superfamilia TGF-β. La hipótesis de trabajo era que, entre ellos, deberíamos encontrar alguno/s con capacidad para retrasar el desarrollo de dolor neuropático tras la lesión del nervio ciático. El primero en analizarse ha sido el propio TGF-β1. Nuestros resultados muestran que la administración continua de TGF-β recombinante, mediante mini bombas osmóticas colocadas en el momento en que se practica la lesión del nervio ciático, retrasa significativamente la aparición de dolor neuropático en ratones silvestres. Por el contrario, el tratamiento crónico con un anticuerpo neutralizante dirigido contra las tres isoformas de TGF-β acelera el desarrollo de alodinia mecánica.

En resumen, nuestro estudio aporta resultados que demuestran el papel de las citoquinas pertenecientes a la familia TGF-β como moduladoras de la percepción dolorosa, con un efecto protector frente al desarrollo de dolor neuropático. Hemos validado en animales sometidos a modelos de lesión nerviosa la capacidad de TGF-β1 para interferir con el desarrollo de alodinia mecánica. Nuestros

resultados permiten postular el valor de los TGF-βs como potenciales dianas terapéuticas y podrían constituir el punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos analgésicos que actuarían incrementando la actividad del sistema opioide endógeno.

AGRADECIMIENTOS

RB-101 fue generosamente facilitado por el Dr. Bernard Roques. El trabajo está financiado por: Sociedad Española de Farmacología y Laboratorios Almirall; Instituto de Salud Carlos III (RTICS: RD06/001/1016); Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2010-16894); Fundació La Marató de TV3 (Grant 072131).

Bibliografía

1. Breivik H et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 10(4):287-333 (2006).
2. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 29:507-38 (2006).
3. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*.2001;413:203-10.
4. Boucher TJ et al. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science*, 290:124-127 (2000).
5. Yajima Yet al. Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice. *J Neurochem*. 93(3):584-94. (2005).
6. Tramullas M et al. BMP and Activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) reveals the involvement of the TGF- β family in pain modulation. *J. Neurosci.*, January 27, 2010 • 30(4):1502–1511.
7. Echeverry S et al. Transforming growth factor-beta1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. *Mol Pain*. 2009 Mar 27;5:16.
8. Unsicker K, Kriegelstein K. TGF-betas and their roles in the regulation of neuron survival. *Adv Exp Med Biol*. 513:353-74. (2002)
9. Bottner M et al.The Transforming Growth Factor- β s: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. *J. Neurochem*. 75:2227-2240 (2000).
10. Massague J et al. Smad transcription factors. *Genes Dev*. 19, 2783-810 (2005).
11. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005; 21:659-93.
12. Prud'homme GJ. Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab Invest*. 2007; 87:1077-91.
13. Derynck, R, Zhang, YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*. 2003;425:577–584.
14. Sekiya T et al. Identification of BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI), an inhibitor of transforming growth factor-beta signaling, as a target of the beta-catenin pathway in colorectal tumor cells. *J Biol Chem*. 2004;279:6840-6846.
15. Zhang M et al. Smad3 prevents beta-catenin degradation and facilitates beta-catenin nuclear translocation in chondrocytes. *Biol Chem*. 2010 Jan 22.
16. Zhu AJ, Scott MP. Incredible journey: how do developmental signals travel through tissue? *Genes Dev*. 2004; 18(24):2985-97.
17. Massagué J, Chen Y-G. Controlling TGF-beta signaling. *Genes And Development*, 14:627-644 (2000).
18. Itoh S, ten Dijke P. Negative regulation of TGF-beta receptor/Smad signal transduction. *Curr Opin Cell Biol*. 2007 Apr;19(2):176-84.
19. Onichtchouk D et al. Silencing of TGF-beta signalling by the pseudoreceptor BAMBI. *Nature* 401, 480-485 (1999)
20. Yan X et al. Human BAMBI cooperates with Smad7 to inhibit transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem*. 284(44):30097-104. (2009)
21. Bottner M et al.The Transforming Growth Factor- β s: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. *J. Neurochem*. 2000; 75:2227-2240.
22. Kamphuis S, et al. T helper 2 cytokines induce preproenkephalin mRNA expression and proenkephalin A in human peripheral blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* 1997; 79:91–99.
23. Kavelaars A, Heijnen CJ. Expression of preproenkephalin mRNA and production and secretion of enkephalins by human thymocytes. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917:778–783.
24. Nudi M, et al. Bone morphogenic protein (Smad)-mediated repression of proopiomelanocortin transcription by interference with Pitx/Tpit activity. *Mol Endocrinol* 2005; 19:1329–1342.
25. Bouret S, et al. Evidence that TGF beta may directly modulate POMC mRNA expression in the female rat arcuate nucleus. *Endocrinology* 2000; 142:4055–4065.
26. Yaksh TL et al. Studies on the intrathecal effect of beta-endorphin in primate. *Brain Res* 1982; 241:261–269.
27. Hao S, et al. Transgene-mediated enkephalin release enhances the effect of morphine and evades tolerance to produce a sustained antiallodynic effect in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102:135–142.
28. Wu CM et al. Regulated, electroporation-mediated delivery of pro-opiomelanocortin gene suppresses chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Gene Ther* 2004; 11:933–940.
29. König M et al. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. *Nature* 1996; 383:535–538.
30. Rubinstein M et al. Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking β -endorphin by site-directed mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:3995–4000.
31. Jutkiewicz EM. RB101-mediated protection of endogenous opioids: potential therapeutic utility? *CNS Drug Rev*. 2007;13:192-205.
32. Noble F, Roques BP Protection of endogenous enkephalin catabolism as natural approach to novel analgesic and antidepressant drugs. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11:145-59.
33. Noble Fet al. Inhibition of the enkephalin-metabolizing enzymes by the first systemically active mixed inhibitor prodrug RB 101 induces potent analgesic responses in mice and rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 261:181-90.
34. Nieto MM et al. Facilitation of enkephalins catabolism inhibitor-induced antinociception by drugs classically used in pain management. *Neuropharmacology*. 2001. 41:496-506.

Un vistazo general sobre las nuevas recetas médicas

Desde hace varios años se esperaba una modificación del RD de receta médica. Era una necesidad cada vez más inminente pues la reglamentación vigente databa de 1984¹, previa incluso a la Ley del Medicamento de 1990, y era desarrollada por una Orden Ministerial de 1994².

Eva M^a Pérez Sacristán

Como ya expresaba la Ley de Garantías, el texto enuncia con claridad absoluta que la receta médica es válida para todo el territorio nacional y se garantiza al paciente que el tratamiento prescrito pueda ser dispensado en cualquier farmacia del país

En 2006 se publicó la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios en la que ya se disponía la necesidad de desarrollar varios puntos novedosos como son la receta electrónica y las órdenes hospitalarias de dispensación. También incluía a los odontólogos como agentes con capacidad de recetar³.

Desde entonces se ha avanzado mucho tecnológicamente y la receta electrónica ya ha hecho varios simulacros de implantación o "programas piloto" en las Comunidades Autónomas para enmendar errores y probar su viabilidad siendo, de manera generalizada, un éxito.

Pero no sólo se trata de incorporar nuevas tecnologías. Recientemente la Ley de Garantías y Uso racional del Medicamento⁴ se ha visto modificada para incorporar a la prescripción a podólogos y enfermeros, si bien en distintas condiciones unos que otros ya que, mientras los primeros obtienen capacidad plena de prescribir, a los enfermeros se les faculta para recomendar medicamentos de no-prescripción y realizar seguimientos de tratamientos instaurados.

El nuevo RD 1718/2010⁵ atiende a ambas necesidades, por un lado introduce a los podólogos dentro del grupo de agentes con capacidad para recetar y crea la "orden de dispensación" para uso de los enfermeros facultados y acreditados individualmente al efecto y en la que, por lo demás, se deberán justificar los mismos datos que componen la receta médica; por otro lado establece los pormenores con que se debe desarrollar la receta electrónica.

Como ya expresaba la Ley de Garantías, el texto enuncia con claridad absoluta que la receta médica es válida para todo el territorio nacional y se garantiza al paciente que el tratamien-

to prescrito pueda ser dispensado en cualquier farmacia del país. Estas puntualizaciones son importantes porque, aunque en el RD de receta médica de 1984 se daban por supuestas, con el tiempo surgieron problemas: a principios de la década pasada la Comunidad Navarra ideó una semiliberalización de las Oficinas de Farmacia en la que sólo algunas de ellas podían dispensar medicamentos a cargo del SNS. Más recientemente, quizá influenciado por el marco de la actual crisis económica se han dado dudas sobre la dispensación de recetas de transeúntes provenientes de otra Comunidad Autónoma. Estos puntos quedan totalmente aclarados al plasmarlo en el artículo 2.

Llama la atención, en cambio, no ver recogida la antigua demanda de reconocer a los informes de urgencias validez de receta a cargo del SNS o mecanismo análogo para su dispensación por parte de las oficinas de farmacia.

La receta de papel, en sí misma, cambia poco. Mantiene el mismo tamaño (22 x12cm) y se sigue diferenciando por colores el régimen o contingente al que pertenece el paciente: verde para activos en caso de enfermedad común y accidente no-laboral; rojo para pensionistas en los mismos casos anteriores; azul para accidente de trabajo y enfermedad profesional; gris para mutualidades de funcionarios y blanco para las recetas privadas (no financiadas por el SNS). Estos colores podrán no utilizarse en el caso de la receta de papel de cumplimentación informatizada; en este caso, una leyenda en diagonal consignará el régimen y mutualidad del paciente⁶.

El contenido de la receta es muy similar al del modelo anterior. Las principales novedades son: la indicación del rango de edad (lactantes, niños o adultos) cuando proceda y la inclusión

BOE BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO
 Núm. 17 Jueves 29 de enero de 2011 Sec. I. Pág. 6327

ADMINISTRACIÓN U ORGANISMO COMPETENTE	CONTINGENCIA	SISTEMA NACIONAL DE SALUD
PRESCRIPCIÓN (Integrar el medicamento -forma farmacéutica, vía de administración, dosis por unidad y unidades por envase) NOMBRE: Presentación: Dosis: Vía de administración: Unidades por envase: Envases por paciente: Fecha prevista dispensación:	Duración del tratamiento: Prescripción: Fecha prevista dispensación: Fecha de la prescripción:	Paciente (Nombre y apellidos, año de nacimiento y número de identificación): Prescripción (para el medicamento y firma): Fecha de la prescripción:
CUPÓN PRECINTO O ASIMILADO CUPÓN PRECINTO O ASIMILADO CUPÓN PRECINTO O ASIMILADO CUPÓN PRECINTO O ASIMILADO	Fecha prevista dispensación: Fecha de la prescripción:	Fecha de la prescripción:
LA REALIDAD DE ESTE MODELO TIENE EN CUENTA LAS CARACTERÍSTICAS DE LA FICHA PRECINTADA PARA DISPENSAR Y EN LA ACTUALIDAD ES LA FECHA DE PRESCRIPCIÓN LA VALIDACIÓN QUE SE LE DA EN LA FICHA DE PRESCRIPCIÓN. LA VALIDACIÓN QUE SE LE DA EN LA FICHA DE PRESCRIPCIÓN NO SUPLENDRÁ LA VALIDACIÓN QUE SE LE DA EN LA FICHA DE PRESCRIPCIÓN. LA VALIDACIÓN QUE SE LE DA EN LA FICHA DE PRESCRIPCIÓN NO SUPLENDRÁ LA VALIDACIÓN QUE SE LE DA EN LA FICHA DE PRESCRIPCIÓN.		

BOE núm. 129 Martes 31 mayo 1994 16906
ANEXO
 Receta para tratamientos ordinarios
ANVERSO

Sistema Nacional de Salud
ENTIDAD GESTORA **ENFERMEDAD COMÚN O ACCIDENTE NO LABORAL**

PRESCRIPCIÓN
 Descripción del producto, En caso de medicamento DC (o su nombre, forma farmacéutica, vía de administración, dosis por unidad, y unidades por envase)
 D.P.E.
 Fecha: ____/____/____
 Hora: ____:____

PACIENTE (Datos de identificación)
 Nombre y apellidos: _____
 Fecha de nacimiento: ____/____/____
 Sexo: ____

FARMACIA (Datos de identificación y fecha dispensación)
 Nombre: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____
 Fecha de dispensación: ____/____/____

MÉDICO (Datos de identificación y fecha prescripción)
 Nombre y apellidos: _____
 Fecha de prescripción: ____/____/____

CUPÓN PRECINTO

RECETA ORDINARIA

Pero no sólo se trata de incorporar nuevas tecnologías. Recientemente la Ley de Garantías y Uso racional del Medicamento se ha visto modificada para incorporar a la prescripción a podólogos y enfermeros

de la fecha prevista para la dispensación en los casos de los tratamientos crónicos para los que se utiliza más de una receta⁷, en estos casos se calculará la duración de cada uno de los tratamientos, se numerarán las recetas y se estimará, para cada una de ellas, la fecha de dispensación. La caducidad habitual de 10 días de la receta comenzará a contar a partir de la fecha prevista de dispensación⁸ y para las que requieren visado de inspección, a partir de la fecha del visado. En estos casos de emisión de lotes de recetas para un tratamiento crónico de un mismo paciente, no se prescribirán nunca tratamientos de duración superior a tres meses (salvo que las Administraciones Sanitarias determinen otro plazo particular)⁹.

La mayor novedad se encuentra en la regulación de la receta electrónica que, aunque sigue la misma pauta de los datos requeridos para la receta tradicional en papel, sí tiene algunas particularidades.

Para su puesta en funcionamiento el Ministerio de Sanidad debe facilitar el acceso de las demás Administraciones Sanitarias y Mutuas de Funcionarios a sus sistemas electrónicos y bases de datos. En particular, las Administraciones Sanitarias deberán poder incorporar dos datos fundamentales: el código identificador unívoco de usuarios del SNS y el código identificador del medicamento o producto sanitario que figure en el Nomenclator oficial del SNS. La receta médica electrónica generará, además, un código o número identificador de la prescripción de cada medicamento o producto sanitario y la relación activa de los medicamentos del tratamiento en curso.

En este tipo de receta sí podrá prescribirse más de un medicamento o producto sanitario y,

aunque permite la libertad de hacer planes terapéuticos a un año, no se pueden prescribir tratamientos de más de un mes para cada dispensación (salvo excepciones que deberán estar descritas en la ficha técnica del producto). La información de la prescripción se imprimirá y se entregará al paciente.

Para el acceso de las oficinas de farmacia a dicha receta se requerirá la tarjeta sanitaria del paciente, que jamás podrá ser retenida por la farmacia. Las Administraciones determinarán los datos a los que podrá acceder el farmacéutico (en sus modalidades de ejercicio como titular, regente, sustituto o adjunto) pero sólo desde los ordenadores de la oficina de farmacia y acreditados por certificado electrónico. Cada uno de los accesos al historial quedará almacenado en el sistema.

La dispensación electrónica de una receta cursará como un apunte de facturación instantáneo y se remitirá a la Administración los siguientes datos¹⁰: identificación del producto, número de envases, identificación unitaria (cuando sea posible), identificación de la oficina de farmacia dispensadora a través del CIF o NIF del titular y del número de identificación de la farmacia y la fecha de dispensación. Pero en tanto el sistema no está completamente desarrollado y se implante la identificación unívoca de cada presentación de los medicamentos y productos sanitarios que permita su lectura óptica, electrónica o automatizada, los organismos competentes establecerán el procedimiento a seguir y el documento que se aportará, al cual se adjuntarán los cupones precinto como comprobantes de su dispensación.

Quizá uno de los aspectos más interesantes sea la posibilidad de bloqueo cautelar: el farmacéutico puede utilizar esta posibilidad en los casos en que considere que hay error en la prescripción, falta de adecuación con la medicación concomitante, alerta de seguridad (con

El sistema de bloqueo, en realidad, ofrece un diálogo profesional entre especialistas del medicamento largamente buscado y en el que se debe ahondar pues una cooperación leal y abierta repercutirá en una gran mejora de la calidad del Sistema Sanitario

retirada o no del producto o cualquier otro que pueda suponer un riesgo para el paciente. El sistema informará del bloqueo al médico prescriptor, el cual reconsiderará el caso y desbloqueará el apunte, reactivándolo o anulándolo según considere. El farmacéutico deberá informar al paciente cuando proceda al bloqueo de su prescripción.

El sistema de bloqueo, en realidad, ofrece un diálogo profesional entre especialistas del medicamento largamente buscado y en el que se debe ahondar pues una cooperación leal y abierta repercutirá en una gran mejora de la calidad del Sistema Sanitario.

El texto incluye también otras novedades de menor calado como, por ejemplo, la obligatoriedad de la Oficina de Farmacia de entregar un recibo donde conste la identificación del establecimiento, la fecha de dispensación, nombre del medicamento y número de unidades dispensadas, el PVP y la aportación del paciente. Probablemente esta especie de factura de compra tenga su origen en la eliminación del PVP de las cajas de los medicamentos hace unos pocos años. Esta medida fue implantada a demanda de la Industria que, cada vez que veía reducir el precio de sus medicamentos debía recoger todas las unidades dispersas por almacenes y oficinas de farmacia, llevarlas de nuevo a fábrica y cambiarles bien la caja entera o bien volver a etiquetar sobre el precio antiguo y volver a poner en el mercado. Al no consignar el precio en el embalaje todos estos costes se ahorran pero la medida fue vista con recelo por los pacientes, que dejaron de tener una noción concreta del precio oficial de venta de su medicación.

Son muchas las preguntas que nos quedan pendientes con esta bienintencionada norma: sin ánimo de ser pesados, aunque sí reiterativos, nos volvemos a preguntar cuándo se va a dotar a los informes de urgencias del reconocimiento como receta a cargo del SNS puesto que muchos de él provienen y por su propia naturaleza de urgencia no pueden ser postergados hasta que un médico de turno ordinario confirme la prescripción sobre papel del Estado. ¿Qué datos del informe del paciente serán accesibles al farmacéutico? ¿Cómo nos aseguramos que el acceso desde la farmacia realmente lo hará un licenciado en Farmacia?

El sistema de facturación telemática promete ser tan cómodo y rápido como eficaz. En la actualidad las recetas físicas se remiten a los colegios un par de veces por mes en las ciudades grandes y una (a finales) en las demás, esto ocasiona un cierto retraso a la hora del reembolso de dichas recetas que se podría paliar con este sistema pero éste depende de la implantación del "sistema de identificación unívoca de la presentación" que, aún bajo este nombre, tiene toda la apariencia de corresponderse con los sistemas de identificación de traza (Datamatrix, RFID...) que desde hace varios años se están intentando implantar y aún siguen en proyecto pues las complicaciones tanto para la industria como para las distribuidoras son incontables.

Deberemos tener paciencia, el tiempo es el que siempre da respuesta a las preguntas, a veces prematuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, de receta médica. (BOE nº 259, de 26 de octubre de 1984).
2. Orden de 23 de mayo de 1994, sobre modelos oficiales de receta médica para la prescripción para la prestación farmacéutica al SNS (BOE nº 129, de 31 de mayo de 1994). Modificada sucesivamente por RD 1348/03 de 31 de octubre (BOE nº 264); Orden de 29 de septiembre de 1995 (BOE nº 243); Orden de 4 de febrero de 1998 (BOE nº 37)
3. Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 178, de 27 de julio de 2006) art. 77
4. Ley 28/2009 de 30 de diciembre, de modificación de la Ley 29/2006 de 26 de junio de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos (BOE nº 315, 31-Dic-2009)
5. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación (BOE nº 17, de 20 de enero de 2011)
6. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica (ver anexo)
7. Idem ant
8. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica. Art 5, 5b
9. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica. Art 5, 5c
10. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica. Art. 9

Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contacto:

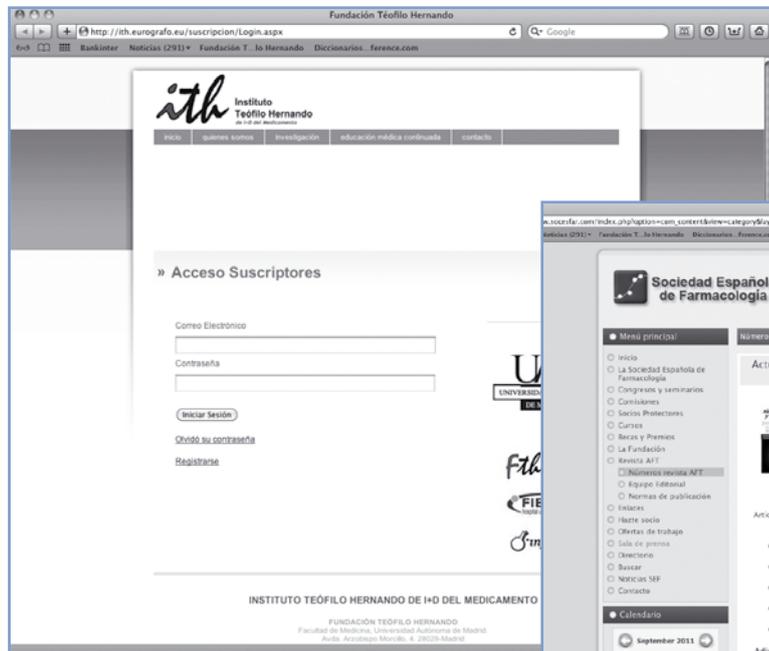
Luis Gandía Juan.
Redactor Jefe.
Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029-Madrid
Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20
c.e.: luis.gandia@uam.es

Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica

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



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



OFERTA DE SUSCRIPCIÓN DE ACCIONES

DNS saca a la venta acciones para conseguir un capital mínimo exigible para obtener el apoyo de instituciones como Genoma España, CDTI, Plan de Emprendedores de la Comunidad de Madrid

DNS nace para posibilitar el desarrollo preclínico y clínico de compuestos que frenen el deterioro neuronal o que produzcan neuroprotección del cerebro lesionado

Disponemos de patentes internacionales de compuestos con potencial proyección farmacoterápica en el ictus, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica

DNS también está iniciando una línea de investigación en el campo de la neurorreparación tras un traumatismo craneoencefálico y de la médula espinal

DNS se ha creado con el apoyo del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, la Fundación Teófilo Hernando y la Fundación de la Universidad Autónoma de Madrid. Con su colaboración, hemos creado un plan de 4 años para el desarrollo preclínico y fase I con, al menos, uno de sus compuestos

SI ESTÁ INTERESADO, CONTACTE CON:

Profesor Antonio García García
Médico y Farmacólogo
e-mail: ith@uam.es



Málaga

3, 4 y 5 de Octubre de 2011



XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

