

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.9 Nº4

DICIEMBRE 2011

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Editorial invitado

Farmacoterapia

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

Comisión de farmacoterapéutica

Fronteras en terapéutica

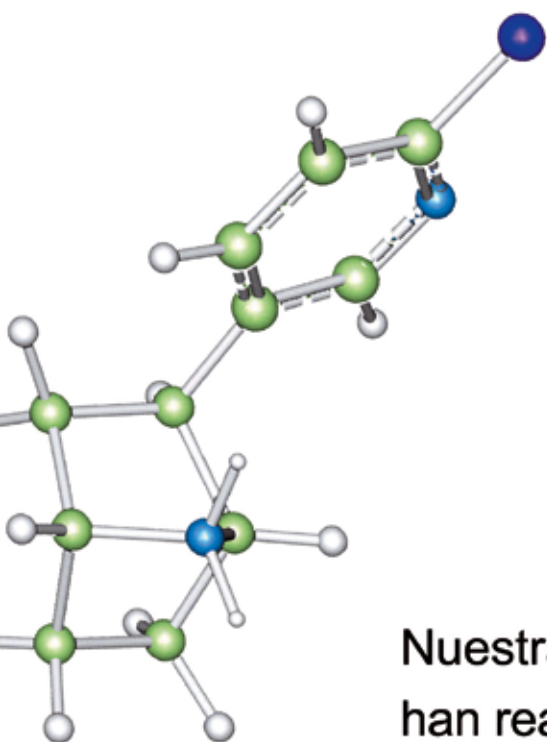
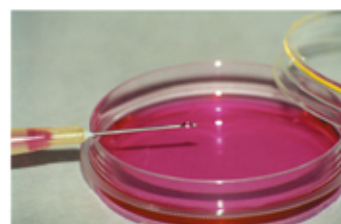
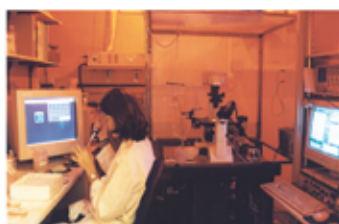
Noticias

La SEF informa

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



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

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



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



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio González Correa

CONSEJO ASESOR:

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

DISTRIBUCIÓN

Eva María Pérez Sacristán

Teléfono: 914 973 720

Correo-e.: evamaria.psacristan@uam.es

PUBLICIDAD: CECILE PUBLICIDAD

Javier Area Usatorre

Teléfono: 915 013 543

Correo-e.: javierarea@cclpublicidad.com

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

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

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Producción Gráfica: PyN Producción Gráfica

Imprime: PyN Producción Gráfica

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Trada: 3.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 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).



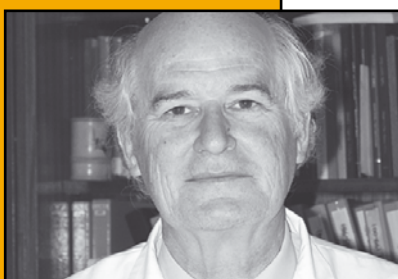
VOL 9 Nº4

ÍNDICE



235 *Editorial de la Presidenta*
Apoyando a la investigación

235



237 *Editorial del Director*
Estudiar siempre

237

240 *Editorial Invitado*
Criterios biogerontológicos a considerar en la terapéutica del viejo

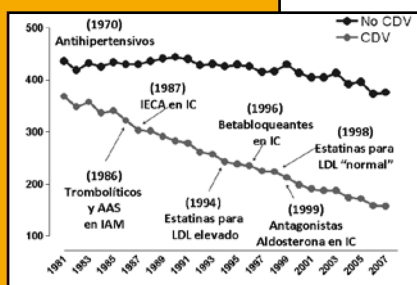


249 *Farmacoterapia*
Utilidad de la Farmacogenética para evitar las reacciones de hipersensibilidad por Carbamazepima

240

254 *Cultura y Fármacos*
EPILEPSIA: de origen diabólico a enfermedad catastrófica

262 *Nuevos Medicamentos*
Cabazitaxel
Belimumab



269 **Farmacovigilancia** *Notas de la AEMPS*

279

274 **Casos farmacoterápicos** *Tres casos, un mismo problema*



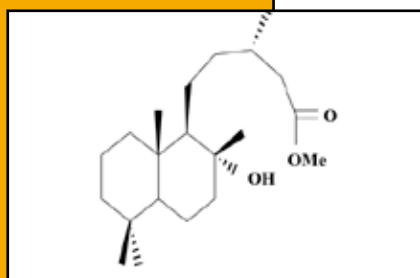
279 **Comisión farmacoterapéutica** *Aportaciones de los medicamentos a la salud y calidad de vida de los pacientes (II)*

293

291 **La SEF informa** 293 *Premio Joven Investigador*

295 *Premio Dolor e Inflamación*

301 *Póster Premiado*



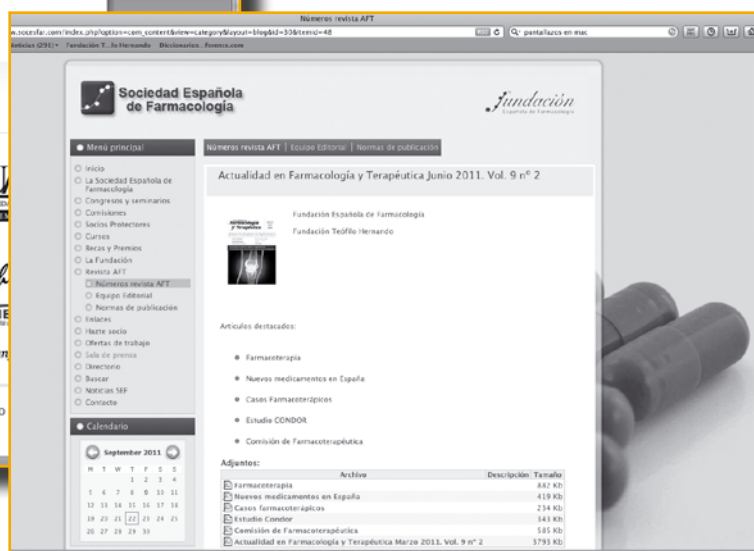
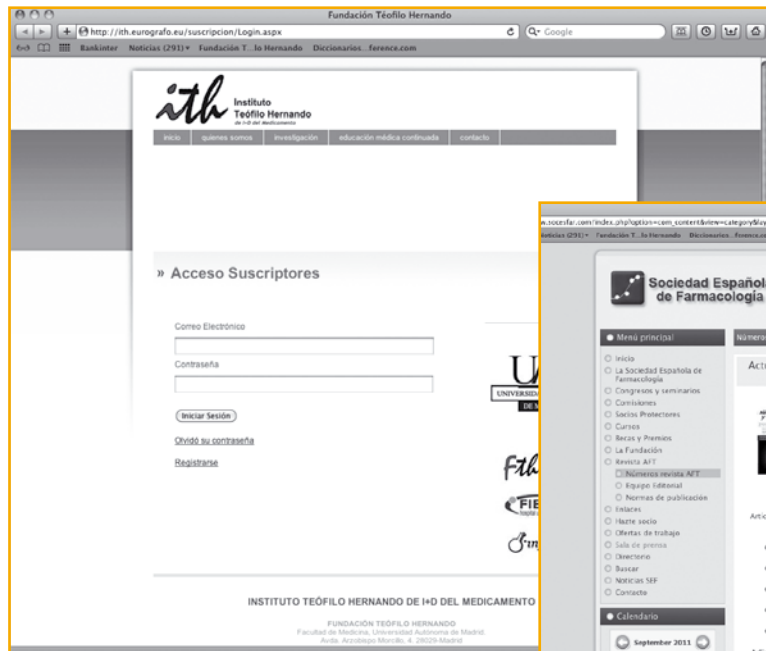
301

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.

Apoyando la Investigación

La prescripción de medicamentos por principio activo no debe excluir la prescripción por denominación comercial, muy al contrario se debería fomentar la prescripción del genérico de marca, teniendo en mente que parte de los ingresos de los genéricos de marca producidos por las compañías farmacéuticas revierten en la sociedad mediante la inversión en investigación + innovación y por tanto generando nuevos fármacos que ayuden a mejorar a calidad de vida de todos los ciudadanos.

[...] el informe concluye que el sector farmacéutico y biotecnológico mundial ha aumentado su inversión en I+D un 6,2 por ciento en el último año [...]

La Comisión Europea (1) ha publicado el informe sobre inversión en I+D de 2011, en el que se pone de manifiesto que cinco de las diez compañías que más invierten en investigación pertenecen al sector farmacéutico. En concreto, la suiza Roche con 7.280 millones de euros invertidos se pone a la cabeza en inversión, arrebatando a Toyota el liderazgo en la clasificación culminando una ascensión de 17 posiciones desde que se publicó el primer informe en 2004. El número dos es para la estadounidense Pfizer, con una inversión de 7.020 millones de euros en I+D, que le hacen subir del quinto al segundo puesto, superando a Microsoft.

También se incluyen entre las 10 primeras los laboratorios MSD (6.400 millones) que sube en tan solo un año desde el puesto 16 hasta el 5, Novartis (6.020 millones), y Johnson & Johnson (5.100 millones). Asimismo es significativa la presencia de otras 10 empresas farmacéuticas en los cuarenta siguientes puestos. La primera europea es la francesa Sanofi, (puesto 14), con algo más de 4.000 millones de inversión. GlaxoSmithKline (puesto 16), Eli Lilly (24), Bayer (28), AstraZeneca (29), Abbott (37), Takeda (39), Bristol-Myers Squibb (40), Boheringer Ingelheim (45) y Amgen (48).

Por sectores, el informe concluye que el sector farmacéutico y biotecnológico mundial ha aumentado su inversión en I+D un 6,2 por ciento en el último año,

“reforzando su posición al frente del mercado global”. El pasado ejercicio, la industria farmacéutica invirtió cerca de 90.000 millones de euros, muy por encima de los 75.000 del sector tecnológico y los 69.000 del sector motor.

Por países, Estados Unidos ocupa el número uno en todas las clasificaciones. En Europa, España es el país que más ha incrementado su inversión en I+D en general, un 23,7 por ciento cuando la media europea ha sido 5,8 por ciento, a pesar de la coyuntura económica. La industria farmacéutica no ha tenido un papel protagonista en este crecimiento, Almirall es la primera farmacéutica española en el ranking europea ocupando el puesto 197 y con una inversión en el 2010 de algo más de 95 millones de euros.

Sin embargo la situación generada por las distintas disposiciones normativas y de forma especial el RDL 9/2011, y su implementación por las Comunidades Autónomas, que establece la prescripción por principio activo y el menor precio, o precio de referencia, hace temer que la inversión en I+D de España en el sector farmacéutico sea cada vez menos. El Real Decreto deja de lado el tiempo y el dinero invertido antes de que un fármaco llegue al mercado/paciente.

En este momento todos los principios activos desarrollados por los com-

[...] el médico es el responsable directo del proceso diagnóstico y terapéutico del enfermo y es el garante de que el paciente reciba la mejor opción terapéutica.

pañías farmacéuticas que invierten en I+D tienen precios de referencia.

Por tanto la prescripción de medicamentos no debe excluir la prescripción por denominación comercial, muy al contrario se debería fomentar la prescripción del genérico de marca, teniendo en mente que parte de los ingresos de los genéricos de marca producidos por las compañías revierten en la sociedad mediante la inversión en investigación + innovación y por tanto generando nuevos fármacos que ayuden a mejorar a calidad de vida de todos los ciudadanos.

Por otra parte el médico es el responsable directo del proceso diagnóstico y terapéutico del enfermo y es el garante de que el paciente reciba la mejor opción terapéutica. La prescripción, por tanto deberá estar basada en la eficiencia y seguridad, eligiendo el medicamento más útil para un determinado paciente. El médico debe tener libertad de prescripción como requisito básico en la relación médico-paciente, respondiendo a criterios de seguridad, eficacia y al menor coste posible.

Los médicos deben poder prescribir de la forma que consideren más conveniente, al amparo de los supuestos contemplados por la ley. Para ello, los sistemas de receta electrónica deben permitir la prescripción de medicamentos tanto por principio activo como por su denominación comercial. Pero no como una excepción, sino como una necesidad justificada para mejorar el cumplimiento terapéutico, evitar duplicidades y errores en la medicación.

No puedo acabar esta editorial sin hacer referencia al XXXIII Congreso de la SEF, en primer lugar dando la enhorabuena y agradeciendo a los organizadores del Congreso, y en especial a los Profesores de la Cruz y González Correa, su buen hacer organizativo, científico y lúdico. También mi enhorabuena a toda la gente joven que participo, este XXXIII Congreso de la SEF lo podríamos llamar de "relevo generacional" por la gran participación de gente joven, destacando sobre todo su alto nivel científico.

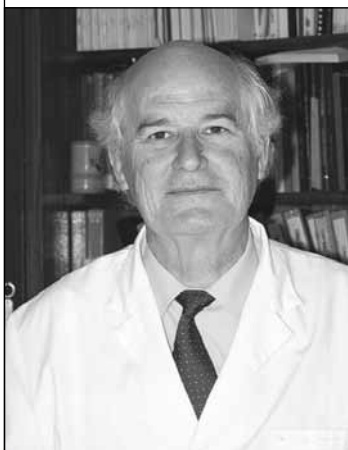
BIBLIOGRAFÍA

1. The 2011 EU Industrial R&D Investment Scoreboard (Draft) has been published within the context of the Industrial Research Monitoring and Analysis (IRMA).



Todo el mundo me dice que tengo que hacer ejercicio. Que es bueno para mi salud. Pero nunca he escuchado a nadie que le diga a un deportista; tienes que leer.

(José Saramago)



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 médico es el único responsable de la prescripción; Sin embargo, existen crecientes condicionamientos económicos y políticos que limitan su libertad para elegir la mejor opción terapéutica para su paciente.

Estudiar siempre

Me comenta mi amigo, el profesor Aron Jurkiewicz (Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil), que ha seguido siempre el consejo de San Isidoro de Sevilla: «Vivir como si se fuera a morir mañana; estudiar como si se fuera a vivir siempre». Aprender y estudiar con continuidad es bueno para todos y todas las profesiones. Pero dada la renovación acelerada del armamentario farmacológico, la actualización continuada de los profesionales sanitarios que manejan los medicamentos es una palpable necesidad. Ello es particularmente importante para el médico que los prescribe o proscribe.

Cuando el médico selecciona un fármaco y extiende una receta, lo hace con el respaldo de la autoridad que le confiere su oficio, basada en la evidencia científica que apoya ese importante acto terapéutico. Sin embargo, la prescripción de medicamentos está sujeta a condicionamientos económicos, políticos y sociales que, alejados de los preceptos académicos, vulneran cada vez más la milenaria tradición de que el médico puede elegir libremente la mejor opción terapéutica para su paciente. Él y solo él es el único responsable de dicho acto terapéutico, sea para bien (el alivio de los síntomas o la curación de una enfermedad) o para mal (el fracaso del tratamiento o los efectos adversos de la medicación prescrita).

Hace unas semanas impartí una charla farmacoterápica dirigida a un numeroso colectivo de médicos de familia. Me sorprendió el encendido debate que la siguió y la participación activa de un buen puñado de compañeros. Una médica me preguntó por mi opinión sobre una controvertida medicación y dijo que el farmacólogo clínico de su centro de salud había enviado una circular aseverando que la prescripción de esa medicación era como recomendar al paciente que tome un placebo. Me sorprendió lo convencida que estaba y el hecho de que intentara convencer a sus cientos de compañeros de la audiencia para que dejaran de prescribir tal medicación.

Para responder a mi interlocutora le hice dos preguntas. La primera intentaba aclarar la especialidad del redactor de la circular y si era un farmacólogo clínico o un farmacéutico de atención primaria. Con la segunda quise conocer el apoyo científico y las fuentes de información utilizadas por el autor de la circular. La médica de familia me contestó que se trataba de un farmacéutico de atención primaria (al que ella y otros muchos médicos llaman “farmacólogo clínico”) y que redactó la circular sobre la base de un meta-análisis que concluía que los ensayos clínicos incluidos no respaldaban el uso clínico de tal medicación. Le aclaré que a nivel mundial, y en España un farmacólogo clínico es un médico que ha hecho largas estancias en distintos servicios de especialidades clínicas y en servicios de farmacología clínica, y que tiene experiencia directa en la realización de ensayos clínicos. Le sugerí que hiciera caso omiso de esas circulares coactivas, redactadas por profesionales sin duda competentes, pero que nunca habían realizado por ellos mismos ningún ensayo clínico. También le comenté que había otra media docena de meta-análisis con resultados positivos sobre la eficacia y seguridad de la medicación, y que no habían sido comentados en la circular; le dije también que el susodicho análisis negativo tenía importantes sesgos en la selección de los ensayos clínicos incluidos y en la evaluación de las variables clínicas, y que

El médico debe mantener viva su actitud crítica en el análisis de la evidencia científica que avala el acto farmacoterapéutico.

Los minicongresos de farmacología y terapéutica ayudan a despertar en el futuro médico la curiosidad y la búsqueda de las pruebas (ensayos clínicos) que apoyan la prescripción de fármacos.

había una veintena de ensayos clínicos de buena factura que describían una relación beneficio-riesgo favorable para tal medicación. Es el médico de familia (y todos los médicos prescriptores en general) quienes deben mantener viva su actitud crítica, en el análisis de la evidencia científica que avala el acto terapéutico; aunque deba atender a las distintas y numerosas fuentes de información sobre el medicamento, el hecho es que solo él debe decidir la pauta terapéutica más adecuada para sus pacientes. En las Facultades de Medicina intentamos desarrollar en el futuro médico esas capacidades; pero me temo que se mitigan y desaparecen con los años de ejercicio profesional. Sobre todo, si la práctica de una profesión tan estimulante y socialmente considerada como la de médico se convierte en una rutina.

En la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) llevamos décadas practicando el ahora tan cacareado plan de Bolonia, que parece querer enseñarnos a estas alturas lo que es un buen programa de educación médica. Este curso académico ya estamos preparando el Minicongreso Anual de Farmacología y Terapéutica (¡el número 35!) de los Estudiantes de Medicina de la UAM, con grupos de alumnos que hacen sus trabajos con la tutela de un profesor, a lo largo del curso. En tercer curso, los alumnos de farmacología aprenden a manejar las bases de datos sobre medicamentos, a evaluar los tratamientos de una determinada enfermedad revisando historias clínicas de pacientes, realizando encuestas de opinión o, incluso llevando a cabo un pequeño proyecto de investigación en el laboratorio. En esa línea de despertar la actitud crítica y de adquirir hábitos de estudio perdurables, realizamos seminarios de problemas basados en experimentos farmacológicos originales y en casos clínicos. Son también harto estimulantes los seminarios de farmacología clínica de sexto curso, en los que se entrena al casi médico para que aprenda los criterios de análisis, escrutinio y crítica de los ensayos clínicos, meta-análisis, guías terapéuticas de sociedades científicas y de agencias reguladoras de medicamentos, necesarios para seleccionar las mejores opciones farmacoterápicas disponibles para tratar a sus futuros pacientes. Ilustro con un ejemplo

la gratificante experiencia educativa de esta actividad.

Hace unas semanas comencé una serie de entrevistas con mis alumnos de sexto curso para definir los criterios para la utilización, o no, de las distintas opciones farmacoterápicas para tratar ciertas enfermedades. Tras seleccionar algunos ensayos clínicos y meta-análisis, consultar las guías de la colaboración Cochrane y de NICE ("National Institute for Clinical Excellence" del Reino Unido) y las guías terapéuticas de sociedades científicas, mis alumnos organizaron toda esa información en una presentación en "power point" que ensayamos antes de que la presentaran al medio centenar de sus compañeros. Tras los 45 minutos de exposición, suele surgir un caluroso debate que dura otros 20 minutos adicionales, y que a veces tengo que interrumpir porque después hay otra clase.

Con esta interesante (y gratificante) actividad pedagógica intentamos que el alumno adquiera hábitos de estudio y autoaprendizaje que deberían durarle toda la vida, si quiere mantenerse al día en el cambiante mundo del medicamento.

No hay actividad pedagógica que supere el trabajo en pequeños grupos (3-5 alumnos) con la tutela de un profesor. Este modelo educativo, que venimos utilizando desde hace más de tres décadas en el departamento de farmacología y terapéutica de la UAM, ha sido y es para mí una continua fuente de satisfacciones. Me siento muy feliz cuando veo a mis alumnos exponer razonadamente su trabajo en el Minicongreso de Farmacología y Terapéutica, en los Seminarios de Problemas Farmacoterápicos de tercer curso o en los Seminarios sobre Criterios para la Selección de Medicamentos en la asignatura de Farmacología Clínica de sexto curso. Les digo reiteradamente que esa actitud crítica, la búsqueda bibliográfica, el afán por indagar en la evidencia científica que sustenta una determinada pauta terapéutica, son hábitos que orientarán su vida profesional futura. Sin embargo, si difícil fue su adquisición, más fácil resulta perderlos en actividades que pueden desviarle del camino académico que trazó a su paso por la universidad. Ilustro este aspecto con una reciente experiencia

que he vivido en un masivo congreso de médicos de Atención Primaria, que me ha dejado un sabor agri dulce.

Educación para crear hábitos permanentes de estudio en los futuros médicos es una actividad extremadamente gratificante, como refleja Gabriel Celaya en su poesía.

Al congreso de la SEMERGEN asistieron seis mil médicos de atención primaria. Se celebró en el magnífico Palacio de Congresos de Oviedo, un provocativo y original edificio blanco que parece va a echar a volar. Había gran actividad, reflejada en numerosos simposios y talleres que seguro que contribuyeron a actualizar los conocimientos de los asistentes. Pero lo que más me sorprendió fue la visita a una inmensa sala llena de expositores de los laboratorios farmacéuticos, por la que circulaban como hormigas los numerosos asistentes al congreso. Los mensajes para la promoción de los medicamentos eran hartos curiosos: "lirón para los ronquidos y el placentero descanso nocturno", "trate la diabetes desde la raíz", "soluciones pensando en ti", "línea cardiovascular: ponemos el corazón en lo que hacemos", "transformando la coagulación con dabigatrán", "ya no hay excusas para que sus pacien-

tes afronten la disfunción eréctil", "homeopatía: un aliado para su consulta, una respuesta para sus pacientes", "soluciones eficaces para sus pacientes", "marcando la diferencia en la vida del paciente", "la estatina nueva reina de corazones", "metemos la diabetes en cintura", "un antagonista del calcio que brilla con luz propia"... y así sucesivamente. Pero lo que más me llamó la atención fue ver a los jóvenes médicos de atención primaria cargados de grandes bolsas que iban llenando, en los distintos expositores, de cuadernos, bolígrafos, folletos, libros y no se qué más. Ante este zoco del medicamento me preguntaba por la reacción de mis alumnos de sexto curso cuando en años venideros, asistan a este tipo de congresos ¿Cuánto van a durar mis enseñanzas en sus cabezas? Para pensar.

En cualquier caso, queda la satisfacción de practicar una buena educación médica, como refleja el poema siguiente que me enviaron Layla, Laura y Macarena, tres de mis alumnas de sexto del presente curso académico.

Educación (Gabriel Celaya)

Educación es lo mismo
que poner motor a una barca,
hay que medir, pesar, equilibrar...
y poner todo en marcha.
Pero para eso
uno tiene que llevar en el alma
un poco de marino,
un poco de pirata,
un poco de poeta,
y un kilo y medio de paciencia concentrada.
Pero es consolador soñar,
mientras uno trabaja,
que ese barco -ese niño-
irá muy lejos por el agua.
Soñar que ese navío
llevará nuestra carga de palabras
hacia puertos distantes,
hacia islas lejanas.
Soñar que cuando un día
esté durmiendo nuestra propia barca,
en barcos nuevos
seguirá nuestra bandera enarbolada.



Antonio Ruiz Torres
Instituto Teófilo
Hernando, Universidad
Autónoma de Madrid

*El envejecimiento
comienza a una edad
temprana del adulto*

Correspondencia:

Antonio Ruiz Torres

Instituto Teófilo Hernando, Facultad de
Medicina, Universidad Autónoma de
Madrid, Arzobispo Morcillo 4, 28029
Madrid.

Correo electrónico: aruto@arrakis.es

Coordinado por

Antonio García García

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

Criterios biogerontológicos a considerar en la terapéutica del viejo

La vulnerabilidad del organismo y los cambios estructurales y funcionales del envejecimiento condicionan la terapéutica del viejo enfermo con la finalidad de evitar los efectos adversos. Por el contrario, siendo el envejecimiento un proceso fisiológico, sus propias manifestaciones no pueden ser objeto de tratamiento farmacológico.

1.- INTRODUCCIÓN

En este trabajo partimos de la consideración que viejo es la persona en el último tramo de su vida cuyo estado biológico es marcadamente regresivo. Es decir, presenta aquí un deterioro extremo que principalmente justifica el calificativo de viejo en un determinado momento de la vida adulta, estando la edad cronológica más o menos avanzada. En todo caso, es la consecuencia de un proceso denominado envejecimiento. Durante el mismo se van produciendo paulatinamente cambios estructurales y de función que en el viejo resultan ser extremos y obligan a una adecuación de la terapéutica a las circunstancias existentes. En el presente trabajo hablaremos de la aplicación de fármacos y hormonas en estas personas, no desde el aspecto de la experiencia clínica, que constituye la esencia de la geriatría, sino a partir de las bases que nos ofrece el conocimiento actual del proceso de envejecimiento.

1.2.-ENVEJECIMIENTO: CONCEPTO Y CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS

Todo médico debe saber que el envejecimiento es un proceso regresivo irreversible. Esto quiere decir que paulatinamente se van produciendo cambios de características negativas, es decir, detrimentos estructurales y funcionales que no son susceptibles de recupera-

ción. Se trata de un camino andado imposible de desandar, lo que en tal caso sería rejuvenecer, que lógicamente no existe. Por tanto, en un momento determinado, el descenso vital producido por el envejecimiento siempre será menor que en el siguiente y mayor que en el anterior. No hay retroceso, pero tampoco detención en la dinámica del proceso de envejecimiento. Las terapias anti-envejecimiento están en lógica contradicción con lo mencionado, por lo que no extraña que sean de muy dudosa indicación.

Después del nacimiento y culminado el proceso de crecimiento y de diferenciación aparece el periodo adulto que se extenderá hasta la muerte. Poco después de finalizar los mencionados procesos, es decir, aproximadamente entre los 18-22 años, el individuo adquiere la máxima vitalidad, que expresa la mayor capacidad reproductora y la optimización de funciones. De esta manera se inicia en él el periodo adulto, pero poco después comienza el envejecimiento, que gráficamente se presenta en una curva exponencial de signo negativo. Por tanto, el citado proceso comienza en el adulto a una edad muy temprana.

En valores absolutos, la máxima vitalidad suele ser diferente entre los individuos. Resulta lógico asumir que, cuanto mayor haya sido el grado de máxima vitalidad alcanzado tanto mejor será el estado biológico del individuo en el transcurso de las décadas de vida siguientes. La diferencia puede ser noto-

A una edad cronológica avanzada, las diferencias en el estado biológico entre los individuos pueden ser notorias

ria, por ejemplo, a los 70 años entre dos individuos con una tasa de envejecimiento similar. Es decir, con el avance de la edad, el organismo adulto va perdiendo vitalidad del máximo total alcanzado, así que, a cualquier edad ulterior, el estado biológico del individuo que mostró el mayor valor será superior al del otro cuyo máximo fue inferior. De esta manera, a la misma edad cronológica se pueden dar diferencias en un amplio espectro biológico, desde biológicamente muy viejo, menos viejo y bastante más joven. Con otras palabras y siguiendo con el mismo ejemplo, a los 70 años puede haber individuos con una edad biológica alta, es decir, realmente viejos, y otros con edad biológica baja que son personas comparativamente más jóvenes.

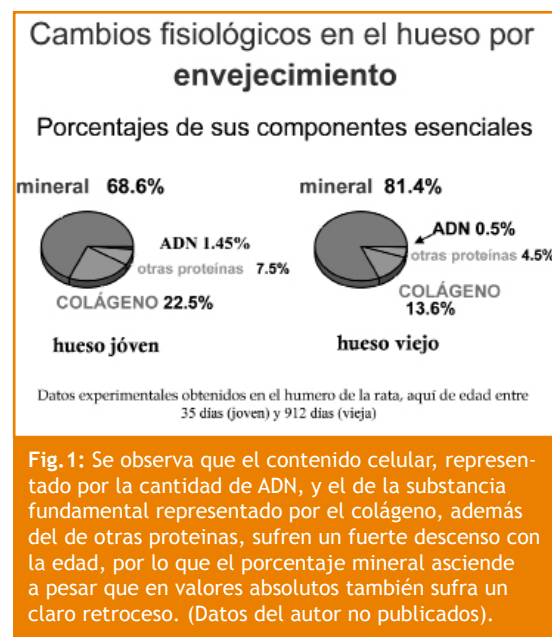
1.3.-CONSIDERACIONES DE INTERÉS MÉDICO

De lo arriba mencionado resultan múltiples conclusiones para la medicina, como la imposibilidad de ajustar la dosis de fármacos a la edad cronológica o a establecer la indicación o contraindicación de una determinada intervención quirúrgica en aquel considerado viejo por su edad cronológica. No así sucede cuando el referente es la edad biológica, pero desgraciadamente en la actualidad no existe un método para su exacta determinación. Efectivamente, a la edad cronológica avanzada las diferencias en el estado biológico entre los individuos pueden ser notorias. Una estimación puede obtenerse de la masa muscular. Entonces, la mayor o menor masa muscular puede sugerir el menor o mayor grado de vejez.

La conformación estructural del hueso se completa con la terminación de la pubertad

La mayor parte de las manifestaciones del envejecimiento se deben a cambios inherentes a este proceso que comienzan a una edad temprana del adulto, en gran medida, tras el crecimiento y la diferenciación. Para valorar su repercusión clínica es conveniente tener en cuenta el valor inicial, coincidente con la edad de máxima vitalidad, es decir, antes del declive, entre los 18-24 años. Estas consideraciones permiten adoptar posturas de prevención, pero ninguna conclusión terapéutica. Un buen ejemplo lo presenta la osteoporosis, ya sea premenopáusica o senil, es decir, cuando se trata de una manifestación relacionada con la edad. Es bien sabido que el contenido mineral del hueso, parámetro clave en la evaluación de la osteoporosis, desciende paulatinamente como proceso fisiológico una vez finalizado el crecimiento, ya que la conformación estructu-

ral del hueso se completa con la terminación de la pubertad, poco antes de la edad de máxima vitalidad. Después, comienza un proceso irremediablemente descendente (1) donde la cantidad de mineral que anualmente se pierde es, según cálculos del autor basados en los datos de la publicación mencionada y en propios no publicados, es de un 0,84% del valor inicial. En las mujeres, este descenso progresivo se incrementa en la menopausia. No obstante, el descenso de los componentes orgánicos del hueso es superior al mineral, por lo que en el hueso viejo asciende porcentualmente este último contenido (Figura 1). Dado que el citado comportamiento es una expresión del proceso del envejecimiento, se comprende la ineficacia de la terapéutica contra este tipo de osteoporosis senil, todavía más si se considera que las medidas que pretendan aumentar el contenido mineral, en ausencia del necesario bagaje en células y colágeno, no pueden ser muy eficaces para conseguir una mayor resistencia del hueso.



Por otro lado, resulta lógico que aquellas personas que tuvieron a los 18 años un pico alto del contenido mineral óseo llegarán a edades avanzadas con valores satisfactorios y, por tanto, con una menor predisposición a la osteoporosis y fractura. Se sabe que la nutrición durante el periodo infantil y puberal juega un papel esencial en la mineralización idónea del hueso, así como en su conformación colágena. Por el contrario, en la edad adulta ya no es tan importante, es decir, lo que no se consiguió entonces, no se conseguirá en el adulto. Las mujeres europeas que sufrieron

La nutrición durante el periodo infantil y puberal juega un papel esencial en la mineralización idónea del hueso

durante la infancia y adolescencia la carestía en la guerra mundial y durante los años de postguerra pueden mostrar una alta prevalencia de osteoporosis a la edad menopáusica ya que el máximo de mineralización y substancia fundamental alcanzado entonces sería insuficiente para que el hueso, sometido al declive fisiológico del envejecimiento, 40 años después todavía conservase un contenido satisfactorio en ambos componentes.

Esta observación indica que la osteoporosis vinculada al envejecimiento puede ser prevenida con una buena alimentación durante el periodo de crecimiento. Una vez diagnosticada en la edad adulta, como puede ser la mujer menopáusica con osteoporosis, los resultados de la farmacoterapia, los aportes de calcio y vitamina D, incluso de estrógenos, suelen ser poco eficaces.

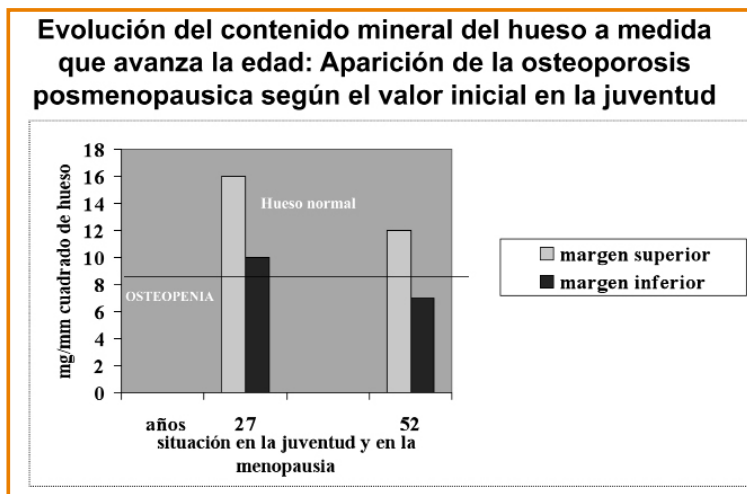


Fig. 2: Debido a que el contenido mineral del hueso de la mujer (también en el hombre) desciende de forma constante (12-15 mg/cm² por año) con el avance de la edad adulta a partir de alcanzar el máximo valor después de la pubertad, es fácil extrapolar el valor cuando la respectiva mujer llega a la menopausia, que presentaría osteopenia si en la edad adulta joven no llegó a valores óptimos.

2.-RELACIÓN ENTRE LA REGRESIÓN FISIOLÓGICA DEL ENVEJECIMIENTO Y LA ENFERMEDAD DEGENERATIVA

Volviendo a hacer hincapié en que el envejecimiento es un proceso normal, se comprende por qué la terapéutica, cuya finalidad es combatir lo patológico, aquí no tiene lugar. Por otro lado, más normal que normal no existe. No obstante, a edades avanzadas, la regresión fisiológica del envejecimiento tiene puntos comunes con la enfermedad degenerativa del corazón, cerebro o de otros órganos parenquimatosos. Si no es la precocidad en la aparición, la mayor extensión e intensidad del cambio mor-

fológico pueden diferenciar la regresión patológica de la fisiológica por envejecimiento. En tales casos vale la consideración de la edad biológica como referencia ya que, si se encontrara muy por encima de lo esperado a la determinada edad cronológica, podría significar un mayor grado de envejecimiento que como proceso normal pondría en duda la enfermedad degenerativa como tal.

2.2.- EL DILEMA DEL ENVEJECIMIENTO PRECOZ COMO EXPRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DEGENERATIVA

La aterosclerosis es una enfermedad degenerativa cuya aparición y curso están relacionados con la edad del individuo (2). Por tanto, la aterosclerosis podría ser una manifestación del propio envejecimiento. No obstante, el carácter patológico de la aterosclerosis se acentúa cuando aparece a edades tempranas del adulto, aunque las diferencias entre los individuos van desapareciendo a medida que avanza la edad. Es más, a edades muy avanzadas, como en los centenarios, la aterosclerosis está siempre presente. Se ofrece la pregunta si la aterosclerosis del adulto joven es una entidad patológica propia o si, por el contrario, es una mera expresión del envejecimiento, puesto que en aquellos casos considerados patológicos por su precocidad no lo serían si estos individuos tuvieran una edad biológica alta, muy superior a la cronológica de su calendario. Es bien sabido que la aterosclerosis no dispone de un tratamiento patogénico, ya que todas las medidas actualmente aplicables son de carácter sintomático. Por el contrario, aquellas otras de un potencial carácter preventivo, como la abstinencia del tabaco o los tratamientos hipocolesterolémicos, podrían interpretarse como a su vez dirigidas contra el envejecimiento precoz.

De todo lo dicho se desprende la dificultad que en casos determinados puede existir en diferenciar un proceso degenerativo del propio envejecimiento. Es más, dada la ya mencionada irreversibilidad del envejecimiento, no sorprende la resistencia de la enfermedad degenerativa a las distintas terapéuticas que, hasta ahora, todo lo más solo han conseguido paliar los síntomas, no revertir la enfermedad.

2.3.-LOS BIOMARCADORES DEL ENVEJECIMIENTO Y LOS FACTORES DE RIESGO

Biomarcadores del envejecimiento son aquellos parámetros que muestran una estrecha re-

En el adulto joven con arterioesclerosis se ofrece la pregunta si es una entidad patológica propia o si, por el contrario, es una mera expresión del envejecimiento prematuro

lación con la edad biológica del individuo. Por lo general se entiende que los biomarcadores que descienden con el avance de la edad representan el desgaste, mientras que aquellos otros que ascienden corresponden a la regulación. Si el desgaste es un producto más exógeno que endógeno, sucede al contrario con la regulación que corresponde a funciones plenamente programadas.

El mecanismo del desgaste lo representan las reacciones de radicales libres propiciadas por el oxígeno, la base fundamental explicativa del envejecimiento, así como el "cansancio" de funciones y material por utilización continuada. El mejor ejemplo de lo últimamente mencionado lo representan las articulaciones cuya utilización y carga continuada conduciría a la artrosis al cabo de los años, estando su extensión relacionada con el mayor o menor impacto físico recibido durante sucesivas décadas de vida. Así pues, la citada manifestación expresa el desgaste articular, si bien en su morfología intervienen otros factores ligados a la regulación o reparación de la lesión. Extrapolando el ejemplo mencionado a todo el organismo resulta lícito resaltar que el desgaste no es prevenible, pero sí que lo es en cuanto a su mayor extensión. Aquí caben los antioxidantes (Vitaminas C y E así como carotenos y melatonina) (véase tabla 1), pero su valor es más teórico que práctico, ya que sus beneficios no han sido demostrados a largo plazo.

Expresión de la regulación puede ser el aumento de metabolitos colágenos en sangre y orina que indican la producción incrementada de éste tejido fibroso en órganos que sufren las consecuencias del desgaste como en pulmón, aorta y riñón (3). También el aumento de colesterol total y de la fracción LDL, si se muestran vinculados al transcurso de la edad, expresarían su integración en el proceso de regulación encaminado a estabilizar las membranas celulares afectadas por la agresión de los radicales libres.

Efectivamente, el aumento del colesterol sérico con la edad, como muestra la figura 3 en estudios longitudinales de personas sanas (4), es un fenómeno fisiológico que bien pudiera estar enmarcado en la regulación del envejecimiento. Las preguntas que se ofrecen son si ese aumento progresivo debe tener lugar dentro de ciertos límites, siendo patológico cuando los sobrepasa, o en todas las circunstancias es simplemente un factor regulador de la estabilidad de membranas celulares que, como tal proceso, depende de la demanda por mayor o menor sobrecarga oxidativa.

Expresión de la regulación puede ser, entre otros, el aumento de metabolitos del colágeno, indicando una producción incrementada de tejido fibroso en órganos que sufren las consecuencias del desgaste

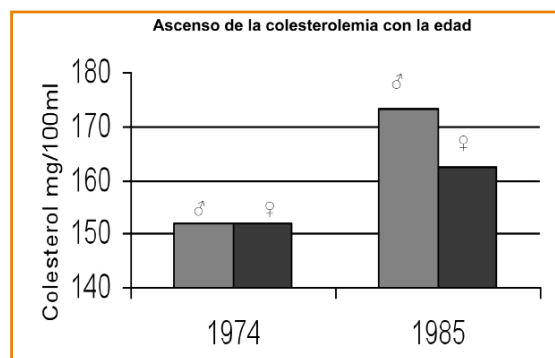


Fig. 3: Ascenso del colesterol sérico con la edad en estudiantes que muestran valores notablemente superiores unos 11 años después de la primera determinación. Observese en este estudio longitudinal que en el ascenso con la edad los hombres superaron a las mujeres.

No obstante, algunos parámetros de expresión reguladora son también considerados como factores de riesgo. Este es el caso de la colesterolemia cuando sobrepasa valores considerados de normalidad. Efectivamente, la hipercolesterolemia anunciaría el peligro de un infarto de miocardio o cerebral por oclusión aterosclerótica de las arterias de irrigación. Es decir, en primer término se considera la hipercolesterolemia como un factor que predispone a la aterosclerosis y de aquí al infarto. Por otro lado, hay que señalar que la aterosclerosis no precisa hipercolesterolemia para su desarrollo, lo que más bien resulta ser la regla, así como también que en los hipercolesterolémicos su aparición puede anteceder a la demostración del elevado colesterol.

Además, la hipercolesterolemia no es predictor de mortalidad en los adultos de edad avanzada, sino que al contrario, ya que la mortalidad es superior en aquellos con valores bajos o considerados como normales para el adulto joven, por lo que parece justificada la pregunta si las estatinas en la avanzada edad perjudican más que benefician (5). Estos datos clínicos se corroboran en estudios teóricos basados en el concepto de la vitalidad de Beier (6) (véase Figura 4). En cuanto al papel de la hipercolesterolemia como predictor de la enfermedad de Alzheimer hay que relativizar su importancia ya que la prevalencia de esta enfermedad no parece mostrar tal relación (7).

En cualquier caso, la eficiencia de la terapéutica anticolesterolémica dependerá del tipo de hiperlipemia, pudiendo ser tan eficaz como lesiva si está estrechamente vinculada a la regulación del envejecimiento ya que potenciaría la inestabilidad de la membrana y la consiguiente muerte celular. Este último razonamiento estaría de acorde con los datos de una menor mortalidad en hipercolesterolémicos de edad avanzada, como se menciona arriba.

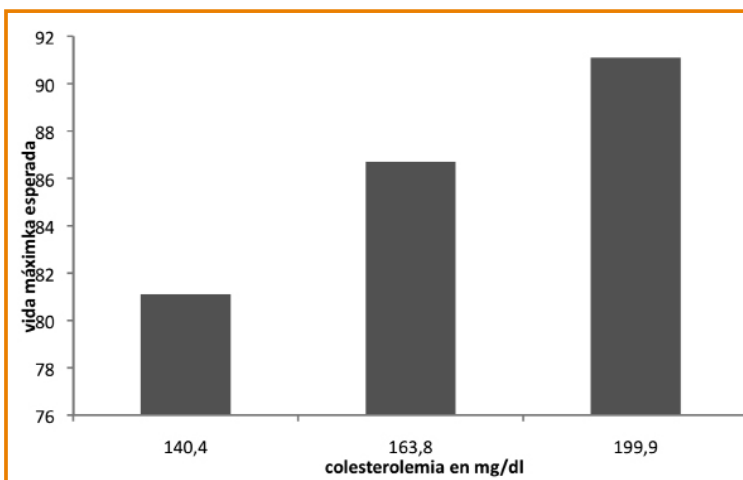


Fig. 4: Relación entre la colesterolemia a partir de los 50 años de edad, según la exponencial de ascenso, y la vida máxima esperada, según el promedio de exponentes de factores reguladores influido por la pendiente del colesterol manteniéndose la misma cifra para el desgaste como promedio de cinco parámetros descendentes. Vida máxima esperada $T = 1/\beta - (1/k) \ln(w0)$; $\beta =$ (desgaste μ (según promedio de pendientes en 5 parámetros) - regulación μ (idem) + entropía μ ; k (factor de crecimiento) y $w0$ (altura al nacer/altura máxima) inalterados.

Algo parecido, en cuanto a los efectos perjudiciales, podría suceder si la farmacoterapia inhibe la síntesis de tejido colágeno, como puede suceder en el tratamiento antiinflamatorio con glucoesteroides. Es bien conocido que el aumento de la síntesis de la citada escleroproteína en un determinado órgano supone un factor de riesgo para la fibrosis del mismo. No obstante, si esta fibrosis corresponde a un proceso reparador, por tanto regulador, pero no solo en el envejecimiento, sino en otros procesos independientes del mismo, como pudiera tratarse de la afección crónica del hígado, la inhibición conduciría a la pérdida de sostén del entramado celular superviviente y, por tanto, al “derumbe” del órgano u órganos en cuestión.

Otro punto relevante es el caso de la obesidad. Esta manifestación se entiende también dentro de la mencionada interacción entre des-

gaste y regulación. A medida que avanza la edad, la actividad celular del lóbulo anterior de la hipófisis y del hígado disminuye causando el descenso de la secreción de hormona de crecimiento y de IGF1 respectivamente. La consecuencia es el descenso paulatino de la masa muscular y excreción de urea, como expresión de la disminución paulatina de la síntesis proteica. Estos dos parámetros son, por tanto, biomarcadores del envejecimiento que apuntan hacia el desgaste en el contexto del citado proceso. Por el contrario, estrechamente vinculado al comportamiento descendente de ambos parámetros, asciende la masa grasa. Este ascenso sería un componente de la regulación del envejecimiento donde sus raíces ancestrales son muy claras (*a menor fuerza muscular, menor caza y mayor ayuno, por tanto, mayor necesidad de reserva grasa*). No obstante, la obesidad es un factor de riesgo aterosclerótico, donde la resistencia a la insulina y la predisposición a la alteración hidrocarbonada parecen jugar un importante papel. Aquí también cabrían las preguntas que nos hacíamos en relación con la hipercolesterolemia, si bien las circunstancias acompañantes son distintas. En primer lugar, la farmacoterapia de la obesidad, desde sus inicios con hormona tiroidea, ha sido abocada al fracaso por su ineficacia, a menudo al precio de efectos colaterales serios. En segundo lugar, es posible la prevención mediante dieta restringida, conservando el mínimo necesario de reserva grasa precisa libre de complicaciones. Finalmente, hay que subrayar en este contexto que el viejo, es decir, en la edad biológica avanzada, rara vez es obeso, ya que suele presentar un IMC reducido. No obstante, estos viejos delgados presentan una masa grasa marcadamente preponderante a la masa muscular. En esta balanza bicompartimental existe un marcado desequilibrio a favor de la grasa.

El descenso de la albúmina y prealbúmina a medida que avanza la edad es un biomarcador

Tabla 1. Hormonas y vitaminas potencialmente aplicables contra el proceso de envejecimiento, pero con beneficios no demostrados a largo plazo en el viejo, al contrario que los efectos colaterales

	Efecto predominante	Beneficio en humanos	Efectos adversos
Hormona de crecimiento	anabólico	> masa magra	> crecimiento tumoral, s. tunel carpiano, hiperglucemia, artralgias, edema articular
Andrógenos	anabólico	similar a GH	> Crecimiento tumoral, cáncer, espec. prostático, Hiperprolactinemia y derivados
Melatonina	Potente antioxidante	?	?
Vitamina E	Antioxidante	?	Anticoagulante, infarto cerebral hemorrágico
Carotenos	Antioxidante	?	Toxicidad general

La hipercolesterolemia no es predictor de mortalidad en los adultos de edad avanzada

del envejecimiento relacionado con el ya mencionado concepto del desgaste de funciones y actividades. Las consecuencias para la farmacoterapia son claras: en virtud de la menor unión a las proteínas con el consecutivo incremento de la fracción libre del fármaco, la vida media del medicamento en sangre se reduce y el volumen de distribución aumenta. No obstante, en el avanzado estado de deterioro biológico por envejecimiento la disminución de la función renal contribuye a que el fármaco, si se elimina por vía renal, se acumule, lo que acompañado con la menor unión a las proteínas conduzca fácilmente a la intoxicación cuando el médico no reduce a tiempo la dosis. Con lo aportado se comprende la extremada tendencia del viejo a sufrir efectos colaterales de fármacos, unas 2,5 veces superior a los jóvenes (8).

3.-FÁRMACOS A EVITAR O DE USO RESTRINGIDO EN EL VIEJO

En primer lugar, si consideramos las diferencias metabólicas por condicionantes farmacogenéticos en la población total y añadimos en el viejo aquellos otros relacionados con la menor función glomerular y hepática por el envejecimiento biológico, pero de distinta intensidad por las diferencias biológicas existentes a una misma edad cronológica, podemos adelantar cual problemática se presenta la prevención de efectos colaterales en la terapia del viejo (9).

Fármacos a evitar son aquellas sustancias que interactúan con los cambios normales producidos por el proceso de envejecimiento, así como también con sus consecuencias. Como ya se mencionó arriba, la pérdida paulatina de la fuerza muscular llega en el viejo a su especial manifestación en el aparato circulatorio, conduciendo a una marcada disminución de la capacidad inotrópica cardíaca y del tono vascular. Comprensiblemente los antagonistas del calcio y betabloqueantes deberían ser considerados de uso restringido, cualquiera que fuese su indicación. Por lo general suelen ser bien tolerados en tanto no aparezcan condiciones de sobrecarga circulatoria, por ejemplo por la fiebre, pero entonces, a la deficiencia inotrópica propiciada por el envejecimiento y añadida por el fármaco se suma una falta del tono vascular periférico, por lo que el colapso seguido de notable hipoxia cerebral por falta de riego sanguíneo puede ser habitual si no se interponen medidas adecuadas.

En el viejo con disnea, de esfuerzo o reposo, no hay mejor medida terapéutica que la apli-

cación de un digitalico. Con lo dicho anteriormente y lo escrito a continuación se comprenderá la razón de descartar otras medidas farmacológicas, aunque éstas en la insuficiencia cardíaca hoy en día se hayan puesto de moda y, a mi entender, injustificadamente hayan reducido el empleo de la digital. El digitalico de elección es la digoxina que debe ser substituido por la digitoxina en caso de insuficiencia renal que en el viejo no es infrecuente. Especialmente en el viejo de muy avanzada edad, que por el propio envejecimiento presenta ya un aclaramiento renal reducido, conviene el estrecho control de la digitalización para evitar la intoxicación o, lo que no es mejor, la infradosificación.

Además, ya sea por aterosclerosis o fibrosis vascular, junto con cambios del contenido fibrilar en la sustancia fundamental que sustenta el entramado de células endoteliales, en la capa íntima y también en la adventicia, los vasos del viejo son extremadamente vulnerables. Este razonamiento dio lugar, especialmente en Centroeuropa a la exclusión de todo tipo de tratamiento anticoagulante o antiagregante en personas mayores de 70 años. Esta postura, que no había sido asumida en otros sitios, como en la propia Norteamérica, fue perdiendo partidarios, hasta que hoy en día no existe contraindicación por edad para el uso de estas sustancias. No obstante las razones expuestas para su rechazo perduran, tampoco han sido objeto de un exhaustivo estudio más allá al aportado por los metanálisis convencionales. Aunque estos no señalan un aumento significativo de complicaciones hemorrágicas en personas de edad avanzada, resulta lógico y esperable que si aparece un daño isquémico, por ejemplo encefálico, aboque en una hemorragia extensa, en este caso, intracraneal irreversible. La pregunta que se ofrece es si está demostrado que la terapéutica anticoagulante o antiagregante del viejo haya aportado tal grado de beneficios que sobrepasen el temor a las complicaciones lógicamente razonadas.

Otro tipo de tratamiento a discutir aquí es el antihipertensivo. Por un lado, la tensión arterial asciende con la edad del adulto, por lo que esta elevación progresiva podría ser considerado como marcador del envejecimiento, por el otro, la hipertensión esencial es un factor de riesgo para el infarto cardíaco y cerebral por afección circulatoria degenerativa y, por tanto, para la muerte prematura. No obstante, la hipertensión esencial, en especial el valor sistólico, suele remitir en la edad avanzada o se hace menos aparente, pero cualquiera que

La tendencia del viejo a sufrir efectos colaterales de fármacos es unas 2,5 veces superior a la de los jóvenes

Los vasos del viejo son extremadamente vulnerables por lo que en zonas de Europa se excluyó el tratamiento anticoagulante a partir de los 70 años

sea la sustancia antihipertensiva utilizada, los cambios cardiocirculatorios producidos por el envejecimiento predisponen a mayores efectos colaterales, especialmente a trastornos ortostáticos con afección del riego sanguíneo cerebral. Además, es conocido que en el viejo la hipotensión es más perjudicial que lo contrario. Estudios en centenarios expresan una mayor capacidad cognitiva en los hipertensos, habiendo una inversa relación entre los factores de riesgo en general con la demencia o grado de salud (10). Resulta lógico deducir que el tratamiento de la hipertensión arterial en la edad avanzada requiere un análisis de la situación actual para valorar su indicación y, si así lo es, decidir por el tratamiento que menos efectos colaterales hace esperar (véase abajo). En cualquier caso, más que en los jóvenes aquí es la monoterapia especialmente aconsejable, debiéndose iniciar estos tratamientos de forma progresiva para quedar con la dosis mas baja de efecto suficiente.

La tensión arterial que como ya mencionado muestra una marcada relación con la edad del adulto, por su carácter ascendente, no solo se trataría de un biomarcador del envejecimiento sino también de un mecanismo regulador del mismo, aunque su mecanismo no está claro. Quizás esté relacionado con la homeostasis circulatoria del cerebro, ya que es éste un órgano muy sensible al descenso de la presión arterial. Ha sido éste el motivo por el que en la hipertensión arterial del viejo hay médicos que prescinden de un tratamiento específico. No obstante, cuando la tensión arterial sobrepasa marcadamente los valores del adulto joven se recomienda el tratamiento antihipertensivo, pero hay que tener en cuenta que en el viejo el descenso brusco de la tensión arterial puede conducir a la isquemia cerebral de la zona con menores mecanismos compensatorios y, por tanto, al infarto o accidente cerebrovascular. El autor de este trabajo es muy reticente a esta farmacoterapia en el viejo, no solo por la mencionada complicación, sino también por el riesgo a las complicaciones hiperosmolares, en caso del uso de diuréticos, y de disregulaciones ortostáticas de graves consecuencias. En el razonamiento entre riesgo y beneficio terapéutico habría que considerar la frecuencia de las complicaciones iatrogénicas señaladas frente a una hipotética prevención de la trombosis o hemorragia cerebral a tan avanzada edad..

No obstante, en el caso que no haya dudas sobre la indicación terapéutica del viejo hiperten-

so (11), parece importante señalar que, como ya se expuso anteriormente, los antagonistas del calcio y los betabloqueantes no son de primera elección. Por otro lado, la monoterapia con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), por ejemplo enalapril, o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) parece ser la más indicada ya que ha mostrado tener una aceptable tolerancia en el viejo, en contra de lo que en su tiempo se creía y en cuanto a la producción de trastornos de disregulación ortostática se refiere. Al contrario, los cambios endocrinometabólicos con la disminución de la función renal causados por el avanzado proceso de envejecimiento no hace aconsejable el uso de diuréticos. En todo caso, en situaciones especiales de resistencia al tratamiento con un IECA, puede añadirse un tiazídico, como la hidroclorotiazida en dosis mínimas.

Quizás sea la sedación la medida que mas contraindicada está en el viejo. Efectivamente, cualquier tipo de sedante actúa sobre el centro respiratorio y, aunque en algunos su efecto sea menor, siempre empeorará la ventilación pulmonar que de por si es deficitaria por la edad avanzada. Si el sedante se aplica en las horas nocturnas para facilitar el sueño, no es raro encontrarse con el efecto paradójico de inquietud psicomotora que en algunos casos puede ser intensa. En tales situaciones es frecuente cometer el error de repetir la dosis o añadir otro sedante para calmar al enfermo. Al contrario de lo esperado, la inquietud aumenta, incluso con fuerte agresividad y tendencia a la violencia. Esta complicación iatrogénica se debe a la acidosis respiratoria causada por la relativa inhibición del centro respiratorio. Mucho más aconsejable es prescindir de cualquier sedante o somnífero y en su lugar procurar tamponar el pH sanguíneo durante el sueño. Una medida que goza de gran eficacia es la aplicación de bicarbonato sódico, por ejemplo, media cucharilla en dos dedos de agua, a beber una vez que el enfermo se haya acostado.

En el viejo con gran estado de postración el sedante, barbitúrico o de otro tipo, puede conducir a un sopor más o menos profundo, pero acompañado de una pésima ventilación pulmonar que incrementa la anoxia y potencia la cianosis, además de dar lugar a la neumonía hipostática por acumulación de secreciones en las bases pulmonares. Las consecuencias suelen ser fatales.

Estudios en centenarios expresan una mayor capacidad cognitiva en los hipertensos, habiendo una inversa relación entre los factores de riesgo con la demencia o el grado de salud

4.-SOBRE EL EMPLEO DE HORMONAS EN EL VIEJO

Tales tratamientos son muy cuestionados, en cuanto no haya una indicación específica por enfermedad, como el estrogénico o antigonadotrópico en el cáncer de próstata, el glucoesteroideo en la arteriitis temporal Horton, enfermedad autoinmune relativamente frecuente del viejo, y el tiroxínico como substitución del hipotiroidismo primario, también de cierta prevalencia en la edad avanzada. Es decir, el problema se encuentra cuando se pretende combatir con hormonas los respectivos declives que acompañan al envejecimiento. Se trata de cambios normales y, por tanto, carecen de indicación terapéutica. El término "terapéutica de substitución" en nada cambia esta postura, aún cuando se objetive un descenso hormonal por el propio envejecimiento. Así la aplicación de la determinada hormona podría mostrar su efecto inmediato, pero acompañado de considerables efectos colaterales que no son habituales cuando este tratamiento se administra a personas con la consiguiente endocrinopatía.

Así se puede observar que con la edad desciende la secreción de hormona de crecimiento (GH) y de su efector la IGF-1, acompañado de la disminución de la producción de andrógenos. Las manifestaciones de estos cambios, como la disminución de la masa muscular y de la libido, están enmarcadas en el propio proceso de envejecimiento por lo que son normales. No obstante, la aplicación de testosterona en el viejo, no solo aumenta la libido, sino que también eleva las concentraciones de GH/IGF-1, como muestra la fig.5, en contra de lo que se puede observar en los jóvenes (12). Estos efectos que podrían ser considerados beneficiosos tienen, no obstante, un alto coste en manifestaciones adversas; son el precio que se paga por una actuación "contra natura".

Algo parecido ha sucedido con la terapia hormonal substitutiva administrada en mujeres a partir de la menopausia, muy en moda durante décadas y en descrédito recientemente por sus severos efectos colaterales (13). Efectivamente, no solo por la incidencia en neoplasias del aparato reproductor femenino, sino también por la tendencia a cólicos biliares, trastornos circulatorios de corazón y cerebro y en especial a trombosis venosa y embolias pulmo-

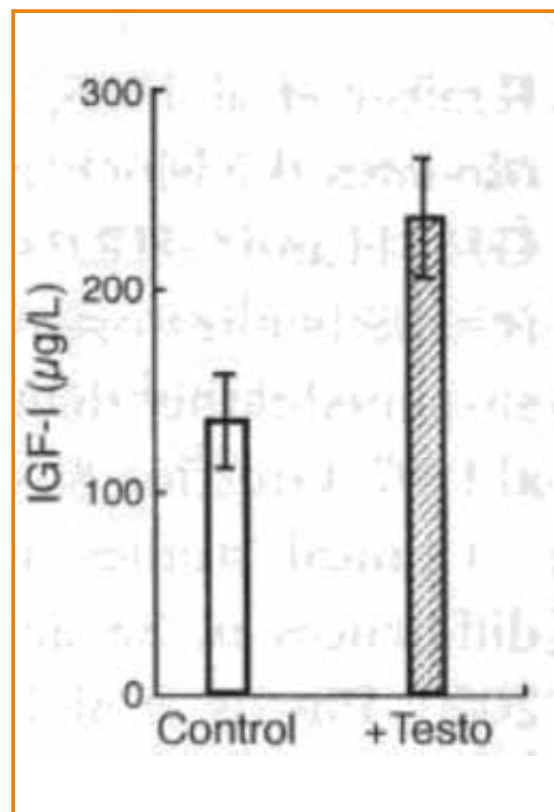


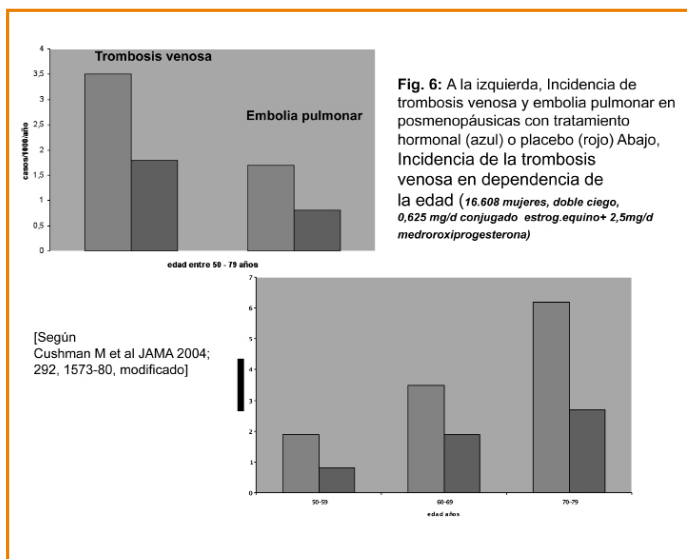
Fig. 5: La suplementación androgénica estimula en el viejo la secreción de la hormona de crecimiento por lo que ascienden los niveles sanguíneos de IGF1. [Según Gentili et al Endocr Soc Ann Meeting, 2000; Canada (modificado)]

nares no parece recomendable el uso de los tratamientos mencionados para combatir manifestaciones, en contraste, de poca relevancia. La figura 6 muestra la incidencia de trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres entre los 50 y 79 años de edad, mostrándose además que la mayor incidencia de estas complicaciones por la terapéutica hormonal se ve incrementada con la edad (14). Por otro lado, estudios de este tipo de tratamiento en diferentes dosis del estrógeno, aquellas a partir de 0,30 mg/día redujeron la calciuria, la concentración de LH y FSH, pero ni siquiera las más elevadas de 1,25 mg /día pudieron recuperar los niveles premenopáusicos(15). Además, los datos experimentales, fuente de extrapolación de efectos beneficiosos (por ejemplo, 16, 17), han sido obtenidos con dosis unas 100 veces superiores a las empleadas en la clínica, por lo que las mencionadas deducciones carecen de verosimilitud.

Desde que Rudman (18) aplicara GH en el marasmo senil se extendió la tendencia a administrar esta hormona como factor anti envejecimiento. Nada más lejos de la realidad biogerontológica ya que, siendo el envejecimiento un proceso progre-

Aconsejable es prescindir de cualquier sedante o somnífero y en su lugar procurar tamponar el pH sanguíneo durante la noche

El tratamiento hormonal sin indicación específica por enfermedad, además de ineficaz es perjudicial



sivo e irreversible este enfoque terapéutico carece de apoyo científico. Además, la conclusión que este proceso solamente dependa de la GH o que el “reloj biológico” pudiera estar en la respectiva actividad hipotalámica/lóbulo anterior de la hipófisis parece muy especulativo. Para colmo, hay datos experimentales y observaciones en enanos que indican que, al contrario que en el exceso de GH, precisamente la falta de GH alarga la vida(19,20). Queda comprender la aplicación de GH como una terapéutica sintomática de un avanzado detrimento funcional por envejecimiento como en un principio se estableció. Esta postura pudiera estar apoyada por estudios experimentales (21), aunque las dosis aplicadas son unas 100 veces superiores a las de adultos GH-deficientes (22,23,24). Considerando que tal tratamiento “anti-envejecimiento” aportara ventajas, que todavía están por demostrar, habría que tener en cuenta el notable número de efectos colaterales, donde los neoplasmas, el aumento de tamaño de la próstata, el síndrome del tunel carpal y la hiperglucemia serían los más frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, MazessRB, Offord KP, Melton LJ. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 1981; 67:328-35
- Richter V. Molekulare Grundlagen altersspezifischer Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Arteriosklerose, in Ganten D, Ruckpaul K, Ruiz-Torres A. Molekularmedizinische Grundlagen von Altersspezifischen Erkrankungen. Springer 2003 pp 371-401
- Fornieri C, Taparelli F, Quangelino D Jr, Contri MB, Contri MB et al. The effect of caloric restriction on the aortic tissue of aging rats. *Connect Tissue Res* 1999; 40: 131-143
- Berns MA, de Vries JH, Katan MB. Determinants of the increase of serum cholesterol with age: a longitudinal study. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 789-96
- Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing* 2010; 39:674-80
- Beier W. Skalare und vektorielle Beschreibung der Altersprozesse des Menschen. En: *Prozesse des Alterns*. W. Beier, R. Laue etc. Edts, Akademie-Verlag Berlin 1989; pp 25-46
- Mielke MM, Zandi PP, Shao H, Waem M, Östling S, Guo X, Björkelund C, Lissner L, Skoog I, Gustafson DR. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology* 2010; 75:1888-95
- Platt D, Mühlberg W. Drug therapy for the elderly. *Internist* 1994; 35: 955-978
- Kirchheiner J, Meisel C, Rosenkranz B, Roots I. Besonderheiten der Arzneitherapie im Alter unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Faktoren. En Ganten D, Ruckpaul K, Ruiz-Torres A. Molekularmedizinische Grundlagen von Altersspezifischen Erkrankungen. Springer 2003 pp 87-123
- Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens* 2010, dec 16. [Epub ahead of print]
- Marín, R, etc. Guía española de la hipertensión arterial 2005. *Hipertension* 2005; 22 supl. 2: 47-57 y 58-69
- Gentili A, Mulligan T, Godschalk M et al. Testosterone supplementation increases growth hormone secretion in older but not in young men. Presented at the Endocrine Society 82nd Annual Meeting, 2000; Toronto, Canada. Más detalles en Veldhuis JD, Iranmanesh A, Mulligan T, Bowers CY. Mechanism of conjoint failure of the somatotrophic and gonadal axes in ageing men. *Endocrine facets of ageing*. Novartis Foundation Symposium 242, 2002: 98-124
- Tsai SA, Stefani ML, Stafford RS. Trends in menopausal hormone therapy use of office-based physicians, 2000-2009. *Menopause* 2010; Nov 24 (Epub ahead of print)
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis *JAMA* 2004;292: 1573-80
- Geola FL, Frumar AM, Tatarov IV, Lu KH, Hershman JM, Eggena P, Sambhi MP, Judd HL. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Endocrinol Metab* 1980;51:620-5
- Tang AC, Nakazawa M, Romeo RD, Reeb BC, Sisti H, McEwen BS. Effects of long-term estrogen replacement on social investigation and social memory in ovariectomized C57BL/6 mice. *Horm Behav* 2005; 47(3):350-7
- Genazzani AR, Bernardi F, Stomati M, Monteleone P, Luisi S, Rubino S, Farzati A, Casarosa E, Luisi M, Petraglia F. Effects of estradiol and raloxifene analog on brain, adrenal and serum allopregnanolone content in fertile and ovariectomized female rats. *Neuroendocrinology* 2000;72:162-70
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 Suppl 1: S23-7
- Holzenberger, M. The GH/IGF-1 axis and longevity. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 Suppl 1: S23-7
- Laron Z. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 deficiency on ageing and longevity. *Endocrine facets of ageing*. Novartis Foundation Symposium 242, 2002: 125-142
- Azcoitia I, Perez-Martin M, Salazar V, Castillo C, Ariznavareta C, Garcia-Segura LM, Tresguerras JA. Growth hormone prevents neuronal loss in the aged rat hippocampus. *Neurobiol Aging* 2005;26:697-703
- Hansen TK, Gravholt CH, Rskov H, Rasmussen MH, Christiansen JS, Jørgensen JO. Dose dependency of the pharmacokinetics and acute lipolytic actions of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4691-8.
- Hoffman AR, Strasburger CJ, Zagar A, Blum WF, Kehely A, Hartman ML; T002 Study Group. Efficacy and tolerability of an individualized dosing regimen for adult growth hormone replacement therapy in comparison with fixed body weight-based dosing. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3224-33.
- Underwood LE, Attie KM, Baptista J; Genentech Collaborative Study Group. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5273-80.

Utilidad de la Farmacogenética para evitar las reacciones de hipersensibilidad por Carbamazepina

T. Cabaleiro, M. Román, F. Abad-Santos

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico cuyos beneficios pueden verse limitados por el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad. El alelo HLA-A*3101 se ha asociado con un riesgo aumentado de hipersensibilidad por carbamazepina en poblaciones Caucásicas. Por tanto, el diagnóstico genético del alelo HLA-A*3101 podría reducir la incidencia de efectos adversos por carbamazepina.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD POR CARBAMAZEPINA

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico muy utilizado, tanto en monoterapia como en terapia combinada, para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia como: crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas y crisis epilépticas mixtas. También está autorizado para el tratamiento de la manía y la profilaxis de la enfermedad maníaco depresiva, para el dolor neuropático, como la neuralgia del trigémino y la neuralgia del glossofaríngeo, y para el síndrome de abstinencia al alcohol. Sin embargo, los beneficios de la carbamazepina pueden verse limitados por un amplio abanico de efectos adversos. Una minoría de las personas tratadas desarrolla reacciones de hipersensibilidad que varían en prevalencia y gravedad [1], con algunas formas asociadas a una considerable morbilidad y mortalidad.

Los efectos adversos cutáneos se caracterizan por reacciones inflamatorias agudas en la piel y mucosas, y son independientes de la dosis, impredecibles y a veces amenazan la vida del paciente. Existen diferentes tipos de reacciones dermatológicas. La forma más leve, el exantema maculopapular, se caracteriza por erupción sin síntomas sistémicos que suele aparecer en los primeros 3 meses del inicio del tratamiento.

Ocurre en el 5-10% de las personas de origen europeo y suele ser pasajera y no peligrosa, desapareciendo normalmente a los pocos días o semanas de tratamiento o después de haber reducido la dosis. Sin embargo, dado que puede ser difícil de diferenciar de los signos tempranos de una reacción dermatológica grave, muchas veces es recomendable la interrupción de la carbamazepina. Otra posibilidad es mantener al paciente bajo estrecha vigilancia, y suspender inmediatamente el tratamiento si la reacción se agrava con el uso continuado.

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS), también llamado hipersensibilidad por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [2], está asociado con una mortalidad por encima del 10% [3]. Se define como la presencia de erupción o afectación hepática en los 3 meses después del inicio del tratamiento con carbamazepina, acompañado por un mínimo de dos de las siguientes manifestaciones: una fase de recuperación prolongada, a pesar de la retirada del fármaco, fiebre, afectación de otros órganos internos (hígado, riñones, pulmones, sistema nervioso central, corazón, músculo, tiroides, o sistema linfático); o la presencia de anormalidades hematológicas, como eosinofilia y linfocitosis atípica [4].

Las reacciones más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrolisis epidérmica

T. Cabaleiro, M. Román,
F. Abad-Santos

Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital
Universitario de la
Princesa, Instituto Teófilo
Hernando, Instituto de
Investigación Sanitaria
Princesa (IP), Madrid

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

Hay una creciente evidencia del papel de diferentes alelos HLA en la predisposición de pacientes a desarrollar reacciones adversas, como hipersensibilidad inducida por fármacos y daño hepático.

*La FDA recomendó el genotipado de todos los pacientes descendientes de poblaciones con riesgo de portar el alelo HLA-B*1502 antes de ser tratados con carbamazepina.*

tóxica (TEN), se caracterizan por erupciones urticantes que afectan un porcentaje variable de la superficie corporal. La probabilidad de muerte aumenta con el grado de desprendimiento de la epidermis. TEN es el fenotipo más raro y está asociada con una mortalidad por encima del 30%. De acuerdo con la ficha técnica de la carbamazepina, tal y como establece la Food and Drug Administration (FDA), la incidencia estimada de SJS-TEN es de 1 a 6 casos por 10.000 personas de origen europeo que están expuestas al fármaco; sin embargo, el riesgo en Asiáticos es aproximadamente 10 veces mayor [5].

EL ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO (HLA) EN FARMACOGENÉTICA

Hay una creciente evidencia del papel de diferentes alelos HLA en la predisposición de pacientes a desarrollar reacciones adversas, como hipersensibilidad inducida por fármacos [6-8] y daño hepático [9].

El primer trabajo y el ejemplo más destacado hasta el momento que demostró la participación de un alelo HLA específico en el desarrollo de efectos adversos graves se publicó en 2002 [7]: demostró el fuerte valor predictivo del alelo HLA-B*5701 para la hipersensibilidad por abacavir, un inhibidor de la transcriptasa inversa usado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El artículo describe un estudio de 18 pacientes VIH+ de origen Caucásico con síndrome de hipersensibilidad inducido por abacavir, y revela que la frecuencia del alelo HLA-B*5701 en estos pacientes era significativamente mayor comparada con los sujetos control tolerantes a abacavir (78% versus 2%).

Este descubrimiento tuvo un gran impacto y en base al subsecuente ensayo clínico prospectivo realizado en 2008 [8], la FDA actualizó la ficha técnica del abacavir para incluir la recomendación de que todos los pacientes sean analizados para el alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento. Este test genético resulta en una reducción de la incidencia de la hipersensibilidad por abacavir [7, 10] y es coste-efectivo [11].

ALELOS HLA Y REACCIONES ADVERSAS POR CARBAMAZEPINA

Los primeros estudios demostraron la asociación del alelo HLA-B*1502 con el SJS/TEN inducido por carbamazepina en pacientes chinos de la población Han [6, 12]. En base a estos resultados, en 2007 la FDA recomendó el genotipado de todos los pacientes descendientes

de poblaciones con riesgo de portar el alelo HLA-B*1502 antes de ser tratados con carbamazepina. Esta información también se incluyó en la ficha técnica española en el año 2010, que dice textualmente: "Antes de iniciar el tratamiento en pacientes de origen chino Han y tailandés, cuando sea posible deberán hacerse pruebas para buscar HLA-B*1502, ya que este alelo está altamente relacionado con el riesgo grave de padecer el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) asociado a carbamazepina".

Aunque podríamos pensar que esta información es poco relevante en nuestro entorno, a continuación se describen dos estudios publicados en 2011 en el New England Journal of Medicine [2, 13], que pueden hacernos cambiar de opinión. De hecho, podrían facilitar el desarrollo y aplicación en la clínica diaria de tests genéticos para predecir los individuos con alto riesgo para reacciones adversas por carbamazepina.

El primero es un ensayo clínico prospectivo dirigido por un grupo taiwanés [13] y demostró el valor del test para el alelo HLA-B*1502 en la población china Han para prevenir el SSJ-TEN. Los autores reclutaron 4877 participantes de 23 hospitales en Taiwan, y todos se analizaron para el alelo HLA-B*1502. A los sujetos que dieron positivo (7,7%) se les prescribió un fármaco alternativo a la carbamazepina, mientras que el resto de los participantes recibieron carbamazepina. Observaron que este síndrome no se desarrollaba en ninguno de los pacientes negativos para el alelo HLA-B*1502 que recibieron carbamazepina, y la suspensión de carbamazepina en sujetos portadores de dicho alelo disminuía sustancialmente la incidencia de SSJ-TEN. Por tanto, el análisis del alelo HLA-B*1502 debería reducir la incidencia de reacciones adversas por carbamazepina que amenazan la vida del paciente.

No obstante, no todos los portadores del alelo HLA-B*1502 desarrollarán SSJ-TEN cuando sean tratados con carbamazepina. El valor del alelo HLA-B*1502 en la predicción del riesgo de SSJ-TEN se ha observado en otras poblaciones asiáticas, incluyendo poblaciones de Tailandia, Malasia e India [6, 10, 15-17], pero no en personas Caucásicas o Japonesas [18].

La frecuencia del alelo HLA-B*1502 varía entre poblaciones: es mayor (10-15%) en Asia del Este (China, Indonesia, Malasia, Filipinas, Taiwán y Tailandia), y menor en el Sur de Asia, como la población Han en Taiwán (5,9%) y en Tailandia (8,5%). La frecuencia más baja (<2%) se encuentra en poblaciones de Japón, Corea y en Caucásicos [5, 19, 20], aunque la incidencia de

El alelo HLA-A*3101 [...] es un importante predictor del espectro completo de los efectos adversos inducidos por carbamazepina en sujetos de origen Caucásico.

Una mejora en la ficha técnica de la carbamazepina recomendando que se evite en pacientes con HLA-A*3101 beneficiaría a las personas de riesgo.

efectos adversos inducidos por carbamazepina también es relativamente alta en estas poblaciones. Por tanto, el alelo HLA-B*1502 no parece que sea un buen marcador genético para todas las formas de hipersensibilidad inducida por carbamazepina en población japonesa y caucásica. De hecho, la FDA estima que solo sobre el 5% de la población de Estados Unidos que requiere terapia con carbamazepina son de ascendencia asiática y necesitan examinarse para el alelo HLA-B*1502.

El alelo HLA-B*1502 es solo uno de los factores asociados a hipersensibilidad inducida por carbamazepina, y no es un marcador del SSJ-TEN inducido por carbamazepina en todas las poblaciones [19]. Se requieren determinantes adicionales que coexistan con el HLA-B*1502 para iniciar el SSJ-TEN, o que otros factores genéticos puedan tener un efecto protector [18]. En este sentido, el alelo HLA-A*3101 puede ser más importante en poblaciones de Europa, donde tiene una prevalencia del 2-5%, y se ha asociado con un riesgo aumentado de síndrome de hipersensibilidad, exantema maculopapular y SSJ-TEN [2].

En el segundo estudio, multicéntrico, dirigido por dos grupos independientes de Reino Unido e Irlanda, se realizó un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), y mostró que el alelo HLA-A*3101 está asociado con los efectos adversos inducidos por carbamazepina, incluyendo el SSJ-TEN [2]. Reclutaron un total de 145 pacientes (26 con síndrome de hipersensibilidad, 1 con pustulosis exantematosa generalizada aguda, 106 con exantema maculopapular y 12 con SSJ-TEN) y 1296 sujetos control, de ascendencia europea.

Demostraron que el alelo HLA-A*3101 era un factor de riesgo para el síndrome de hipersensibilidad, exantema maculopapular y SSJ-TEN, sugiriendo que este alelo es un importante predictor del espectro completo de los efectos adversos inducidos por carbamazepina en sujetos de origen Caucásico. Los autores concluyen que puede ser posible reducir la incidencia de efectos adversos por carbamazepina de un 5% a un 3,8% utilizando el diagnóstico genético para excluir los pacientes con el alelo HLA-A*3101 del tratamiento con carbamazepina.

El alelo HLA-A*3101 previamente se había asociado con múltiples fenotipos de hipersensibilidad por carbamazepina, incluyendo sujetos japoneses con SSJ-TEN, síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS/DRESS) [18, 21, 22] y exantema maculopapular inducido por carbamazepina en sujetos chinos de la población Han [12].

La prevalencia de este alelo es del 2-5% en poblaciones del norte de Europa, 2% en la población china Han, y 9% en poblaciones japonesas [22-24]. El descubrimiento de que el alelo HLA-A*3101 está asociada con la hipersensibilidad inducida por carbamazepina en poblaciones de diferente descendencia coincide con el descubrimiento de que el alelo HLA-B*5701 está asociado con la hipersensibilidad a abacavir.

El alelo HLA-B*1502, un factor predictivo de las reacciones de hipersensibilidad por carbamazepina en poblaciones asiáticas, parece ser fenotipo-específico ya que predice el desarrollo de SSJ-TEN pero no el desarrollo del síndrome de hipersensibilidad o el exantema maculopapular [12]. Sin embargo, los datos de McComarck et al. [2] sugieren que el alelo I HLA-A*3101 puede ser importante para un creciente rango de fenotipos, incluyendo exantema maculopapular y síndrome de hipersensibilidad, al menos en poblaciones europeas.

McComark et al. [2] proponen que el alelo HLA-A*3101 es clínicamente relevante para predecir las reacciones de hipersensibilidad. Asumiendo que la prevalencia de la hipersensibilidad inducida por carbamazepina es del 5%, la presencia del alelo HLA-A*3101 aumenta el riesgo al 26%, mientras que su ausencia lo reduce al 3,8%. Entre los pacientes japoneses, la reducción estimada es del 2,9% al 1,1%. Los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos por McComark et al. [2] son del 26% y 96%, respectivamente, similares a los calculados para la presencia del alelo HLA-B*5701 y la hipersensibilidad por abacavir (sensibilidad, 45,5%; especificidad, 97,6%; y reducción del riesgo de 7,8% al 2,7%).

En base a sus datos, McComarck et al. [2] han calculado que necesitarían ser analizados 83 pacientes para prevenir 1 caso de hipersensibilidad por carbamazepina; el número en población japonesa sería de 56. Sin embargo, es importante destacar que este cálculo está basado en una estimación conservadora de la prevalencia de la hipersensibilidad por carbamazepina (5%). La prevalencia de la hipersensibilidad inducida por carbamazepina que fue determinada en el contexto del ensayo Standard and New Antiepileptic Drugs (SANAD) en sujetos de descendencia europea, fue del 10% [25]. En base a esta prevalencia, el número de personas que necesitarían ser examinadas para prevenir 1 caso de hipersensibilidad inducida por carbamazepina sería de 39. Por tanto, McComarck et al. [2] sugieren la necesidad de añadir la asociación con el alelo HLA-A*3101

El genotipado previo al tratamiento proporcionaría información útil para mejorar la terapia personalizada con carbamazepina, tanto en seguridad como en eficacia.

en la ficha técnica de la carbamazepina.

PERSPECTIVAS

Se precisan estudios adicionales en grandes grupos de sujetos de poblaciones de ascendencia europea y de otras ascendencias para caracterizar aún más esta asociación. Se necesitan también más trabajos para determinar si el efecto del alelo HLA-A*3101 es específico de la carbamazepina o si también se aplica a otros fármacos. Un estudio prospectivo basado en los resultados que presentaron McComarck et al. [2] facilitaría el uso clínico rutinario del test del alelo HLA-A*3101 en el tratamiento con carbamazepina. Además, una mejora en la ficha técnica de la carbamazepina recomendando que se evite en pacientes con HLA-A*3101 beneficiaría a las personas de riesgo. Sin embargo, se necesita una red global para la colección de datos de pacientes con efectos adversos para mostrar la utilidad de este test.

Además, la aclaración de los mecanismos moleculares de las asociaciones de HLA-B*1502 y HLA-A*3101 con el riesgo de desarrollar efectos adversos inducidos por carbamazepina también sería útil para el cribado de compuestos tóxicos en etapas tempranas del proceso de descubrimiento de fármacos.

Finalmente, podríamos concluir que los pacientes se pueden beneficiar enormemente del genotipado del HLA-A*3101 para predecir el riesgo de efectos adversos por carbamazepina; en los que resulten positivos a este test se pueden utilizar otros fármacos alternativos a la carbamazepina (ácido valproico, gabapentina, levetiracetam y topiramato), que inducen efectos adversos con menor frecuencia. No obstante, podría ser más fácil para los médicos prescribir un fármaco alternativo que realizar un test genético, con el coste asociado y el retraso

en el inicio de la terapia mientras se esperan los resultados. Sin embargo, la carbamazepina es un fármaco esencial para el tratamiento de muchos pacientes y el test genético se debería realizar para evitar reacciones de hipersensibilidad que amenacen la vida del paciente. Por tanto, el genotipado previo al tratamiento proporcionaría información útil para mejorar la terapia personalizada con carbamazepina, tanto en seguridad como en eficacia.

RESUMEN

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico utilizado para el tratamiento de la epilepsia, la manía, la profilaxis de la enfermedad maniaco depresiva, el dolor neuropático y el síndrome de abstinencia al alcohol. Sin embargo, los beneficios de la carbamazepina pueden verse limitados por un amplio abanico de efectos adversos. Se ha demostrado el valor del alelo HLA-B*1502 en la predicción del riesgo de hipersensibilidad por carbamazepina en poblaciones asiáticas, pero no en personas Caucásicas o Japonesas, en las que la frecuencia de este alelo es muy baja. El alelo HLA-A*3101 puede ser más importante en poblaciones Caucásicas, donde tiene una prevalencia del 2-5%, y se ha asociado con un riesgo aumentado de hipersensibilidad por carbamazepina. Se podría reducir la incidencia de efectos adversos por carbamazepina utilizando el diagnóstico genético para excluir los pacientes con el alelo HLA-A*3101 del tratamiento con carbamazepina. Los pacientes se pueden beneficiar enormemente del genotipado del HLA-A*3101: en los que resulten positivos a este test se pueden utilizar otros fármacos alternativos a la carbamazepina. Por tanto, el genotipado previo al tratamiento proporcionaría información útil para mejorar la terapia personalizada con carbamazepina, tanto en seguridad como en eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Roujeau, J.C.: Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*, 2005; 209: 123-129.
- McCormack, M.; Alfirevic, A.; Bourgeois, S.; Farrell, J.J.; Kasperavičiūtė, D.; Carrington, M.; Sills, G.J.; Marson, T.; Jia, X.; de Bakker, P.I.; Chinthapalli, K.; Molkhia, M.; Johnson, M.R.; O'Connor, G.D.; Chaila, E.; Alhusaini, S.; Shianina, K.V.; Radtke, R.A.; Heinzen, E.L.; Walley, N.; Pandolfo, M.; Pichler, W.; Park, B.K.; Depondt, C.; Sisodiya, S.M.; Goldstein, D.B.; Deloukas, P.; Delanty, N.; Cavalleri, G.L.; Pirmohamed, M.: HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364: 1134-1143.
- Syn, W.K.; Naisbitt, D.J.; Holt, A.P.; Pirmohamed, M.; Mutimer, D.J.: Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, 2005; 59: 988-991.
- Kardaun, S.H.; Sidoroff, A.; Valeyrie-Allanore, L.; Halevy, S.; Davidovici, B.B.; Mockenhaupt, M.; Roujeau, J.C.: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *British Journal of Dermatology*, 2007; 156: 609-611.
- Kasperavičiūtė, D.; Sisodiya, S.M.:

- Pharmacogenetics and pharmacogenomics in epilepsies. En: Panayiotopoulos, C.P. (ed.): *Atlas of Epilepsies*. Springer-Verlag, London, 2010.
6. Chung, W.H.; Hung, S.I.; Hong, H.S.; Hsieh, M.S.; Yang, L.C.; Ho, H.C.; Wu, J.Y.; Chen, Y.T.: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 2004; 428: 486.
 7. Mallal, S.; Nolan, D.; Witt, C.; Masel, G.; Martin, A.M.; Moore, C.; Sayer, D.; Castley, A.; Mamotte, C.; Maxwell, D.; James, I.; Christiansen, F.T.: Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*, 2002; 359: 727-732.
 8. Mallal, S.; Phillips, E.; Carosi, G.; Molina, J.M.; Workman, C.; Tomazic, J.; Jägel-Guedes, E.; Rugina, S.; Kozlyev, O.; Cid, J.F.; Hay, P.; Nolan, D.; Hughes, S.; Hughes, A.; Ryan, S.; Fitch, N.; Thorborn, D.; Benbow, A.: PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*, 2008; 358: 568-579.
 9. Donaldson, P.T.; Daly, A.K.; Henderson, J.; Graham, J.; Pirmohamed, M.; Bernal, W.; Day, C.P.; Aithal, G.P.: Human leukocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury. *Journal of Hepatology*, 2010; 53: 1049-1053.
 10. Saag, M.; Balu, R.; Phillips, E.; Brachman, P.; Martorell, C.; Burman, W.; Stancil, B.; Mosteller, M.; Brothers, C.; Wannamaker, P.; Hughes, A.; Sutherland-Phillips, D.; Mallal, S.; Shaefer, M.; Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team: High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2008; 46: 1111-1118.
 11. Schackman, B.R.; Scott, C.A.; Walensky, R.P.; Losina, E.; Freedberg, K.A.; Sax, P.E.: The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS*, 2008; 22: 2025-2033.
 12. Hung, S.I.; Chung, W.H.; Jee, S.H.; Chen, W.C.; Chang, Y.T.; Lee, W.R.; Hu, S.L.; Wu, M.T.; Chen, G.S.; Wong, T.W.; Hsiao, P.F.; Chen, W.H.; Shih, H.Y.; Fang, W.H.; Wei, C.Y.; Lou, Y.H.; Huang, Y.L.; Lin, J.J.; Chen, Y.T.: Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2006; 16: 297-306.
 13. Chen, P.; Lin, J.J.; Lu, C.S.; Ong, C.T.; Hsieh, P.F.; Yang, C.C.; Tai, C.T.; Wu, S.L.; Lu, C.H.; Hsu, Y.C.; Yu, H.Y.; Ro, L.S.; Lu, C.T.; Chu, C.C.; Tsai, J.J.; Su, Y.H.; Lan, S.H.; Sung, S.F.; Lin, S.Y.; Chuang, H.P.; Huang, L.C.; Chen, Y.J.; Tsai, P.J.; Liao, H.T.; Lin, Y.H.; Chen, C.H.; Chung, W.H.; Hung, S.I.; Wu, J.Y.; Chang, C.F.; Chen, L.; Chen, Y.T.; Shen, C.Y.; Taiwan SJS Consortium: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364: 1126-1133.
 14. Ding, W.Y.; Lee, C.K.; Choon, S.E.: Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *International Journal of Dermatology*, 2010; 49: 834-841.
 15. Lochareernkul, C.; Loplumert, J.; Limotai, C.; Korkij, W.; Desudchit, T.; Tongkobpetch, S.; Kangwanshiratada, O.; Hirankarn, N.; Suphapeetiporn, K.; Shotelersuk, V.: Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*, 2008; 49: 2087-2091.
 16. Mehta, T.Y.; Prajapati, L.M.; Mittal, B.; Joshi, C.G.; Sheth, J.J.; Patel, D.B.; Dave, D.M.; Goyal, R.K.: Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2009; 75: 579-582.
 17. Chang, C.C.; Too, C.L.; Murad, S.; Hussein, S.H.: Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *International Journal of Dermatology*, 2011; 50: 221-224.
 18. Tassaneeyakul, W.; Tiamkao, S.; Jantararungtong, T.; Chen, P.; Lin, S.Y.; Chen, W.H.; Konyoung, P.; Khunarkornsiri, U.; Auvichayapat, N.; Pavakul, K.; Kulkantrakorn, K.; Choonhakarn, C.; Phonhiamhan, S.; Piya-trakul, N.; Aungaree, T.; Pongpakdee, S.; Yodnopaglaw, P.: Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia*, 2010; 51: 926-930.
 19. Alfirevic, A.; Jorgensen, A.L.; Williamson, P.R.; Chadwick, D.W.; Park, B.K.; Pirmohamed, M.: HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*, 2006; 7: 813-818.
 20. The Allele Frequency Net Database. Disponible en: <http://www.allele-frequencies.net/>.
 21. Kashiwagi, M.; Aihara, M.; Takahashi, Y.; Yamazaki, E.; Yamane, Y.; Song, Y.; Muramatsu, M.; Ikezawa, Z.: Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *Journal of Dermatology*, 2008; 35: 683-685.
 22. Ozeki, T.; Mushiroda, T.; Yowang, A.; Takahashi, A.; Kubo, M.; Shirakata, Y.; Ikezawa, Z.; Iijima, M.; Shiohara, T.; Hashimoto, K.; Kamatani, N.; Nakamura, Y.: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Human Molecular Genetics*, 2011; 20: 1034-1041.
 23. Schmidt, A.H.; Baier, D.; Solloch, U.V.; Stahr, A.; Cereb, N.; Wassmuth, R.; Ehninger, G.; Rutt, C.: Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Human Immunology*, 2009; 70: 895-902.
 24. Wen, S.H.; Lai, M.J.; Yang, K.L.: Human leukocyte antigen-A, -B, and -DRB1 haplotypes of cord blood units in the Tzu Chi Taiwan Cord Blood Bank. *Human Immunology*, 2008; 69: 430-436.
 25. Marson, A.G.; Al-Kharusi, A.M.; Alwaidh, M.; Appleton, R.; Baker, G.A.; Chadwick, D.W.; Cramp, C.; Cockerell, O.C.; Cooper, P.N.; Doughty, J.; Eaton, B.; Gamble, C.; Goulding, P.J.; Howell, S.J.; Hughes, A.; Jackson, M.; Jacoby, A.; Kellett, M.; Lawson, G.R.; Leach, J.P.; Nicolaides, P.; Roberts, R.; Shackley, P.; Shen, J.; Smith, D.F.; Smith, P.E.; Smith, C.T.; Vanoli, A.; Williamson, P.R.; SANAD Study group: The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 369: 1000-1015.

EPILEPSIA: de origen diabólico a enfermedad catastrófica

Lidia Jiménez García, Gabriel Ledesma Sánchez, Ana Lerma Verdejo, Almudena Mejía Espada y Jesús Miguel Hernández-Guijo

“Usted posee una enfermedad rara”. En un contexto diagnóstico, esta frase puede cambiar completamente el transcurso y pronóstico del mismo. En la actualidad, entendemos por “enfermedad rara” aquella que aparece de manera ocasional en la población, es decir, la que tiene una incidencia baja. Para que una enfermedad sea considerada “rara” sólo puede afectar a menos de 1 ciudadano de cada 2.000.

RESUMEN

Cuando hablamos de “enfermedades raras” no podemos evitar mencionar el importante problema que subyace en ellas, ya que, hoy en día, sólo disponemos de precarias soluciones terapéuticas para su tratamiento y control. Este hecho llama la atención debido a que dentro de estas afecciones se incluyen enfermedades tan conocidas como la hemofilia (enfermedad sufrida por la monarquía española), diversas cardiopatías que llenan cada día nuestros periódicos (causantes de muerte súbita en deportistas) e incluso importantes síndromes que cursan con diferentes tipos de epilepsias. Dentro de este último grupo englobamos los síndromes de West y Lennox Gastaut, sobre los cuales basaremos este artículo.

LA EPILEPSIA A LO LARGO DE LA HISTORIA

La epilepsia ha preocupado a la humanidad durante toda nuestra existencia. Esta enfermedad puede remitirse al comienzo de la especie *homo*, ya que son numerosos los hallazgos de ejemplares que presentan afecciones en la constitución de sus cráneos, y no es de extrañar que dichas malformaciones óseas diesen lugar a anomalías en las funciones cerebrales. Los primeros remedios llevados a cabo para combatir las epilepsias se encuentran en cráneos con evidencias de nuevas osificaciones vinculadas a la práctica de trepanaciones posiblemente con el objetivo de eliminar la enfer-

medad. Pero no es hasta 1728-1686 a.c cuando hallamos los primeros escritos donde se hace referencia a esta enfermedad.

En el texto jurídico *El código de Hammurabi* (figura 1) destaca la palabra *bennu*, cuyo significado es “enfermedad que hace caer”, haciendo referencia a una de las múltiples variantes de crisis con las que cursan las epilepsias. En los papiros médicos de Ebers, del Antiguo Egipto (1534 a.c) y Berlín (1250 a.c) se describen ampliamente enfermedades que cursaban con posesiones espirituales y que se consideraban provocadas por acción divina, y en algún caso relacionadas con las mareas, el viento y las fases lunares. Los antiguos griegos pensaban que sólo un dios era capaz de hacer caer a una persona al suelo, privarla de sus sentidos y producirle convulsiones para que posteriormente resurgiera de nuevo a la vida. Marco Tulio Cicerón (106-42 a.C) define la enfermedad como “enfermedad anímica, vicio, pasión, movimiento o estado desarreglado del alma”. A partir de entonces, la epilepsia se conoce como: *Morbus divinus*, *Morbus Maior*, *Morbus Comicialis* o *Morbus Pueri*. Una de sus denominaciones más curiosa en la época Helena fue “enfermedad de la luna, mal lunático o lunar”, debido a que estas crisis se atribuyeron al efecto que ejercía la luna llena sobre el enfermo mediando una venganza de la diosa Selene (la luna) por la falta de culto. En el evangelio de San Mateo se relata una escena en la que Jesús sana a un “lunático”. Así, en cierto modo, se extiende la creencia de que la epilepsia es una especie de posesión espiritual, y por ende llevaba a pen-

Sección coordinada por
Dr. Jesús Miguel Hernández
Guijo

Instituto Teófilo Hernando y
Dpto. de Farmacología y
Terapéutica. Facultad de
Medicina. Universidad
Autónoma de Madrid.
Av. Arzobispo Morcillo 4.
28029 Madrid.
jesusmiguel.hernandez@uam.es



Figura 1. Código de Hammurabi

sar que el contacto con una persona enferma durante sus convulsiones podía llevar al contagio de la misma.

Fue con Hipócrates cuando, por primera vez, se considera a la epilepsia como una enfermedad cerebral y se intenta explicar de forma racional según la teoría de los humores (figura 2): “un ataque epiléptico se desencadena bien porque humor más frío (phlegma) fluye del cerebro a determinadas arterias, o bien porque la bilis caliente llegue a él. En ambos casos se produce un calentamiento del cerebro, haciendo que el enfermo pierda el habla y se ahogue”. Galeno, otro padre de la medicina, perfeccionó esta idea al observar que las crisis se podían iniciar en una extremidad y luego comprometer a todo el cuerpo. Postuló que la flema no se producía en la cabeza, sino en las extremidades; de allí progresaba hasta el cerebro y ocasionaba las crisis convulsivas. Por ello, Galeno recomendaba la realización de torniquetes a los pacientes afectados para impedir que la flema llegase a la cabeza, y si esto no funcionaba, se recomen-

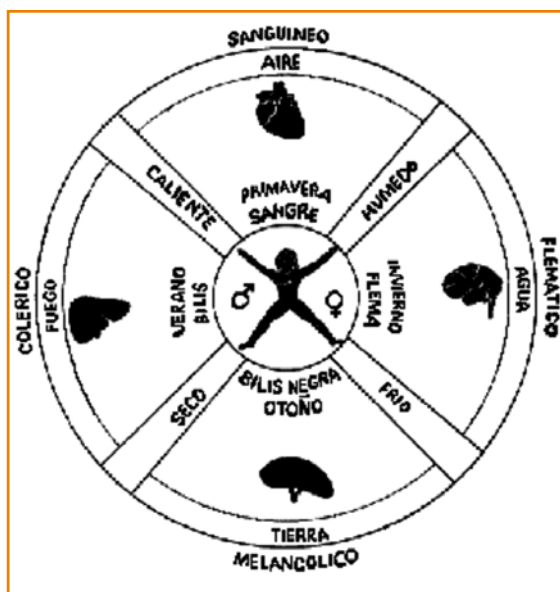


Figura 2. Teoría de los humores

daba proceder a la amputación del miembro para evitar así las convulsiones. Y en el caso de no existir un origen claro en un miembro, se trepanaba el cráneo para que la flema saliera por los orificios practicados (figura 3). Ya en la Antigüedad se conocía que, en algunas personas, los resplandores producidos por el torno del alfarero podían desencadenar crisis epilépticas. De esta manera era posible objetivar la predisposición a la crisis en algunos pacientes. Hoy sabemos que se trata de la fotosensibilidad que algunas personas experimentan, hecho que se comprueba por medio de estímulos luminosos intermitentes.

Durante la Edad Media se volvió a creer en un origen sobrenatural de la enfermedad, con la influencia de los espíritus malignos y de los demonios (“morbus daemonicus”). Este pensamiento coexistía con la creencia del importante papel de la luna: “cuando la luna tiene una posición perniciosa (...) hace que la gente lunática y predispuesta a caídas y convulsiones” (Julius Firmicius Maternus, 346 a.c.). La epilepsia se trató como a la lepra y la peste, consideradas potencialmente contagiosas; junto a la idea de su origen diabólico, condenaba al epiléptico a la marginación y a cobijarse bajo la advocación de algún santo. Se organizaban romerías para conseguir la protección frente a la enfermedad o para dar gracias por alguna curación milagrosa, preferentemente a los lugares con reliquias de San Valentín, como en Alsacia, patrón de los epilépticos, por ser este un Santo que sufría caídas y crisis (figura 4). Y es precisamente aquí donde se construiría el primer hospital para epilépticos a finales del siglo XV.

En el siglo XVIII la hipótesis demoníaca inicia su declive, siendo sustituida por la que defendía la sexualidad como causa de la epilepsia. El neurólogo Tissot, con su monografía “L’Onanisme”, atribuye a la masturbación el origen de muchos casos de epilepsia. Entre los tratamientos antiepilépticos se usaba desde el bromuro hasta la castración. Ya en el siglo XIX queda demostrado que la epilepsia es una enfermedad orgánica cuyo origen es el cerebro, como siglos antes habría anunciado Hipócrates, y el epiléptico deja de estar poseído. La causa de la epilepsia ya no sería un demonio, el diablo o el sexo. Las bases fisiopatológicas de la enfermedad empiezan a vislumbrarse paralelamente a los avances tecnológicos, y con ello el desarrollo de fármacos efectivos y el abandono de sustancias totalmente ineficaces como el castóreo (procedente de glándulas anales de los castores) o las raíces de artemisa. El electroencefalograma (EEG), descubierto



Figura 3.
Trepanación

por el psiquiatra alemán Hans Berger a principios del siglo XX, se convertiría en la prueba diagnóstica fundamental.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

A lo largo de la historia, las medidas terapéuticas variarán enormemente al igual que lo hizo el concepto de epilepsia. Se relacionaron con la idea que se tenía sobre el origen de la enfermedad. En la etapa pre-hipocrática, cuando se consideraba la epilepsia como un fenómeno sobrenatural, los “remedios” que se practicaban eran ofrendas a los dioses, expiaciones o ejercicios religiosos bajo la dirección de médicos-sacerdotes.

Los seguidores de la medicina de Hipócrates estaban convencidos del origen natural de la epilepsia; intentaron explicar la enfermedad de forma racional según las creencias de entonces y dar al tratamiento una base natural. La base de la terapia era la forma de vida ordenada, “sensata”, que se fundamentaba principalmente en tres puntos: dieta, hierbas medicinales, regulación de las excreciones y gimnasia terapéutica.



Figura 4. San Valentín, patrón de los epilépticos

Durante la Edad Media cristiana se olvidaron los conocimientos que se tenían sobre el origen natural de la epilepsia y se volvió a creer en el origen sobrenatural y maligno de la enfermedad, con lo que el tratamiento consistía principalmente en rezos, ayunos, ofrendas, peregrinaciones y exorcismos (tratamiento con glorificaciones y santos: “Hagio-Terapia”). En esta época la epilepsia fue, después de la peste, la enfermedad con el mayor número de santos, siendo San Valentín el más destacado (figura 4).

En el Renacimiento se empleaban cada vez más, junto a los componentes de las plantas medicinales, sustancias químicas definidas como “remedios contra las convulsiones”. Las más significativas eran el cobre, óxido de zinc, nitrato de plata, mercurio, bismuto y estaño. Pero sin duda, los más destacados y llamativos fueron: el “Castoreum”, sustancia resinosa de olor fuerte y desagradable secretada por dos glándulas que tiene el castor en el ano; “*Cranium Humanum*”, un remedio que el médico solía explicar como “*Ráspese el cráneo de una calavera y adminístrese el polvillo obtenido durante algunos meses de forma continuada. Si el paciente es un hombre, el cráneo a utilizar será el de una mujer y viceversa*”; y la “Artemisa”, que en siglos precedentes fue la hierba mágica por excelencia. Incluso en la medicina académica se consideraba, hasta entrado el XIX, que las raíces de artemisa eran un poderoso remedio antiepiléptico (figura 5).

Fue a partir de la segunda mitad del siglo XIX, a medida que los conocimientos sobre la epilepsia aumentaban, cuando se encontraron por fin medicamentos eficaces en el tratamiento de esta enfermedad. Los primeros que se descubrieron fueron el bromuro y el fenobarbital, que se siguen utilizando en la actualidad. El primero fue introducido por Charles Locock en 1857, y el segundo apareció en 1912 gracias a una modificación del fármaco veronal hecha por H. Horlein. El fenobarbital resultó ser esencial en la historia de los antiepilépticos, tanto por su eficacia como por ser prototipo para el posterior desarrollo de fármacos como el mefobarbital (1932) y la primidona (1952). Los estudios sobre la farmacoterapia en la epilepsia se encontraban en auge y en 1937 la difenilhidantoína, daría paso a la fenitoína y sus derivados como mefenitoína (1947) y la etotoína (1957). La frenética búsqueda de tratamientos se muestra en la múltiple comercialización de fármacos tales como la trimetadiona, fármaco de elección de crisis de ausencia, para las cuales también se comercializaron las



Figura 5. Artemisa, glándulas anales de castor y *Cranium Humanum*

succinimidas (fensuximida y metosuccimida). Tras múltiples estudios, en 1968 se comercializó el diazepam, al que le siguió el clonacepam. En esta frenética carrera surgen fármacos tales como cloracepato, el midazolam, el clobazam y la carbamacepina. La revolución surge 10 años después cuando se comercializa el ácido valproico. En 1993 aparece en el mercado el felbamato, aunque se ha visto muy limitado por sus efectos secundarios.

Hoy existen unas veinte moléculas que pueden ser utilizadas en el tratamiento de las crisis epilépticas con grandes probabilidades de éxito, ya sea por separado o a través de una terapia combinada. Con los tratamientos farmacológicos modernos se pueden controlar totalmente las crisis epilépticas en aproximadamente un 60% de los enfermos; en un 20% se pueden mejorar y el 20% restante son casos refractarios a la farmacoterapia pero donde podemos recurrir a los procedimientos quirúrgicos, los cuales pueden suponer una gran ayuda para epilepsias incontrolables o refractarias.

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS

El término epilepsia se refiere al trastorno en el cual una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso crónico subyacente. Una convulsión es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central. De acuerdo con la distribución de las descargas tendremos distintas maneras de presentación de estas convulsiones, desde una llamativa actividad convulsiva hasta fenómenos de expe-

riencia subjetiva difíciles de advertir por un observador. De manera que una persona que sufre una convulsión no necesariamente tiene epilepsia, si los factores que la provocan son corregibles o evitables; pero si son recurrentes, si pueden adscribirse a una epilepsia.

Podemos clasificar los distintos tipos de convulsiones en:

- Convulsiones parciales: se originan en regiones concretas del cerebro. Estas se dividen en convulsiones parciales simples, aquellas en las que se conserva la conciencia, y las convulsiones parciales complejas, cuando la conciencia se altera. Un subgrupo importante y difícil de clasificar son las convulsiones parciales secundariamente generalizadas, que son aquellas que comienzan como parciales y se propagan de forma difusa por toda la corteza cerebral, de manera que, si no percibimos su inicio, podemos pensar que son generalizadas.
- Convulsiones primariamente generalizadas: se originan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Tenemos distintos tipos: crisis de ausencia (pequeño mal), caracterizadas por breves y repentinos lapsos de pérdida de conciencia sin pérdida del control postural; crisis de ausencia atípicas, que suelen tener un lapso de mayor duración y el comienzo y el final suelen ser menos bruscos; crisis tónico-clónicas (gran mal), atónicas, caracterizadas por una pérdida repentina del tono muscular durante 1-2 segundos, crisis mioclónicas, contracción muscular breve y repentina de una parte del cuerpo.
- Convulsiones sin clasificar: convulsiones neonatales, espasmos infantiles.
- Además de esta clasificación, podemos hacer mención de los síndromes epilépticos, que son aquellos en los que la epilepsia es una manifestación predominante y en los que hay pruebas suficientes para sugerir un mecanismo subyacente común:
- Epilepsia mioclónica infantil: se da al final de la infancia-principio de la adolescencia. Presentan distintos tipos de crisis; mioclónicas, tónico-clónicas, ausencias. Buena respuesta al tratamiento.

- Síndrome de West: por problemas durante el parto, se presenta en niños de 4-7 meses de edad. Presentan retraso psicomotor, hipsarritmia intercrítica y espasmos (en flexión u opistótonos). Presenta mal pronóstico y suele evolucionar a síndrome de Lennox-Gastaut.
- Síndrome de Lennox-Gastaut: en niños de 2-6 años. Presentan convulsiones, anomalías en el EEG y alteraciones cognitivas.
- Síndrome de epilepsia del lóbulo temporal mesial: con un EEG característico, RMN cerebral con esclerosis del hipocampo, fármaco-resistente pero con buena respuesta quirúrgica.
- Epilepsias con alteraciones genéticas demostradas.

LIMITACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS CATASTRÓFICAS. SÍNDROMES DE WEST Y DE LENNOX-GASTAUT

A través de la historia, ha habido un gran afán en la investigación del tratamiento de las epilepsias, y gracias a los avances científicos, se han conseguido tratamientos capaces de catalogar algunas enfermedades no como devastadoras sino como crónicas; ejemplo de ello son el síndrome de West y de Lennox-Gastaut.

“Sir, I beg... to call the attention of the medical profession to a very rare and singular species of convulsions peculiar to young children” (Lancet, 26 de enero de 1841). Con estas palabras informaba West a los médicos sobre su hijo de 4 años, que sin tener antecedente alguno, comenzó a padecer dichos síntomas. Un siglo más tarde, continuando con los trabajos de Lennox y Davis sobre el “Pequeño Mal Variante”, Vasquez y Turner (1951) describieron la tríada sintomática que asocia espasmos infantiles, retraso mental y disritmia lenta con puntas-ondas difusas en el E.E.G. Es ya en el año 1958 cuando Sorel y Dusancy-Bauloye elaboran un informe sobre el gran efecto de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) sobre estos espasmos infantiles, cuyo uso sigue siendo importante en la terapéutica actual del síndrome de West.

“Epilepsia grave con crisis polimorfas y descargas de puntas-ondas lentas y difusas que aparecen en los trazados EEG fuera de la crisis, asociadas casi siempre a un déficit intelectual o alte-

raciones de la personalidad” (Loubier). Tras esta clara definición de un electroencefalograma se encuentra una historia de controversia y discusión sobre esta enfermedad, a la cual el apellido de “rara” le ha acompañado en todo momento por hechos como apreciarse sus características electroencefalográficas antes que sus características clínicas.

Fue en 1939 cuando Gibbs y Lennox compararon las descargas de puntas-ondas de ritmo rápido que acompañaban a las ausencias (Pequeño Mal) con las descargas de puntas-ondas de ritmo lento halladas también en los niños, a las cuales, ante la falta de más hallazgos, decidieron denominarlas “pequeño mal variante”. La denominación de “Pequeño mal” se considerará errónea puesto que el síndrome de Lennox se consolidará como uno de los síndromes más graves de la infancia. Las crisis que acompañan a tal encefalograma fueron descritas por Lennox y Davis en 1950, sin embargo, no es hasta años posteriores cuando se asocian estos hechos a un grave deterioro de la actividad mental. Así, el EEG, la clínica y el retraso mental fueron los criterios que condujeron a precisar el nombre de síndrome de Lennox-Gastaut.

Estos síndromes son catalogados con el término de “enfermedades raras”, y por ello, los fármacos destinados a su tratamiento se denominan “huérfanos”. Un fármaco huérfano es aquel cuya comercialización es precaria por su poca rentabilidad, y sólo son utilizados en aquellas enfermedades que sufren un gran vacío terapéutico, debido a la falta de investigación sobre su etiología. No obstante, la problemática de estas dos enfermedades no radica en este hecho, sino en que ambas enfermedades pueden ser refractarias al tratamiento con el que, en un determinado momento, se están controlando las crisis.

Si a nuestra consulta acude un niño con Síndrome de West, la primera opción para comenzar su tratamiento sería el uso de vigabatrina. Sin embargo, puede ocurrir que nuestro paciente se haga refractario y es entonces cuando podemos elegir entre dos alternativas: una de ellas es la utilización de ACTH, asumiendo como uno de los efectos secundarios la creación de un síndrome de Cushing iatrogénico; y la otra opción es la administración de ácido valproico y topiramato para el control de las crisis. En el peor de los casos, puede ocurrir que nuestro paciente cambie su patrón de EEG y aparezcan los temidos trazados de punta-onda lenta, patognomónicos del síndrome de

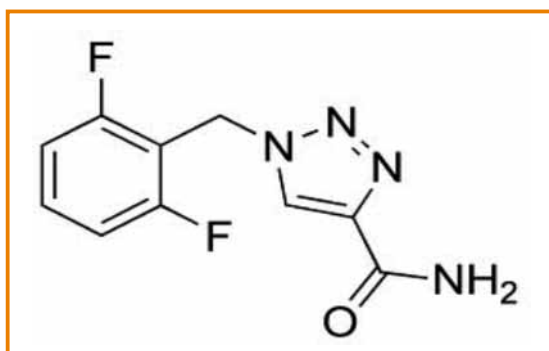


Figura 6. Estructura química de la rufinamida

Lennox-Gastaut, haciéndonos temer las consecuencias que este acarrea. En un primer momento, teniendo en cuenta que este síndrome cursa con diversos tipos de crisis epilépticas, podemos pensar en la administración de ácido valproico (para controlar las crisis tónico clónicas y de ausencia) junto con clobazam (para las crisis atónicas). Sin embargo, con el paso del tiempo y el crecimiento del niño, la mejoría de sus crisis, debida a la nueva medicación, puede volver a hacerse ineficaz. Nuestra respuesta a esta nueva situación sería el uso de fármacos antiepilépticos tanto antiguos como nuevos. No obstante, puede que esta nueva pauta terapéutica tampoco surta efecto y el niño deje de responder de nuevo. Ante este hecho, los estudios determinan que se debe volver al uso empírico de ACTH.

En el año 2008, aparece en el mercado la rufinamida, un fármaco huérfano que ha demostrado ser capaz de controlar las crisis en los casos más refractarios del Síndrome de Lennox-Gastaut. Curiosamente, el desarrollo de este fármaco tenía como objetivo el control de otros tipos de epilepsias más comunes y para las cuales no fue eficaz.

Sin embargo, la rufinamida (*figura 6*) es un fármaco relativamente nuevo y todavía no ha dado tiempo a valorar la existencia de refractariedad al mismo.

Si nos fijamos en la publicación de la Agencia Española del Medicamento sobre los fármacos aprobados en el año 2009, y entre éstos tomamos una muestra aleatoria, podemos observar que enfermedades tan comunes en como la hipertensión, diabetes, depresión... encuentran un camino terapéutico despejado debido a que la investigación y comercialización de nuevos fármacos se realiza de manera continuada. Muy distinta es la situación que se encuentra en patologías designadas como enfermedades raras.

Tras este apartado queremos hacer una llamada de atención e incitar a la investigación sobre fármacos huérfanos, porque a pesar de que las enfermedades a las que están destinados tienen poca incidencia en la población, quien las padece vive con ellas de por vida.

LA FARMACOLOGÍA ES UN PILAR FUNDAMENTAL, PERO NO EL ÚNICO

Un aspecto a destacar de las enfermedades catastróficas es que, en su control a largo plazo, la farmacología es un pilar fundamental, pero no el único. Como ya se ha comentado, el tratamiento médico consigue reducir el número de crisis, y es esencial aprovechar esta oportunidad para aumentar la calidad de vida del paciente con actividades que le ayuden tanto física como emocionalmente. A nivel físico, se trata de niños con una escasa movilidad ya no tanto por su déficit neurológico, sino por su limitada movilidad, al estar la mayor parte del día encamados o en un carrito de bebé. Asimismo, a nivel emocional, estos niños se encuentran totalmente marginados de la vida social, la cual queda limitada a su familia y a su médico (a los cuales ni siquiera es capaz de reconocer en muchos casos). Por todo ello, ahora podemos entender el relevante papel de disciplinas como la fisioterapia, que a la vez que ejercita al niño, facilita su interacción con sus familiares, e incluso con otros niños afectados por enfermedades de este tipo. Una técnica interesante es el "Bobath", basada en la estimulación de ciertas partes del cuerpo para ganar tonicidad y así hacer cosas tan básicas como caminar o mantener erguida la cabeza. También es útil la hidroterapia, que permite realizar movimientos que fuera del agua no serían posibles. Cabe también destacar la importancia del contacto con los animales. La equinoterapia se basa en ejercitar los músculos de la espalda al mantener una posición erguida encima del caballo; la hipoterapia, en cambio, se centra más en la relación con el animal, facilitando así la externalización de sentimientos y el desarrollo de vínculos afectivos. El problema es que son actividades muy caras y con una larga lista de espera. Por ello, la Fundación del Síndrome de West, consciente del problema, puso en marcha un programa con perros para que los niños se pudieran beneficiar de la relación con los animales.

PROBLEMÁTICA SOCIAL

Ante la situación diaria que padecen las personas con enfermedades raras, es necesario recordar a los poderes públicos y a la sociedad las medidas que deberían llevarse a cabo. Con ello nos referimos a tomar conciencia y adoptar medidas transformadoras, en todos los planos, que garanticen igualdad de oportunidades, el derecho a la inclusión en la comunidad, y evitar las discriminaciones sociales, sanitarias, educativas y laborales. La mayoría de personas y familias sufren marginación, dificultad para obtener un diagnóstico a tiempo y en cuanto lo hay, dificultad para tener acceso a la experiencia y tratamiento necesarios, así como a las ayudas económicas y sociales indispensables.

A través de la Declaración por la Igualdad de Oportunidades de la Federación Española de Enfermedades Raras, podemos concienciarlos de las necesidades urgentes que se deberían tomar:

- Resolver las grandes disparidades y desigualdades existentes en España, dentro y entre las Comunidades Autónomas que ponen en riesgo el derecho a la salud, a la educación, al trabajo y demás derechos sociales fundamentales de los ciudadanos y sus familias;
- Superar la vulnerabilidad de las familias, particularmente aisladas y marginadas a causa del desconocimiento social;
- Instar a cada una de las autoridades para que asuman su responsabilidad a fin de prevenir la morbilidad significativa o la mortalidad prematura evitable y mejorar la calidad de vida y el potencial socioeconómico de las personas afectadas.

En el ámbito sanitario, estas enfermedades se encuentran con problemas tales como la falta de equidad a nivel nacional, su diagnóstico tardío, el desconocimiento etiológico de la enfermedad y de su sintomatología y la falta de acceso a pruebas genéticas para la prevención primaria de futuras generaciones. En suma, es necesario garantizar a estas personas el acceso a una información precisa y una asistencia sanitaria de alta calidad, capaz de mejorar su esperanza y calidad de vida.

En materia social deben resolverse los con-

tinuos casos de vulneración de los derechos de las personas, en particular en lo referido a la valoración de la invalidez, discapacidad y dependencia. Sobre todo su inclusión en el mundo laboral y su formación educativa y profesional, adaptadas en el caso de que lo precisen.

PROBLEMÁTICA EMOCIONAL.

Con el objetivo de que este artículo no quedara como una mera revisión de las epilepsias catastróficas, decidimos conocer cómo es el día a día en la vida de estos niños y de sus familias. Como ya se ha comentado, son enfermedades con muy baja prevalencia, por lo que no hubiera sido fácil contactar con pacientes, a no ser por la FEDER, gracias a la cual conocimos a Álex. Este niño acudió a urgencias del hospital a los siete meses con más de 200 crisis de ausencia, momento en el que es diagnosticado de síndrome de West. No obstante, bajo el peor de los pronósticos, Álex, al año de edad, desarrolla un síndrome de Lennox, con todas las consecuencias que éste acarrea.

Sin duda, fue estremecedor escuchar el testimonio de Marisa, madre de Álex. Es increíble cómo una enfermedad así puede trastocar toda una familia, y pone a los padres al borde de la desesperación. De toda la conversación, nos gustaría destacar una frase de Marisa: "Creo que mi hijo no sabe quién soy". Además, gracias a ella fuimos conscientes del papel tan relevante de la fisioterapia y la estimulación del niño para que intente alcanzar un nivel mínimo de calidad de vida. Tenemos que tener en cuenta que no sólo el niño necesita tratamiento. Los cuidadores pueden también verse afectados por trastornos depresivos, problemas con la pareja, o descuido del resto de hermanos. Otro aspecto que a veces tendemos a olvidar es el gran coste económico que implica el atender a una persona con este trastorno, totalmente dependiente y con cuidados especiales. Es increíble que solo el gasto anual de los pañales ascienda a la escalofriante suma de 1000 euros. Lo mismo ocurre con la medicación, que a pesar de tener un precio reducido al estar indicada para enfermedades crónicas, siguen siendo muy cara.

Ante una enfermedad rara, tanto el paciente como la familia puede encontrarse sólo y vulnerable por el simple hecho de no conocer a otros afectados con los que compartir experiencias y consejos. Aquí entra en juego el papel de la FEDER, así como las asociaciones específicas de cada enfermedad. Éstas propor-

cionan información, apoyo psicológico, programas de apoyo y todos aquellos servicios que puedan ayudar a la familia en el manejo de la enfermedad, y mostrarles una luz al final del túnel.

CONCLUSIÓN

La humanidad, a lo largo de su historia, siempre ha buscado explicaciones a todo lo que ocurre a su alrededor, incluida la naturaleza de las enfermedades.

El hombre encontró sus repuestas en la religión, y vio como enfermedad y hecho místico se correlacionaban de una manera casi exacta; no obstante, el hombre cambia, se empieza a vislumbrar los primeros conocimientos científicos, y con ello una nueva perspectiva y mentalidad en el ser humano empieza a surgir. Así el concepto de epilepsia sufre una metamorfosis, y se empieza a ver como un conjunto de manifestaciones clínicas. Con lo cual si el concepto de enfermedad cambió, también lo hizo su tratamiento, conforme al pensamiento del momento.

Pese a que en esta enfermedad la farmacología fue importante en una época, ahora nos encontramos ante

una realidad diferente, la investigación ha recorrido un gran camino y se han subclasificado estos tipos de epilepsia y han empezado a surgir vacíos terapéuticos, con lo que la farmacología ha quedado obsoleta y ha tenido que verse complementada con otras disciplinas como fisioterapia, rehabilitación y apoyo psicológicos así como económico, para enfermos y familiares.

Tenemos que tener en cuenta que cada vez son mejores las actuaciones médicas y que gracias a estas se ha aumentado la esperanza de vida de estos pacientes. Pero no basta con cronificar la enfermedad, al impedir que los niños mueran en la niñez y quedarnos solo con este concepto, sino que debemos dar calidad de vida durante estos años que se ha aumentado su supervivencia.

No obstante, el tratamiento es precario, pese a que el mercado de anticósmicos que disponemos es amplio, por ello debemos ser conscientes que la población afectada por estos síndromes es pequeña y con una enfermedad y necesidades concretas, por lo que la comercialización o investigación de nuevos fármacos tiene poca rentabilidad.

Como último mensaje, nos gustaría que el lector no olvide la idea de que las enfermedades raras existen.

BIBLIOGRAFÍA

- Campos-Castelló J. 2004. Lennox-Gastaut syndrome. Orphanet Encyclopedia
- Epilepsy through the Ages-An Anthology of Classic Writings of Epilepsy
- Nicolaas Arts Ed Van Zuiden, Países Bajos, 2001
- Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D, Bureau M, Dravet C, Calarese T, et al. Lennox—Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res.* 2010; 89(2-3):271-7
- Gallop K, Wild D, Verdian L, Kerr M, Jacoby A, Baker G, Nixon A, Cramer JA. Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): Development of conceptual models of health-related quality of life (HRQL) for caregivers and children. *Seizure* 2010; 19: 23-30.
- Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison: Principios de medicina interna (16ª ed). Cap 348, vol II.
- Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology. *Epilepsy Research* 2006; 70: 87-95
- Kostov K, Kostov H, Taubøll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.* 2009;16(2):321-4
- Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms. *Neurology* 2004; 62: 1668-81
- Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, Rahi A, Raad W. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):90-4
- Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Rare diseases. Concept, epidemiology and state of the question in Spain. *An. Sist. Sanit. Navar* 2008; 31 (2): 9-20
- Rho JM. 2004. Basic Science Behind the Catastrophic Epilepsies. *Epilepsia*, 45; 5-11
- Rodríguez AC, Pérez D, Frigola J, Villanueva F, García C. Síndrome de West: factores etiológicos. *Bol Pediatr* 2010; 43: 13-18.
- Ruiz Ezquerro, Juan José. *Epilepsia: Historia, leyenda y arte.* (1ª ed.) Madrid: Ars Medica; 2009
- Shahnaz I, Shamshad G, Sidra I, Taimur S. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH - a developing country perspective. *BMC pediatrics* 2010.
- Temkin (1971). *The Falling Sickness. A history of Epilepsy from the Greeks to the Beginning of Modern Neurology.* 2a. Ed. Johns Hopkins. University Press. Baltimore. cap 1-2
- Wheless JW, Vazquez B. Rufinamide: a novel broad-spectrum antiepileptic drug. *Epilepsy Curr.* 2010;10(1):1-6
- Wheless JW, Conry J, Krauss G, Mann A, LoPresti A, Narurkar M. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *J Child Neurol.* 2009;24(12):1520-5
- Wisniewski CS. Rufinamide: A new antiepileptic medication for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44:658-66
- Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M, Tanaka T, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain & Development* 1999; 000: 461-7

Nuevos medicamentos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

CABAZITAXEL

Cabazitaxel (Jevtana) es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Se une a la tubulina y promueve la unión de la tubulina en los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhibe su desmontaje. Esto da lugar a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitótica e interfase.

En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

Efectos farmacodinámicos

Cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral frente a tumores humanos avanzados xenotrasplantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel.

Además, cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Jevtana en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente previamente tratados con un régimen que contenía docetaxel.

La supervivencia global (OS) fue la variable principal de la eficacia del ensayo. Las variables secundarias incluyeron Supervivencia Libre de Progresión [SLP (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor, progresión del Antígeno Prostático Específico (PSA), progresión del dolor, o muerte debida a cualquier causa, lo que sucediera primero), Tasa de Respuesta Tumoral basada en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), progresión del PSA (definida como un aumento >25% o > 50% en el PSA de los que no responden o de los que responden, respectivamente), respuesta del PSA (disminución del 50%, como mínimo, en los niveles séricos de PSA), progresión del dolor [evaluada utilizando la escala de Intensidad de Dolor Presente (PPI) mediante el cuestionario de McGill-Melzack y una Escala Analgésica (AS)] y respuesta al dolor (definida como una reducción de más de 2 puntos desde el nivel basal medio de PPI, sin aumento concomitante de AS, o una reducción >50% del uso analgésico desde la AS media basal sin aumento concomitante del dolor).

Se aleatorizaron un total de 755 pacientes para recibir JEVTANA 25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=378), o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona, por vía intravenosa, cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos, con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=377).

Este ensayo incluyó pacientes mayores de 18 años, con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, con enfermedad medible por los criterios RECIST o no medible, con niveles incrementados de PSA o aparición de nuevas lesiones, Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)-PS de 0 a 2. Los pacientes tenían que tener neutrófilos >1.500/mm³, pla-

quetas >100.000/mm³, hemoglobina >10 g/dl, creatinina <1,5 x LNS, bilirrubina total <1 x LNS, AST y ALT <1,5 x LNS.

Los pacientes con historial de insuficiencia cardiaca congestiva o infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o los pacientes con arritmias cardíacas incontroladas, angina de pecho y/o hipertensión no se incluyeron en el ensayo.

Los datos demográficos, incluyendo edad, raza y ECOG-PS (de 0 a 2) se distribuyeron de forma equilibrada entre los dos brazos de tratamiento. En el grupo de Jevtana, la edad media fue de 68 años, rango (46-92), y la distribución racial fue un 83,9 Caucasiana, un 6,9% Asiática/Oriental, un 5,3% Negra y un 4% Otras.

La mediana del número de ciclos fue 6 en el grupo de Jevtana y 4 en el grupo de mitoxantrona. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento del ensayo (10 ciclos) fue un 29,4% y un 13,5% en el grupo de Jevtana y en el grupo de comparación, respectivamente.

La supervivencia global fue significativamente más larga con Jevtana, en comparación con mitoxantrona (15,1 meses versus 12,7 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de muerte en comparación con mitoxantrona (ver tabla 1 y figura 1).

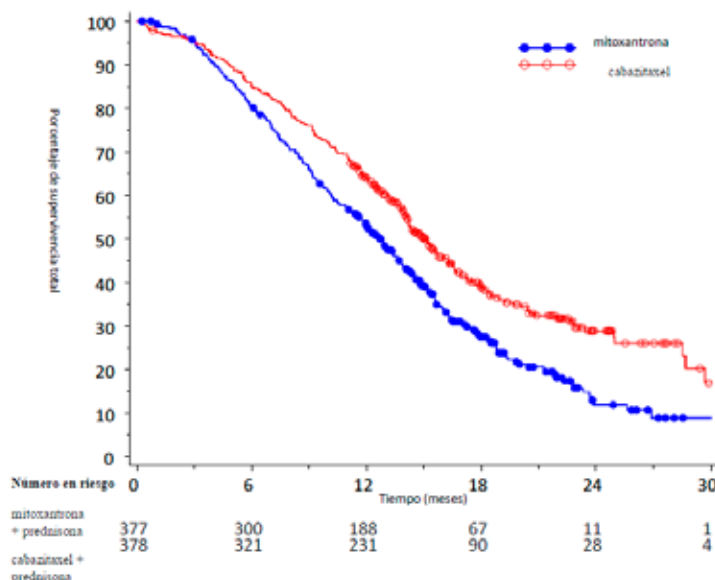
Un subgrupo de 59 pacientes recibieron dosis acumulativas de docetaxel < 225 mg/m² (29 pacientes en el brazo Jevtana, 30 pacientes en el brazo mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en este grupo de pacientes [HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)].

Tabla 1. Eficacia de Jevtana en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente

	Jevtana + prednisona n=378	Mitoxantrona + prednisona n=377
Supervivencia Global		
Número de pacientes con muertes (%)	234 (61, 9%)	279 (74%)
Mediana de supervivencia (meses) (95% IC)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
(Razón de Riesgos (HR)1 (95% IC)	0,70 (0,59-0,83)	24%
Valor de p	<0,0001	

1 HR calculado usando el modelo Cox; una razón de riesgos menor de 1 favorece a Jevtana.

Figura 1: Curvas de supervivencia global de Kaplan Meier



Hubo una mejora en la SLP en el brazo Jevtana, en comparación con el brazo de mitoxantrona, 2,8 (2,4-3,0) meses frente a 1,4 (1,4-1,7), respectivamente, HR (95% IC) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Hubo una tasa significativamente más alta de respuesta tumoral del 14,4% (95% IC: 9,6-19,3) en los pacientes del brazo Jevtana, en comparación con un 4,4% (95% IC: 1,6-7,2) para los pacientes del brazo mitoxantrona, $p = 0,0005$.

Las variables secundarias PSA fueron positivas en el brazo Jevtana. La mediana de progresión de PSA fue de 6,4 meses (95% IC: 5,1-7,3) para los pacientes del brazo Jevtana, comparado con 3,1 meses (95% IC: 2,2-4,4) en el brazo mitoxantrona, HR 0,75 meses (95% IC: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. La respuesta del PSA fue del 39,2% en los pacientes del brazo Jevtana (95% IC: 33,9-44,5) frente al 17,8% de los pacientes del brazo mitoxantrona (95% IC: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la progresión del dolor y en la respuesta al dolor.

La seguridad de Jevtana en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371

pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel, una vez cada tres semanas, en un ensayo clínico en fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de Jevtana.

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente en todos los grados fueron anemia (97,3%), leucopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado >3 que se produjeron más frecuentemente en el grupo de Jevtana fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%).

En 68 pacientes (18,3%) tratados con Jevtana se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción de Jevtana fue neutropenia.

REFERENCIAS

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

BELIMUMAB

Belimumab (Benlysta) es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Benlysta no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, Inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes. Existe una asociación entre los niveles plasmáticos de BLyS y la actividad de la enfermedad de LES. No se conoce completamente la contribución relativa de los niveles de BLyS a la fisiopatología de LES.

Está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos se observaron cambios en los biomarcadores. En los pacientes con hipergammaglobulinemia, se observó una normalización de los niveles de IgG en la Semana 52 en un 49% y en un 20% de los pacientes que recibieron Benlysta y placebo, respectivamente.

En los pacientes con anticuerpos anti-DNAdc, el 16% de los pacientes tratados con Benlysta negativizaron los anti-DNAdc en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo en la Semana 52.

En los pacientes con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 38% y 44% de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 17% y 19% de los pacientes que recibieron placebo.

De los anticuerpos anti-fosfolípidos, únicamente se midió el anticuerpo anti-cardiolipina. Para el anticuerpo anti-cardiolipina IgA se observó una reducción del 37% en la Semana 52 ($p=0,0003$), para el anticuerpo anti-cardiolipina IgG se observó una reducción del 26% en la Semana 52 ($p=0,0324$) y para el anticuerpo anti-cardiolipina IgM se observó una reducción del 25% ($p=NS$; 0,46).

Se observó una reducción significativa en las células B circulantes, incluyendo células B naïve, células B activadas, células plasmáticas, y el subconjunto de células B de LES en la Semana 52.

Inmunogenicidad

El análisis de sensibilidad para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo no específico anti-fármaco (ADA) fue limitado dada la presencia de principio activo en las muestras recogidas. Se desconoce por tanto, la verdadera presencia de la neutralización de anticuerpos y de anticuerpo no específico anti-fármaco.

En los dos estudios Fase III, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg fueron positivos a la presencia persistente de anticuerpos anti-belimumab.

En los estudios Fase III, de los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos, 1/10 (10%), 2/27 (7%) y 1/4 (25%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión en el día de dosificación; estas reacciones relacionadas con la perfusión fueron de gravedad leve a moderada. En algunos pacientes con ADA se notificaron EAs graves/importantes. Las tasas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos fue comparable a las tasas de pacientes ADA negativos 75/552 (14%), 78/523 (15%), y 83/559 (15%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Benlysta fue evaluada en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1.684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes tenían LES activo, definido como una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI (SELENA= Evaluación Nacional sobre la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso Sistémico; SLEDAI= Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico) ≥ 6 y positivos a anticuerpos antinucleares (ANA) (títulos de ANA $\geq 1:80$ y/o positivos a anti-ADN-dc [≥ 30 unidades/ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de tratamiento estable para el LES consistente en (solo o en combinación): corticosteroides, antimaláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Los dos estudios eran similares en el diseño excepto que BLISS-76 fue un estudio de 76 semanas y BLISS-52 fue un estudio de 52 semanas. En ambos estudios la variable de eficacia primaria se evaluó a las 52 semanas.

Se excluyeron pacientes con nefritis lúpica activa grave y pacientes con lupus del sistema nervioso central (SNC) activo grave.

El estudio BLISS-76 se realizó principalmente en América del Norte y Europa Occidental. El tratamiento de base incluía corticosteroides (76%; 46% $>7,5$ mg/día), inmunosupresores (56%), y antimaláricos (63%).

El estudio BLISS-52 se realizó en América del Sur, Europa del Este, Asia y Australia. El tratamiento de base incluía corticosteroides (96%; 69% $>7,5$ mg/día), inmunosupresores (42%), y antimaláricos (67%).

Al inicio del estudio, el 52% de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA SLEDAI >10), 59% de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 60% musculoesquelética, 16% hematológica, 11% renal y 9% vascular (BILAG A ó B al inicio).

La variable de eficacia primaria es una variable compuesta [Índice de Respuesta de LES (SRI)] que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI y
- no nuevas puntuaciones en los dominios orgánicos British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A ó 2 nuevos BILAG B y
- no empeoramiento (aumento $>0,30$ puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA)

Tabla 3. Tasa de respuesta en la Semana 52

	BLISS-76		BLISS-52		Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	
Respuesta	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Índice de Respuesta de LES (SRI)	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferencia observada vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Odds ratio (95% IC) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30;2,59)		1,68 (1,32;2,15)
Componentes del Índice de Respuesta de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA- SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p=0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)
*junto con el tratamiento estándar/atención médica estándar						

El Índice de Respuesta de LES mide la mejoría de la actividad de la enfermedad, sin empeoramiento en cualquier sistema de órganos, o en la condición global del paciente.

de prednisona (o equivalente) en el inicio, y para los pacientes cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos un 25% a una dosis equivalente de prednisona $<7,5$ mg / día entre la Semana 40 a 52, fue 17,9% en el grupo que recibió Benlysta y 12,3% en el grupo que recibió placebo (p=0,0451).

Los brotes en LES se definieron según el Índice de Brotes de LES del SELENA-SLEDAI modificado. La mediana del tiempo a la aparición del primer brote se retrasó en el grupo que recibió belimumab en comparación con el grupo que recibió placebo (110 vs. 84 días, hazard ratio=0,84; p=0,012) en el análisis obtenido de los datos agrupados de los estudios BLISS. Los brotes graves se observaron en el 15,6% del grupo que recibió Benlysta frente al 23,7% del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -8,1%; hazard ratio=0,64; p=0,0011).

En el análisis obtenido de los datos agrupados, Benlysta demostró mejoría en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala FACIT-Escala de fatiga. La variación promedio en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con Benlysta comparado con placebo (4,70 vs. 2,46; p=0,0006).

En los subgrupos pre-especificados, los análisis univariante y multivariante de la variable de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observó en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 10 , pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad, y pacientes con bajos niveles de complemento.

El análisis post-hoc identificó subgrupos que tuvieron una mejor respuesta, como pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos al inicio del estudio, ver Tabla 4. De estos pacientes, el 64,5% tenía puntuaciones en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 10 al inicio del estudio.

Tabla 4. Pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos en el inicio		
Subgrupo	Anti-ADNdc positivos y bajos niveles de complemento	
Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
Tasa de respuesta SRI en la Semana 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)		19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en el complemento y anti-ADNdc) en la Semana 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)		17,3
Aparición de brotes graves durante 52 semanas		
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	29,6	19,0
Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)		10,6
Tiempo hasta la aparición de brote grave [Hazard ratio (95% IC)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducción de prednisona en $\geq 25\%$ del inicio a $\leq 7,5$ mg/día de la Semana 40 a la 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)		6,3
FACIT-mejora de la puntuación de la fatiga desde el inicio hasta la Semana-52 (mediana)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (diferencia media)		2,21
Estudio BLISS-76 solo	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
Tasa de respuesta SRI en la Semana-76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)		12,1
*Entre pacientes con una dosis de prednisona al inicio >7,5 mg/día		

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de

los estudios realizados con Benlysta en uno o más subgrupos de población pediátrica con LES (ver sección 4.2 de la ficha técnica para información sobre el uso en pediatría).

La seguridad de Benlysta en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios controlados con placebo.

Los resultados reflejan la exposición a Benlysta 10 mg/kg en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas. En algunos pacientes, los resultados de seguridad incluyeron datos más allá de la Semana 52. Los pacientes recibieron Benlysta 10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28, y posteriormente cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos para el LES de forma concomitante: corticosteroides, medicamentos inmunomoduladores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos.

En el 93% de los pacientes tratados con Benlysta y en el 92% de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 10\%$ de los pacientes con LES tratados con Benlysta junto con el tratamiento estándar y en una tasa $\geq 1\%$ mayor que placebo) fueron náuseas, diarrea, y pirexia. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7% para ambos grupos de pacientes tratados con Benlysta y pacientes que recibieron placebo.

REFERENCIAS

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

Pioglitazona: Evaluación Europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga

(Notas informativas de la AEMPS 2011/10, de 27 de junio de 2011, y 2011/13 de 21 de julio de 2011)

Tras analizar todos los datos disponibles, las agencias reguladoras de medicamentos europeas concluyen que en determinados pacientes diabéticos el balance beneficio-riesgo del tratamiento con medicamentos que contienen pioglitazona se mantiene favorable, siempre que se tengan en cuenta una serie de contraindicaciones y advertencias encaminadas a minimizar el modesto incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios.

La pioglitazona es un antidiabético para administración por vía oral en diabetes mellitus tipo 2, indicado en segunda línea de tratamiento, tanto en monoterapia como en doble o triple terapia junto a otros antidiabéticos orales o insulina. Está autorizado en España como monofármaco (Actos®, Glustin®), asociado a metformina (Competact®, Glubrava®), y asociado a glimepirida (Tandemact®).

La posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga ha sido objeto de atención desde el año 2000 en el que se autorizó el medicamento por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), Comité integrado por representantes de todas las Agencias reguladoras de Medicamentos europeas.

El proceso de revisión que se ha llevado a cabo comenzó el 16 de marzo de 2011, motivado por un incremento en el número de notificaciones espontáneas de cáncer de vejiga en pacientes sometidos a tratamiento con pioglitazona.

Entre los estudios de los que se dispone de resultados, se encuentra un estudio epidemiológico de 10 años de duración que se está realizando con la base de datos KPNC en Estados Unidos (Kaiser Permanente Northern California study) con el objetivo de intentar identificar la incidencia de neoplasias malignas en una cohorte de pacientes diabéticos sometidos a tratamiento con pioglitazona. Hasta la fecha, los resultados preliminares no han confirmado la existencia de una clara asociación entre el uso de pioglitazona y el desarrollo de cáncer de vejiga; no obstante, si parece que podría existir un potencial incremento de riesgo en los pacientes con exposiciones prolongadas y altas dosis acumuladas del medicamento.

Con un diseño similar, se ha realizado en Francia un estudio de cohortes retrospectivo

para determinar la posible relación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga. Los resultados sugieren que el uso de pioglitazona podría asociarse a un pequeño incremento del riesgo de padecer cáncer de vejiga. Estos resultados, dados a conocer el día 7 de junio, dieron lugar a que la Agencia Francesa de Medicamentos (AFSSAPS) tomara la decisión de suspender el uso de los medicamentos con pioglitazona en Francia¹, y a que la Agencia alemana de medicamentos (BfArM) recomendara que no se inicien nuevos tratamientos con pioglitazona, en espera del resultado de la evaluación europea². Sin embargo, de acuerdo con la valoración realizada por el CHMP en su reunión de junio 2011, el estudio adolece de varias limitaciones metodológicas por lo que estos resultados deberán ser evaluados en contexto, considerando la totalidad de la información disponible, y el papel actual de la pioglitazona en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Por este motivo, un grupo asesor europeo constituido por expertos en el campo de endocrinología y diabetes ha revisado distintas cuestiones relacionadas con pioglitazona: su papel en el tratamiento de la diabetes, la relevancia clínica de los datos disponibles sobre el riesgo de cáncer de vejiga asociado al uso del medicamento y las medidas de minimización de riesgos que podrían llegar a ponerse en práctica para intentar evitar o reducir este posible riesgo. Tras finalizar esta revisión sobre los medicamentos antidiabéticos que contienen pioglitazona en relación al riesgo de cáncer de vejiga, las Agencias de Medicamentos europeas concluyen que estos medicamentos siguen siendo una opción válida de tratamiento para determinados pacientes con diabetes tipo II a pesar del ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios. Dicho incremento de riesgo puede minimizarse con una adecuada selección y seguimiento periódico de los pacientes.

Se han revisado todos los datos sobre la aparición de casos de cáncer de vejiga, incluyendo los resultados de los estudios preclínicos, clínicos, epidemiológicos y las notificaciones espontáneas, así como la opinión de un grupo asesor europeo constituido por expertos en el campo de diabetes y endocrinología.

Dos de los tres estudios epidemiológicos recientes (estudio de cohortes de Kaiser Permanente Northern California¹, estudio de cohortes de French CNAMTS², estudio de casos y controles de GPRD) sugieren un ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona (riesgo relativo entre 1,12 y 1,33), en particular tras tratamientos prolongados y con mayores dosis acumuladas. En un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados, 19 de los 12.506 pacientes tratados con pioglitazona tuvieron cáncer de vejiga (0,15%) comparados con los 7 de los 10.212 pacientes que no tomaban pioglitazona (0,07%); basándose en los resultados de este estudio, tampoco puede excluirse un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Teniendo en cuenta esta información, la Agencia Española de Medicamentos y Produc-

tos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- No prescribir medicamentos que contienen pioglitazona a pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no filiada.
- Evaluar los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona. Esto es especialmente relevante en la población anciana, dado que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la edad. Por ello, se debe valorar con cautela el balance beneficio riesgo en ancianos antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona y durante el curso del mismo.
- Los facultativos deben revisar el tratamiento con pioglitazona después de tres a seis meses de comenzar el tratamiento para asegurar que sólo continúen con el tratamiento los pacientes que están teniendo un beneficio clínico suficiente, continuando posteriormente esta evaluación de forma periódica.

Referencias

- | | | | |
|----|---|---|---|
| 1. | Lewis JD, Ferrara A, PengHedder-son M, Bilker WB, Quesenberry J et al. Diabetes Care 2011;34:916-22 | les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI | (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf) |
| 2. | Risque de cancer de la vessie chez | | |

Metotrexato por vía oral: Reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada

(Nota informativa de la AEMPS 2011/11, de 13 de julio de 2011)

Metotrexato para vía oral se encuentra comercializado en España bajo el nombre comercial de Metotrexato Wyeth 2,5 mg 50 comprimidos.

El metotrexato es un antimetabolito indicado en enfermedades neoplásicas y en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis cróni-

ca juvenil, psoriasis y síndrome de Reiter. La pauta de administración de metotrexato por vía oral para estas indicaciones es semanal. En julio de 2004 la AEMPS publicó la nota informativa " Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Ref: 2004/04" y procedió a la actualización de ficha técnica y prospecto. A pesar de ello, desde

entonces se han seguido notificando al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano casos de reacciones adversas en las que se ha administrado metotrexato oral diariamente, en vez de semanalmente.

Los nueve casos registrados desde 2004 son todos ellos graves y presentaron signos de toxicidad hematológica tales como leucopenia, trombocitopenia, anemia y aplasia de la médula ósea, fiebre e infecciones, gingivitis y mucositis.

Ante esta situación, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que apliquen las siguientes medidas:

- Para pacientes ambulatorios:
 - Informar verbalmente y por escrito de la dosis prescrita de metotrexato, insistiendo en que la administración es semanal (excepto en los casos de neoplasia trofoblástica gestacional).
 - Prescribir la dosis semanal por vía oral de metotrexato en una sola toma, especificándole al paciente el día concreto de la semana que debe tomar el medicamento.
 - Asegurarse de que el paciente entiende la información suministrada.
 - Informar a los pacientes sobre los peligros de una potencial sobredosificación y advertirles que deben acudir al médico ante cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea (hemorragia o hematoma, púrpura, fiebre, infección, dolor de garganta inexplicable).
- A nivel hospitalario: incluir en la prescripción de metotrexato la indicación terapéutica, con el fin de que, en la validación farmacéutica, puedan ser detectados posibles errores en la frecuencia de administración.
- A nivel de dispensación y administración:
 - Incidir sobre la importancia de seguir la posología prescrita por el médico y los problemas graves de una sobredosificación.
 - Insistir en las pautas semanales prescritas.

El Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo casos graves de sobredosis con metotrexato por vía oral, derivados de su administración diaria en lugar de semanal.

Las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter son semanales

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible confusión en la dosis de Metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa 2004/07, de 27 de julio de 2004. Disponible en la URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento-sUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-07_metotrexato.pdf
2. Ficha técnica de Metotrexato Wyeth 2,5 mg 50 comprimidos <https://sinaem4.agemed.es/con-saem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=40698&formato=pdf&formulario=FICHAS>

Dronedaron (Multaq®): Revaluación de su relación beneficio-riesgo

(Notas informativas de la AEMPS 2011/14, de 21 de julio de 2011, y 2011/16, de 22 de Septiembre de 2011)

El pasado mes de enero de 2011, como consecuencia de la notificación de casos graves de daño hepático agudo en pacientes tratados con el antiarrítmico dronedarona (Multaq®), el CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos, recomendó introducir medidas de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento con dronedarona, iniciando en paralelo una revisión formal de los beneficios y los riesgos del medicamento.

La AEMPS informa que la dronedarona mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó a los profesionales sanitarios en enero de 2011 del riesgo de alteraciones hepáticas, incluyendo las medidas adoptadas para vigilar la función hepática durante el tratamiento.

El laboratorio titular de dronedarona ha comunicado, el pasado 7 de julio de 2011, la interrupción por motivos de seguridad de un ensayo clínico (PALLAS) que se estaba realizando en pacientes con fibrilación auricular permanente, a los que se añadía dronedarona al tratamiento estándar. El comité de seguimiento de datos del estudio concluyó que existía un exceso de casos de diferentes acontecimientos cardiovasculares en el grupo con dronedarona respecto al grupo placebo, en las dos variables principales combinadas de evaluación del estudio (muerte de origen cardiovascular/infarto de miocardio/ictus/embolia; muerte/hospitalización no planificada por motivo cardiovascular) sin beneficio evidente en otras variables secundarias.

Aunque la población incluida en el ensayo clínico PALLAS (pacientes con fibrilación auricular permanente y factores de riesgo cardiovascular) no es igual a la de la indicación terapéutica autorizada en Europa (pacientes clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o FA actual no permanente, con el fin de prevenir la recurrencia de la FA o disminuir la frecuencia ventricular), estos datos pudieran tener un impacto en la relación

Tras la revaluación de la relación beneficio-

riesgo de dronedarona el CHMP ha concluido que dronedarona mantiene el balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes con fibrilación auricular. Por ello ha recomendado introducir restricciones de uso, nuevas contraindicaciones, así como recomendaciones sobre la vigilancia y monitorización de los pacientes en tratamiento con dronedarona con objeto de reducir el riesgo de reacciones adversas de tipo hepático, pulmonar o cardiovascular.

Estas nuevas restricciones son las siguientes:

- Dronedaron (Multaq®) está únicamente indicada en pacientes adultos clínicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente para el mantenimiento del ritmo sinusal después de la cardioversión efectiva.
- Debido a su perfil de seguridad, dronedarona solo debe utilizarse después de considerar otras alternativas de tratamiento. Tanto el inicio del tratamiento como el seguimiento del mismo debe realizarse bajo la supervisión de un médico especialista en cardiología.
- Además de las contraindicaciones ya reflejadas en la ficha técnica, el tratamiento con dronedarona también se contraindica en pacientes con:
 - Inestabilidad hemodinámica.
 - Insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o antecedentes de estas.
 - FA permanente (FA de duración igual o superior a seis meses, o desconocida, y cuando el médico no considera adecuado realizar nuevos intentos de restablecer el ritmo sinusal).

- Toxicidad hepática o pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.
- El tratamiento con dronedarona debe suspenderse en aquellos pacientes en los que aparezca una nueva condición clínica que suponga una contraindicación en su uso.
- Para el uso seguro de dronedarona, es necesario llevar a cabo una vigilancia de las funciones cardiovascular, hepática, renal y pulmonar en los pacientes en tratamiento, según las siguientes pautas:
 - Cardiovascular:
 - Evaluación cardiovascular periódica (al menos cada 6 meses), incluyendo la realización de un electrocardiograma. En el caso de reaparición de FA sintomática, debe valorarse la suspensión del tratamiento.
 - En el caso de que el paciente desarrolle FA permanente, se debe suspender el tratamiento.
 - Evaluar la aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento.
 - Los pacientes deben ser adecuadamente anticoagulados de acuerdo a las guías clínicas sobre FA, monitorizando cuidadosamente el INR después del inicio del tratamiento con dronedarona en pacientes que utilizan antagonistas de la vitamina K.
 - Hepática:

Debe evaluarse la función hepática antes del inicio del tratamiento, tras una semana de tratamiento, mensualmente durante 6 meses, en los meses 9 y 12, y posteriormente de forma periódica.
 - Renal:

Se deben medir los niveles de creatinina plasmática antes del inicio del tratamiento y 7 días después del mismo.
 - Pulmonar:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar. La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar. En el caso de que ésta se sospeche, se debe considerar una evaluación de la función pulmonar, valorándose la suspensión del tratamiento en el caso de que la toxicidad pulmonar se confirme.

Se han introducido nuevas restricciones de uso, contraindicaciones y recomendaciones de monitorización de las funciones cardiovascular, hepática, pulmonar y renal, al inicio y durante el tratamiento.

Estas nuevas restricciones en las condiciones de uso autorizadas se incorporarán próximamente en la ficha técnica de Multaq®. Adicionalmente, la AEMPS va a iniciar los trámites necesarios para la calificación de Multaq® como medicamento de Diagnóstico Hospitalario.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Seguir estrictamente las condiciones de uso indicadas en esta nota informativa y consultar la ficha técnica antes de iniciar un nuevo tratamiento.
- Evaluar la situación de los pacientes actualmente en tratamiento con dronedarona en la siguiente consulta programada, con objeto de valorar que cumplen los criterios de uso del medicamento.

Tres casos, un mismo problema

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

PRESENTACIÓN DEL CASO

El uso de digoxina en ancianos es frecuente y su control difícil. En ocasiones, el incumplimiento, la automedicación, el escaso control de la medicación, el temor a los efectos adversos, los cambios en

la función renal o la escasa solicitud de niveles plasmáticos, condicionan una efectividad dudosa o problemas de toxicidad.

CASO 1

ASM, 99 años. En tratamiento con digoxina 0.25 mg/día (descanso sábado y domingo) desde hace más de diez años a raíz de un episodio de fibrilación auricular mantenida en el transcurso del postoperatorio de intervención quirúrgica de prótesis de cadera.

Antecedentes personales: HTA, diabetes mellitus tipo 2, coxartrosis bilateral (prótesis cadera izq.), osteoporosis, infecciones del tracto urinario de repetición.

sintomatología alguna salvo molestias urinarias frecuentes, cultivos de orina positivos para E coli de forma repetida, multirresistente. En la última visita se decide pauta profiláctica con nitrofurantoina a dosis bajas 50mg / día. Aprovechando la solicitud de analítica se cursan niveles de digoxina, evidenciándose digoxinemia de 2 ng/mL, por lo que se reduce la dosis a 2ml/día (5ml=0.25mg, es decir a 0.1 mg diario. Dosis semanal previa 1.25mg, actual 0.7 mg).

Paciente incapacitada por la edad y con imposibilidad para deambular a raíz de mala evolución de la intervención de la prótesis de cadera (esta desplazada). Apetito normal. No refiere

Creatinina plasmática: 0,7 mg/dL, peso 60 Kg, talla 1,56 m. Aclaramiento creatinina (Cockcroft-Gault) 41,48 ml/min.

Esther Martín Auriolés, Javier Muñoz Marín, José P. De la Cruz Cortés, José A. González Correa.

1. UGC "Rosaleda - La Roca", Distrito Sanitario Málaga. 2. Grupo LIAIT, Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

DISCUSIÓN

Paciente que presenta una insuficiencia renal moderada, por lo que la dosis habitual en adultos de digoxina, se relacionan con niveles plasmáticos en el límite superior del rango terapéutico. Lo aconsejable

es dosificar con dosis más bajas utilizando la forma farmacéutica de solución pediátrica.

CASO 2

ABM, paciente de 75 años, cardiopatía valvular mitral (diagnosticada en 2004); cardiopatía isquémica (IAM en 2006); hipertensión pulmonar primaria; fibrilación auricular, en tratamiento con acenocumarol y digoxina desde hace unos 5 años. (dosis 0.25 mg/día descansando sábado y domingo).

Asintomática. Tras revisión de tratamiento se

disminuye dosis de digoxina a 2.5 ml/día (0.125 mg/día, a la semana 0.875; antes tomaba 1.25 mg semana). Transcurridas tres semanas se solicita niveles plasmáticos de digoxina, obteniéndose el siguiente resultado: 0.75 ng/mL.

Creatinina plasmática 0,9, 65,7 Kg de peso y 1,58 m de altura. Aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault): 65,9 mL/min.

DISCUSIÓN

La reducción de dosis sin la referencia de un nivel plasmático, en ausencia de sintomatología que apunte hacia una intoxicación digitálica, en pacientes sin deterioro importante de la función renal y en pauta de administración de digoxina

que incluya descanso semanal, puede relacionarse con niveles ineficaces. Es por tanto muy discutible el empleo de la pauta terapéutica que incluya un periodo de descanso en relación con la toma de digoxina.

CASO 3

CMR, 84 años. Paciente con diabetes tipo 2, retinopatía severa, sin nefropatía constatada (no existen datos en la historia clínica). En tratamiento con digoxina por fibrilación auricular. Escasa adherencia a tratamiento farmacológico y a la dieta. Actualmente incapacitada (ciega con actividad cama-sillón). Control glucémico: 7,5% HbA1c.

Se realiza revisión de tratamiento y se reduce de 0,25 mg/día a 0,125 mg/día (mitad del comprimido). Tras un mes, se solicitan niveles plasmáticos de digoxina: 1,55 ng/mL.

Creatinina plasmática 0,6; 45 Kg de peso y 1,48 m de altura. Aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault): 49,58 mL/min.

DISCUSIÓN

En pacientes con insuficiencia renal moderada y, por supuesto, severa, la reducción de la dosis de digoxina permite mantener niveles de digoxina dentro del rango terapéutico. Además la mayor sensibilidad en el anciano a la acción de digoxina, facilita la efectividad del fármaco incluso en pa-

tologías como la fibrilación auricular en la que se aconsejan niveles plasmáticos cerca del límite superior del rango terapéutico (adultos con función renal conservada).

DISCUSIÓN GENERAL

La digoxina incrementa la contractilidad del miocardio por actividad directa. La principal acción de digoxina consiste específicamente en la inhibición de la adenosina trifosfatasa y, por lo tanto, de la actividad de intercambio sodio-potasio ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$). La distribución alterada de iones a lo largo de la membrana da lugar a un mayor influjo del ión calcio y a un incremento en la disponibilidad de calcio en el momento del acoplamiento excitación-contracción. La potencia de digoxina puede, por lo tanto, favorecerse considerablemente cuando la concentración extracelular de potasio es baja, presentando la hipercaliemia el efecto contrario.

En el adulto, la dosis de mantenimiento habitual: 0,125-0,25 mg/24h, habitualmente por la mañana. Es frecuente la pauta de tratamiento de 5 días a la semana, pero no existe base clínica para ello. Es mejor utilizar una dosis y un intervalo posológico regulares. Dosis de carga (si se requiere una digitalización rápida): una dosis de 0,5 mg seguido de 0,25 mg/6-8 h hasta completar un total de 1-1,5 mg.

La distribución inicial de digoxina desde el compartimento central al periférico dura generalmente de 6 a 8 horas. El volumen de distribución es grande, lo que indica que digoxina se une ampliamente a los tejidos corporales. De la pequeña proporción de digoxina que circula en plasma, aproximadamente el 25% se encuentra unido a proteínas.

El aclaramiento corporal total de digoxina ha demostrado estar directamente relacionado con la función renal. La semivida de eliminación en pacientes con la función renal normal es de 30 a 40 horas, prolongándose en pacientes con la función renal alterada.

La tendencia a la alteración de la función renal y a la escasa masa corporal neta en los ancianos influye en la farmacocinética de digoxina, de manera que pueden aparecer con facilidad elevados niveles séricos de digoxina y toxicidad asociada. La sensibilidad del tejido cardíaco a la digoxina aumenta en pacientes con hipopotasemia. Los niveles de digoxina sérica deben controlarse regular-

mente y se debe evitar la hipocaliemia.

La monitorización de niveles plasmáticos de digoxina ayuda a ajustar la dosis y a prevenir intoxicaciones. Debería tomarse una muestra de sangre transcurridas 6 h o más tras la última dosis. El rango terapéutico oscila entre 0,8 a 2 ng/mL. No obstante, es importante tener en cuenta que la función tiroidea, la hipotasemia y la edad avanzada influyen de manera importante en la intoxicación digitálica.

Se deben replantear las recomendaciones de dosis si se trata de ancianos o si existen otras razones por las que el aclaramiento de digoxina esté reducido (reducción tanto de la dosis inicial como la dosis de mantenimiento). Se debe controlar el nivel de electrolitos en suero y la función renal de los pacientes en tratamiento con digoxina.

Son frecuentes las interacciones con otros medicamentos, a nivel de posibles efectos e éstos sobre: la excreción renal, unión a tejidos, unión a proteínas plasmáticas, distribución dentro del organismo, capacidad de absorción intestinal y sensibilidad a digoxina. Como comentamos anteriormente, los fármacos que provoquen hipocaliemia o deficiencia intracelular de potasio pueden originar una mayor sensibilidad a digoxina. Entre otros, es necesario tener en cuenta a los siguientes: diuréticos, sales de litio, corticosteroides y carbenoxolona.

Los niveles séricos de digoxina pueden verse incrementados por la administración concomitante de: IECA, antagonistas de los canales de calcio, amiodarona, flecainida, quinidina, espironolactona, eritromicina, tetraciclina, gentamicina, itraconazol, quinina, trimetoprima, alprazolam, difenoxilato con atropina, indometacina, propantelina, prazosin y propafenona.

Mientras que pueden verse disminuidos en presencia de: antiácidos, algunos laxantes, caolinpectina, neomicina, penicilamina, rifampicina, algunos citostáticos, metoclopramida, sulfasalazina, adrenalina, salbutamol, colestiramina y fenitofina.

La combinación de dos fármacos antidepresivos no mejora la eficacia

Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al.

Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 689-701

La depresión mayor es una enfermedad grave, incapacitante, que presenta una alta prevalencia: 7-12% de los hombres y 20-25% de las mujeres la padecen a lo largo de su vida. Se caracteriza por episodios recurrentes que con frecuencia duran más de 2 años. Los fármacos antidepresivos tienen una eficacia limitada porque solo consiguen la remisión en el 30-35% de los pacientes.

Algunos estudios pequeños parecen indicar que la combinación de dos fármacos antidepresivos puede conseguir tasas de remisión más altas, aunque también podría aumentar la frecuencia de efectos adversos. Para evaluar esta hipótesis, se realizó este ensayo clínico, aleatorizado, simple-ciego, en 665 pacientes externos que padecían un trastorno depresivo mayor, moderadamente grave, crónico y/o recurrente. Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento antidepresivo con una de las siguientes combinaciones de fármacos: escitalopram (hasta 20 mg/día) asociado a placebo, bupropión de liberación sostenida (hasta 400 mg/día) asociado a escitalopram, o venlafaxina de liberación extendida (hasta 300 mg/día) asociada a mirtazapina (hasta 45 mg/día). El estudio era simple ciego porque el primero de los dos fármacos era conocido por el paciente pero el segundo no; sin embargo, el psiquiatra conocía la medicación administrada a cada sujeto y podía ajustar la dosis en base al resultado de la escala de 16 ítem Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician-Rated (QIDS-C) y a la aparición de acontecimientos adversos.

El 68% de los pacientes eran mujeres, el 67% de raza blanca y el 27% de raza

negra. El 78% padecía una depresión recurrente y el 56% depresión crónica (en un tercio era crónica y recurrente a la vez).

La variable principal fue la tasa de remisión a las 12 semanas, medida con la escala de 16 ítem evaluada por el propio paciente: Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (QIDS-SR). Se consideraba que la depresión había remitido si en las dos últimas evaluaciones la puntuación era ≤ 5 en una y ≤ 7 en la otra. No se encontraron diferencias entre los tres grupos de tratamiento, ya que la tasa de remisión a las 12 semanas estaba entre 37.7% y 38.9% para todos ellos (ver tabla 1). Las tasas de respuesta medida como una reducción mayor o igual al 50% en la misma escala también fueron similares: de 51.6 a 52.4% (tabla 1). Tampoco se encontraron diferencias en la calidad de vida.

Los pacientes que habían alcanzado una respuesta aceptable a las 12 semanas de acuerdo al criterio del psiquiatra, podían continuar el tratamiento hasta 28 semanas. Así, también se evaluó la respuesta a los 7 meses y tampoco se encontraron diferencias en ninguna de las variables de comparación (tabla 1).

Tabla 1: Comparación de los tres grupos de tratamiento antidepresivo (análisis por intención de tratar).				
	Escitalopram + placebo	Bupropión + escitalopram	Venlafaxina + mirtazapina	p
Evaluación a las 12 semanas				
Pacientes incluidos	224	221	220	
Pacientes que completan el tratamiento agudo	181 (80.8%)	162 (73.3%)	166 (75.5%)	
Semanas de tratamiento	10 ± 3.9	9.6 ± 4.0	10 ± 3.8	ns
Remisión*	38.8%	38.9%	37.7%	ns
Respuesta#	51.8%	51.6%	52.4%	ns
Efectos adversos leves	51.6%	42.9%	36.2%	<0.05
Efectos adversos moderados	22.5%	26.2%	30.5%	<0.05
Efectos adversos graves	4.2%	10.0%	15.2%	<0.05
Evaluación a los 7 meses de tratamiento				
Pacientes incluidos	169	151	159	
Pacientes que completan el tratamiento agudo	151 (89.3%)	133 (88.1%)	137 (86.2%)	
Semanas de tratamiento	20.5 ± 10.3	19.1 ± 10.8	20.1 ± 10.4	ns
Remisión*	46.0%	46.6%	41.8%	ns
Respuesta#	59.4%	58.4%	57.4%	ns
Efectos adversos leves	50.2%	41.9%	35.2%	<0.05
Efectos adversos moderados	24.4%	28.6%	34.3%	<0.05
Acontecimientos adversos graves	5.2%	10.0%	15.7%	<0.05
* Se considera remisión si en las dos últimas evaluaciones de la escala QIDS-SR es ≤5 en una y ≤7 en otra.				
# Se considera respuesta una reducción ≥50% en QIDS-SR				

Sí que se encontraron diferencias en el perfil de acontecimientos adversos que fueron más graves en el grupo de venlafaxina más mirtazapina, tanto a las 12 semanas como a los 7 meses (ver tabla 1). El grupo de escitalopram asociado a bupropión también presentó acontecimientos adversos más graves que los pacientes que recibieron solo escitalopram, pero no se alcanzó la significación estadística para estas diferencias. Esta mejor tolerabilidad de la monoterapia con escitalopram se traduce en una mayor número de pacientes que completan el tratamiento en ese grupo en comparación con los pacientes que recibieron dos antidepresivos (ver tabla 1). Del mismo modo, muchos de los pacientes asignados a los grupos de combinación no llegaron a recibir las dosis previstas de antidepresivos por problemas de tolerabilidad.

En definitiva, este ensayo clínico muestra que la combinación de dos antidepresivos no aporta ningún beneficio para el tratamiento de la depresión mayor crónica y/o recurrente, y sin embargo, aumenta de forma importante la incidencia de acontecimientos adversos graves. No obstante, es posible que en algunos pacientes concretos, o con otras combinaciones diferentes de antidepresivos, se pueda alcanzar una mejor respuesta combinando dos fármacos, pero esto requiere realizar otros estudios para demostrarlo.

Francisco ABAD SANTOS

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

A. Alsasua, E. Blanco, P. D'Ocon, C.C. Faura, M.C. Iglesias-Osma, M. L. de Ceballos, M.T. Tejerina.

Es difícil de estimar la contribución de los numerosos medicamentos existentes y de los factores no dependientes del medicamento, al aumento en la expectativa de vida. Pero es indiscutible 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. 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.

Prof.a. Angela Alsasua. Dpto de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid. **Prof.a. Encarnación Blanco.** Dpto. Farmacología. Universidad de Málaga. **Prof.a. Pilar D'Ocon.** Dpto de Farmacología. Universidad de Valencia. **Prof.a. Clara C. Faura.** Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández-CSIC. **Prof.a. M^a Carmen Iglesias-Osma.** Dpto de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca. **Prof.a. María L. de Ceballos.** Dpto. de Neurobiología Celular, Molecular y del Desarrollo. Instituto Cajal, CSIC. **M^a Teresa Tejerina.** Doctora en Medicina. Catedrática del Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid. Presidenta de la SEF. 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, Dra. María L. de Ceballos. **Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

INTRODUCCIÓN

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. El desarrollo de medicamentos ha impactado positiva y decisivamente en la progresión de muchas enfermedades.

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

Dos hechos fundamentales han contribuido a este aumento en la expectativa de vida. El primero, la aparición de los antibió-

ticos 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 la 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 de la enzima de conversión de angiotensina, beta bloqueantes adrenérgicos, bloqueantes de calcio, entre otros.

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 en este informe revisaremos alguno de ellos. 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 "riesgos residuales" por resolver. Por otra parte, la aparición de nuevas patologías emergentes como la obesidad, preámbulo de la diabetes, entre otras, hace necesario el descubrimiento de nuevos fármacos que no solo

El descubrimiento, en el año 1983, de la etiología infecciosa de la úlcera gastroduodenal producida por el bacilo Helicobacter pylori, y la facilidad para detectar el germen (aliento, saliva, etc.), así como su tratamiento, ha conducido a su erradicación y con ello a la curación de la enfermedad (75-98%).

prolonguen la vida, sino que además proporcionen calidad de vida a la vida.

APARATO GASTROINTESTINAL

Úlceras gastroduodenales

Una de las grandes aportaciones a la terapéutica en el siglo XX ha sido el descubrimiento de fármacos eficaces en el tratamiento médico de la úlcera gastroduodenal. Esta es una de las patologías más frecuentes en la actualidad (10% de la población mundial) y hasta el descubrimiento de los nuevos antiulcerosos era una enfermedad crónica que afectaba, de forma negativa, enormemente a la calidad de vida de los pacientes. Su tratamiento con fármacos como antiácidos o anticolinérgicos era poco efectivo, no favorecía la cicatrización, y por su parte las distintas técnicas quirúrgicas eran excesivamente agresivas. La introducción en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal de los antihistamínicos H₂ (1976) (cimetidina, ranitidina, famotidina, etc) y posteriormente (1980) de los Inhibidores de la bomba de protones (IBPs) (omeprazol y similares) revolucionaron el tratamiento de las patologías asociadas con el hiperpirosis y el reflujo ácido. Asimismo, los antiulcerosos previenen la aparición de úlceras en tratamientos prolongados con fármacos gastroerosivos (antiinflamatorios no esteroideos -AINEs-), glucocorticoides, etc).

Los primeros fármacos eficaces fueron los antihistamínicos H₂ (1976), que actúan selectivamente sobre la célula parietal gástrica, inhibiendo la actividad estimulante de la secreción clorhidropéptica por parte de la histamina, con un porcentaje de cicatrización de 60-70% en úlcera gástrica y 70-80% en úlcera duodenal. Son cada vez menos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica por haber sido desplazados por los Inhibidores de la bomba de protones (IBPs) (1980), que bloquean la bomba H⁺/K⁺ ATPasa, alterando la secreción de hidrogeniones por las células parietales e inhibiendo la producción de HCl [1]. El porcentaje de cicatrización es de 70-80% de las úlceras gástricas y 85-95% de las úlceras duodenales.

Por último, el descubrimiento en el año 1983 de la etiología infecciosa de la úlcera gastroduodenal producida por el bacilo Helicobacter pylori (85% de pacientes con úlceras), y la facilidad para detectar el germen (aliento, saliva, etc), así como su tratamiento, ha conducido a su erradicación y con ello a la curación de la enfermedad (75-98%). Se emplean tratamientos

tri o tetravalentes, asociando los antiulcerosos (Anti- H₂ y/o IBPs) con antibióticos (Amoxicilina, claritromicina) y antiparasitarios (Metronidazol) [2]. La elección de la pauta a seguir viene determinada por la tolerancia del paciente, el cumplimiento del tratamiento y las resistencias del bacilo a los antimicrobianos, que son muy variables en las distintas zonas geográficas [3].

Los progresos en las técnicas endoscópicas permiten establecer la curación y determinan el momento de suprimir un tratamiento. No obstante, los tratamientos deben individualizarse, eligiendo entre el gran número de fármacos disponibles y basándose en la respuesta de cada paciente. Uno de los inconvenientes de su uso es que se utilizan indiscriminadamente, empleándolos con mucha frecuencia en simples dispepsias, pirosis, etc.

Hepatitis

Una de las aportaciones que ha modificado la terapéutica de las enfermedades hepáticas en los últimos años, es el tratamiento de la Hepatitis C crónica (HVC), patología de difícil tratamiento y que afecta a un porcentaje elevado de la población española (aproximadamente 750.000 pacientes). El primer tratamiento aprobado para la HVC crónica (1991) se empezó a utilizar en 1998. Se empleó el peginterferón alfa2A, que posteriormente se combinó con el antiviral ribavirina.

En el año 2011 la Comisión Europea aprobó el boceprevir, para el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1, el primero de una nueva clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C. Es un agente Antiviral de Acción Directa (AAD) diseñado para interferir con la capacidad del virus de replicarse mediante la inhibición de una enzima viral clave (serina proteasa NS3/4A).

El boceprevir es una nueva opción para los pacientes con la variante de esta enfermedad tan difícil de tratar. El fármaco se ha valorado en dos ensayos clínicos: Estudio HCV-SPRINT-2 (pacientes no tratados) [4] y del estudio HCV RESPOND-2 (pacientes con fallo de tratamiento previo) [5], con resultados muy prometedores. Se ha demostrado que aumenta significativamente las oportunidades de conseguir una curación virológica en pacientes en los que ha fracasado previamente la terapia estándar actual o que no han estado sometidos

a ningún tratamiento. También permitirá una menor duración total del tratamiento en algunos pacientes en los que solamente se ha utilizado boceprevir.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Tras el profundo cambio en las expectativas de vida que supuso el control de los procesos infecciosos con el empleo de antibióticos y vacunas, el gran avance terapéutico que caracteriza nuestros días es el significativo descenso en la morbi-mortalidad cardiovascular: alrededor del 40%, si analizamos el periodo entre

1990 y 2007 [6,7]. En este descenso de la mortalidad cardiovascular, observado igualmente en otros países desarrollados, han influido dos factores: una menor incidencia de la enfermedad atribuible a una reducción de la exposición a los factores de riesgo, junto con una mayor supervivencia de los enfermos a consecuencia de la mejora en los tratamientos (Figuras 1, 2 y 3). Por ello, para analizar la contribución de los fármacos en el contexto de la patología cardiovascular, debemos considerar tanto las situaciones de riesgo como las consecuencias de las mismas.

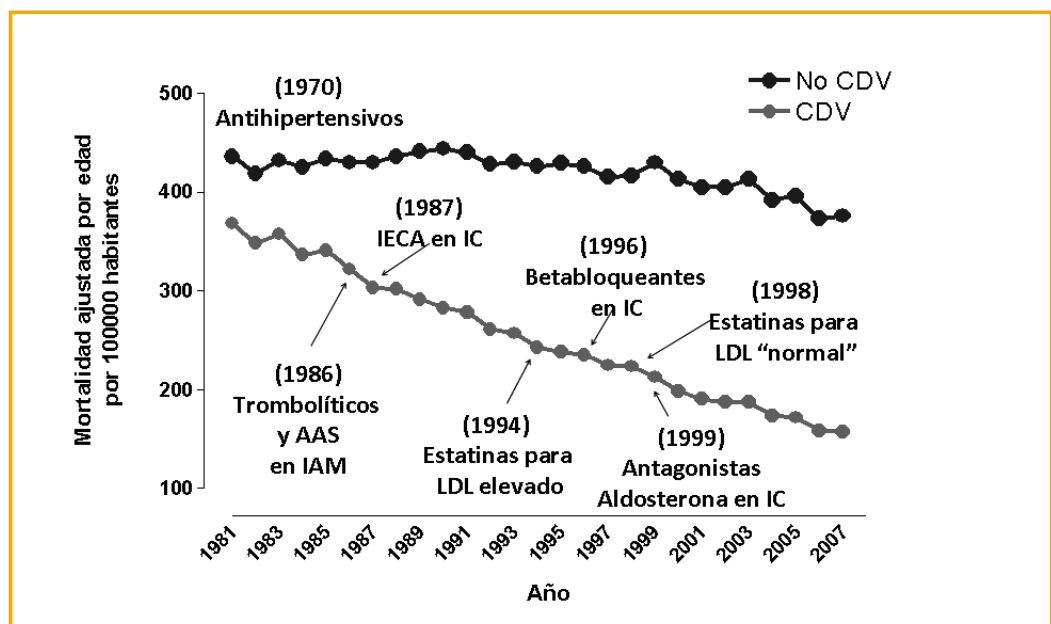


Figura 1.

Aunque la mortalidad por causas no cardiovasculares se mantiene prácticamente constante, la disminución de la mortalidad cardiovascular, ajustada en función de la edad, refleja el importante avance conseguido en la prevención y el tratamiento de estas enfermedades.

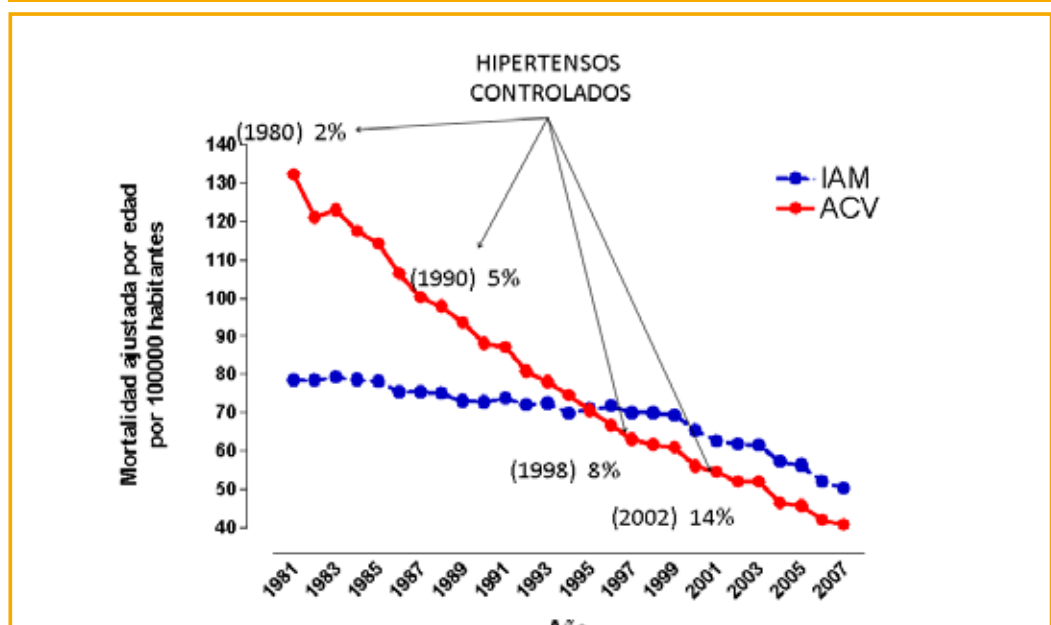


Figura 2.

Cuando hablamos de factores de riesgo, nos referimos al tabaquismo, la obesidad-diabetes, la hipertensión, la arterioesclerosis, entre otros. A esto hay que añadir el incremento de riesgo consecuencia del envejecimiento de la población. Sin embargo, tal como muestra la Figura 1, aunque la mortalidad por causas no cardiovasculares se mantiene prácticamente constante, la disminución de la mortalidad cardiovascular, ajustada en función de la edad, refleja el importante avance conseguido en la prevención y el tratamiento de estas enfermedades.

El buen control de la glucemia mediante dieta, ejercicio físico y fármacos (insulina y/o hipoglucemiantes orales) disminuye el riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes mellitus, tanto las microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) como las macrovasculares.

Enzimas, receptores o canales han sido identificados como dianas terapéuticas adecuadas para controlar los problemas cardiovasculares y la industria farmacéutica ha desarrollado numerosos fármacos que, actuando sobre estas dianas, son los responsables de una gran parte del éxito terapéutico descrito. A diferencia de los fármacos utilizados para el control de las enfermedades infecciosas, estos fármacos no ofrecen una rápida "cura" del proceso, pero previenen o reducen la progresión de la enfermedad cuando se utilizan de forma continuada. Su eficacia para reducir la morbi-mortalidad cardiovascular se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos y su paralelismo con la disminución de la mortalidad puede extrapolarse de los datos reflejados en las Figuras 1 y 2.

Analizaremos a continuación la contribución de la farmacoterapia en cada caso.

Hipertensión

En nuestro medio, la hipertensión es la más frecuente de las alteraciones cardiovasculares y constituye un importante problema de salud pública. De las muertes totales anuales ocurridas en la población española de edades medias, algo más de un 30% son atribuibles a la presión arterial elevada [8]. En concreto, en la población adulta de España la hipertensión afecta en total a unos 10 millones de individuos, con una prevalencia de aproximadamente un 35%, llegando al 40% en edades medias y a más del 60% en los mayores de 60 años. Estas cifras son claramente superiores a las de países como Estados Unidos y Canadá (27%) y se correlacionan con la mayor mortalidad por accidente cerebrovascular (ACV) observada en España respecto a estos países, por lo que un control más efectivo de la presión arterial en nuestro entorno podría redundar en una disminución aún mayor de la mortalidad por ACV.

La Figura 2 describe la disminución de la tasa de mortalidad por ACV e infarto agudo de miocardio (IAM) en España durante el periodo 1981-2007. Tal como analiza Banegas [8], utilizando datos de dos estudios nacionales realizados a comienzos de los años 1990 y 2000 y ciñéndose al único subgrupo de edad que comparten (60-65 años), el control en hipertensos tratados pasó del 10% al 33% y este aumento se ha acompañado, aunque no necesariamente es «la causa», de una clara reducción de la mortalidad por ACV y, en menor medida, de IAM, en España.

Dentro del arsenal antihipertensivo, los "viejos" fármacos han sido desplazados por nuevas moléculas, con actividad específica sobre una determinada diana farmacológica, lo que ha permitido disminuir sus efectos adversos manteniendo su eficacia para reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. Este es el caso de los fármacos diseñados para inhibir el enzima convertidor de la angiotensina, los antagonistas selectivos de los adrenoceptores beta con acción vasodilatadora, los antagonistas del receptor de la angiotensina o los inhibidores de la renina como el aliskiren, la última novedad terapéutica en este campo. En otros casos, un cambio en la formulación o la utilización de formas farmacéuticas de liberación retardada han supuesto un avance en cuanto al mantenimiento de la actividad con menor incidencia de efectos adversos y mayor adherencia al tratamiento, como es el caso de las dihidropiridinas de acción prolongada. Sin embargo, y a pesar de estos avances en la farmacoterapia, cuando se compara la eficacia relativa de las distintas opciones terapéuticas para controlar la hipertensión, es difícil seleccionar un tratamiento óptimo y los nuevos agentes antihipertensivos han demostrado una eficacia semejante a los diuréticos tiazídicos, uno de los grupos más antiguos y el mejor en coste-efectividad.

ATEROSCLEROSIS

En los países fuera del ámbito mediterráneo, la aterosclerosis es uno de los factores con mayor incidencia en la morbi-mortalidad cardiovascular. Aunque en nuestro medio su relación con los eventos cardiovasculares es menor, la formación de placas ateromatosas en las arterias coronarias tiene como consecuencia dramática el IAM, la angina de pecho y el ACV.

Analizando globalmente los resultados te-

La investigación para el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad terapéutica sobre el SNC ha sido muy importante durante las últimas décadas para poder incorporar a la Clínica sus hallazgos. De cualquier modo todos somos conscientes el gran camino que aún queda por recorrer.

rapéuticos podemos decir que, gracias a la actuación conjunta sobre los factores de riesgo y a la detección precoz, la edad media de los pacientes con IAM o insuficiencia cardiaca (IC) ha aumentado entre 10 y 15 años en los países occidentales [9]. Pero además, un año después del alta hospitalaria tras infarto, la mortalidad ha disminuido de un 40% a un 4-8% en los últimos 20 años [9].

Considerando estas cifras es fácil entender que la prevención de eventos arterioscleróticos primarios o la recurrencia de los mismos puede ser un factor clave en el control farmacoterapéutico de los accidentes cardiovasculares. Fármacos como las estatinas, que reducen los niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), a la vez que disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación implicados en el proceso aterosclerótico, ejercen un efecto beneficioso en los eventos relacionados con la formación de ateromas. Gracias a estos mecanismos, se ha demostrado un claro beneficio clínico derivado del uso de estatinas para reducir el IAM, la recurrencia de infartos, la IC, el ACV e incluso la enfermedad aterosclerótica que afecta a las extremidades inferiores [9].

Morbi-mortalidad tras IAM y otras patologías CV

Hace solo dos décadas alrededor de un 20% de los pacientes que sufrían un IAM morían durante la hospitalización inicial y hasta un 40% en el año siguiente [9]. En la actualidad, el número de IAM graves al año es similar, y ha aumentado el número de IAM menos agresivos pero, a pesar de ello, en conjunto, la mortalidad ha disminuido de forma drástica (4-8% durante el primer año) gracias al adecuado manejo de estos procesos (Figura 3). Gran parte del éxito terapéutico tras un IAM deriva del uso de agentes capaces de prevenir, reducir o disolver los trombos formados, como es el caso de los fármacos trombolíticos, antiagregantes y anti-coagulantes.

Desde hace años se ha generalizado el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) por el beneficio demostrado a largo plazo en la prevención y el manejo de la enfermedad arterial oclusiva gracias a su actividad antiagregante. Además, el AAS es efectivo en la prevención primaria de IAM e ictus en pacientes de alto riesgo. Posteriormente, se han desarrollado otros fármacos como el clopidogrel, diseñados para actuar de forma más específica sobre la agregación plaquetaria, pero que no han demostrado un beneficio terapéutico mayor, por

lo que se mantienen como una alternativa o un complemento al uso de AAS.

Los agentes trombolíticos se desarrollan a partir de un fármaco no selectivo, efectivo, seguro y de bajo coste, la estreptoquinasa. Posteriormente, y con la esperanza de conseguir una mayor eficacia y seguridad, se obtiene un nuevo fármaco dirigido a activar una diana específica, el plasminógeno, proteína implicada en la cascada de coagulación. Aparece así el activador tisular del plasminógeno (t-PA) que en la práctica clínica sólo supone un modesto avance respecto a la estreptoquinasa [9].

De forma semejante, diferentes ensayos clínicos han demostrado el beneficio que supone el uso a corto o largo plazo de anticoagulantes como la warfarina. Para la prevención del ictus, el embolismo pulmonar o las complicaciones venosas derivadas de una gran variedad de procedimientos quirúrgicos relacionados con patologías cardiovasculares. Sin embargo, el tratamiento crónico con warfarina requiere una frecuente monitorización, debido a sus características farmacocinéticas, interacciones, y dificultad para revertir su efecto, por lo que en la actualidad, su uso disminuye a favor de otros tratamientos como la heparina fraccionada o el dabigatran que pueden ser una buena alternativa por su mayor seguridad y/o facilidad de uso.

Insuficiencia Cardiaca

La enfermedad aterosclerótica, causa de extensos o múltiples IAM puede ocasionar el remodelado con la consiguiente disminución en la fracción de eyección cardiaca. Esta situación clínica, denominada "Insuficiencia cardiaca" puede aparecer por mecanismos alternativos, heredados o adquiridos, y no siempre bien definidos, en los que la hipertensión juega un papel esencial al favorecer la hipertrofia cardiaca.

Hasta la década de los 90, el manejo farmacoterapéutico de la IC se basaba en la utilización de diuréticos, para disminuir los edemas y de digitálicos, para aumentar la fuerza de bombeo cardiaco. Sin embargo, esta pauta ha sido desechada a raíz de los resultados clínicos que mostraban como los digitálicos mejoran la sintomatología y reducen el número de hospitalizaciones, pero no disminuyen la mortalidad [9]. En los últimos 20 años tres grupos terapéuticos han demostrado su eficacia para reducir la morbi-mortalidad de los pacientes con IC entre un 10-

40% anual: los inhibidores del sistema renina/angiotensina (IECAs o ARAs), los antagonistas de adrenoceptores beta y los antagonistas de la aldosterona [9]. La razón del éxito terapéutico de estos grupos estriba en que todos ellos bloquean los mecanismos compensadores desencadenados por la IC. En paralelo, la mortalidad al cabo del año de los pacientes hospitalizados por IC ha disminuido un 50 - 25% en las dos últimas décadas [10] (Figura 1).

El descubrimiento y la utilización de los antimicrobianos para tratar enfermedades como la lepra, la tuberculosis, la gonorrea o la sífilis ha cambiado el curso de la Historia, no sólo de la Medicina sino de la propia Humanidad.

Existen formas de IC que afectan mayoritariamente a ancianos, en las que se mantiene la fracción de eyección pero se altera el llenado cardiaco. Para este tipo de patología no se dispone de un tratamiento efectivo en la actualidad y puede ser uno de los retos farmacoterapéuticos del futuro conseguir nuevos fármacos que mejoren la esperanza y la calidad de vida de estos pacientes.

señalan que en España abarca del 6 al 12% de la población, representando la DM tipo 2 el 85-90% de los casos. Según el Instituto Nacional de Estadística, durante 2009 se registraron un total de 384.933 defunciones, de las que 10.000 fueron causadas por DM. Estas cifras se explican por la coexistencia de otros factores de riesgo vascular asociados a la DM como son dislipidemias, obesidad e hipertensión arterial [11].

La cronología de la farmacoterapéutica en la DM es amplia y, aunque su descripción apenas se puede resumir en este apartado, debemos destacar que la participación de la industria farmacéutica en estos avances ha sido particularmente relevante. En 1921 Banting y Best (junto a MacLeod y Collip) lograron aislar la insulina a partir de extractos de páncreas canino y la colaboración del farmacéutico Eli

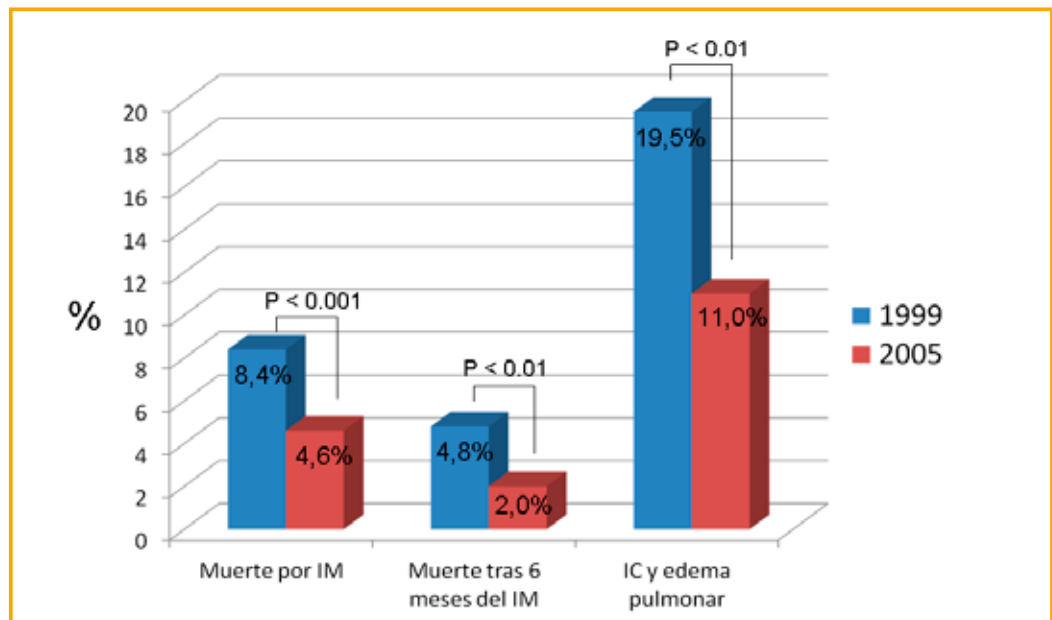


Figura 3.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad del metabolismo hidrocarbonado caracterizada por hiperglucemia crónica, que promueve daño endotelial y da lugar a complicaciones con elevada morbilidad. El buen control de la glucemia mediante dieta, ejercicio físico y fármacos (insulina y/o hipoglucemiantes orales) disminuye el riesgo de complicaciones asociadas, tanto las microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) como las macrovasculares. La prevalencia media de DM en la sociedad occidental es elevada, y los datos ofrecidos por el Ministerio de Sanidad

Lilly Jr. fue indispensable para la inmediata producción y comercialización masiva de la hormona. Ya en 1946 los Laboratorios Hagedorn lograron asociar insulina y protamina a partes iguales, y este compuesto de acción prolongada (casi 24 horas) fue introducido al mercado en 1950 con el nombre de insulina NPH (acrónimo de neutral protamine Hagedorn). Tampoco podemos olvidar que en 1942, merced al interés del laboratorio Rhône-Poulenc en profundizar acerca de uno de sus productos, los experimentos de Loubatières y las observaciones clínicas de Janbon llevaron a la utilización de la primera sulfamida hipoglucemiante. Respecto a las biguanidas,

sustancias derivadas de *Galega officinalis* (empleada desde la antigüedad por sus efectos favorables en personas con síndrome diabético), a partir de 1957 aparecieron publicaciones de Stern y Ungar, entre otros, corroborando el efecto hipoglucemiante de metformina.

En cuanto a la innovación terapéutica en el campo de la diabetología, hay que mencionar los preparados de insulina humana (obtenidos hacia 1982 mediante técnicas de recombinación genética con *E. coli*), pues carecen de la inmunogenicidad que causaban los de origen bovino o porcino. Posteriormente surgieron los análogos de insulina, donde los de acción ultrarrápida (lispro, aspart, glulisina) permiten un mejor control de la glucemia postprandial, mientras que los análogos de efecto prolongado (glargina, detemir) facilitan el mantenimiento de la insulinemia basal y evitan hipoglucemias severas. Se han comercializado en los últimos años nuevos hipoglucemiantes con “efecto incretina”, esto es, durante la digestión facilitan la secreción de insulina estimulada por la glucosa presente en los alimentos; en dicho grupo se incluyen tanto los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), que se administran por vía subcutánea, como los inhibidores del enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), de uso oral, y todos ellos se consideran terapia coadyuvante para la DM tipo 2.

Los beneficios de la insulina y de los hipoglucemiantes orales han sido demostrados en varios ensayos clínicos multicéntricos [12], y los algoritmos terapéuticos actuales para el tratamiento de la DM, consensuados por sociedades internacionales, señalan las pautas idóneas para alcanzar resultados óptimos [13]. La administración de insulina sigue siendo la única medida terapéutica para la DM tipo 1, empleando pautas de insulino terapia intensiva con dosis múltiples. Igualmente, se aboga por el uso precoz de la hormona en la DM de tipo 2, siendo preferible la insulinización basal mediante dosis única de análogos de efecto prolongado, o bien, con dos dosis de insulina de acción intermedia (tipo NPH o similar). Por otra parte, al comparar con la insulina, la eficacia y las ventajas de otros hipoglucemiantes utilizados en monoterapia se constatan analizando en diabéticos tipo 2 su capacidad para reducir las cifras de la fracción HbA1C de la hemoglobina glucosilada (Tabla 1), que es considerada uno de los parámetros de control metabólico más fiables [13,14]. En este sentido, la seguridad y la efectividad del tratamiento hipoglucemiante en pacientes con

DM tipo 2 se ha comprobado con metaanálisis [14, 15], que establecen algunas directrices de tratamiento.

Dados los avances en el conocimiento tanto de la homeostasis glucídica como de la fisiopatología de los trastornos asociados, en los próximos años asistiremos a la introducción de nuevos fármacos para el tratamiento del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus [16]. Por ello, los profesionales biosanitarios deberán mantener una farmacovigilancia rigurosa, con el fin de garantizar el uso racional de los medicamentos hipoglucemiantes que sean administrados a estos pacientes.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) han supuesto un gran avance para la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Sin duda uno de los órganos más complejos del cuerpo humano es el cerebro. En él residen nuestra capacidad de juicio y conocimiento, de toma de decisiones, nuestra capacidad de amar y de disfrutar, etc. Las enfermedades del SNC, en general, son devastadoras, a veces destruyen el propio ser del individuo como ocurre en muchas enfermedades neurodegenerativas o en las adicciones, o lo conducen a la muerte como en la depresión. Si el desarrollo de los medicamentos para toda suerte de enfermedades ha sido espectacular durante los últimos 50 años, no lo ha sido menos aquellos para tratar las enfermedades mentales y neurológicas.

Esquizofrenia

La esquizofrenia se caracteriza por trastornos en el pensamiento, en el comportamiento social y en las reacciones emocionales. Antes de que los antipsicóticos fueran introducidos a la clínica eran pocas o nulas las alternativas terapéuticas. La mayoría de los pacientes graves se internaban en instituciones donde recibían tratamientos hoy inconcebibles o estaban aislados todo el día. La enfermedad afecta al 1% de la población, que en general debuta en la juventud (15-25 años) y suele ser crónica de por vida. Los antipsicóticos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos, y el primero en ser utilizado fue la clorpromazina, en la década de 1950, descubierto casualmente. Desafortunadamente la administración a

Tabla 1.- Eficacia de los Hipoglucemiantes en la Diabetes mellitus

Se indica el porcentaje de disminución en la hemoglobina glucosilada HbA1C por el efecto de la monoterapia con los fármacos hipoglucemiantes indicados [13-15].

Grupo farmacológico	Reducción porcentual en la hemoglobina glucosilada (HbA1C)
Insulina (análogos de efecto prolongado, NPH)	1,5 – 3,5
Biguanidas (metformina)	1,0 – 2,0
Sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida)	1,0 – 2,0
Meglitinidas (repaglinida, nateglinida)	0,5 – 1,5
Glitazonas (pioglitazona)	0,5 – 1,4
Inhibidores de alfa-glucosidasas (acarbosa, miglitol)	0,5 – 0,8
Agonistas del receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida)	0,5 – 1,0
Inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina)	0,5 – 0,8
GLP-1: glucagon like-peptide 1; DPP-4: dipeptidilpeptidasa-4	

largo plazo da lugar a efectos secundarios como el parkinsonismo o la discinesia tardía. Posteriormente se han desarrollado distintos compuestos que son más potentes, que mejoran tanto los síntomas negativos como los positivos de los pacientes, y tienen menos efectos secundarios. Los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina y risperidona) además de bloquear los receptores D1 y D2, bloquean receptores serotoninérgicos (5HT_{2A}) [17].

Depresión

Los síntomas de la depresión son tristeza profunda, incapacidad de disfrutar, desesperanza, irritabilidad, fatiga y falta de energía. La depresión se debe a causas biológicas, psicológicas o ambientales, o a una combinación de ellas. Aunque las cifras de su prevalencia son variables, algunos estudios sugieren que

en países occidentales afectaría a un 5% de la población, pudiendo aparecer a todas las edades, aunque la sufren el doble de mujeres que varones. Los síntomas responden bien a los fármacos antidepressivos, aunque los efectos terapéuticos aparecen tras algunas semanas de tratamiento. Ampliamente se admite que existe un desequilibrio en las aminas biógenas, que controlan el ánimo, que sería el causante de la enfermedad. Los principales grupos de fármacos antidepressivos son los antidepressivos tricíclicos, que bloquean en menor o mayor medida la recaptación de noradrenalina y de serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina, y los inhibidores de monoamino oxidasa. El bupropión, que inhibe la recaptación de dopamina ha sido introducido en la clínica posteriormente, en la década de 1980, siendo muy eficaz en pacientes refractarios a los antidepressivos tricíclicos y mostrando menos efectos secundarios.

Ansiedad

Algunos autores consideran que los fármacos psicotrópicos más recetados en el mundo son los ansiolíticos. La ansiedad, esa angustia o miedo ante una amenaza no específica, se presenta en formas muy variadas (fobias, insomnios, trastorno de pánico). Los grandes grupos farmacológicos utilizados son los barbitúricos y las benzodiazepinas, de las cuales existen muchas generaciones. Estas últimas suelen ser hoy en día las de elección por su seguridad, ya que los barbitúricos pueden inducir adicción. Su mecanismo de acción está basado en la interacción con un sitio asociado al receptor GABAA. Sin embargo este tipo de fármacos no solo se utilizan en el tratamiento de la ansiedad, sino que también son muy útiles en el de la epilepsia, o como adyuvantes en la anestesia. En 1986 la bupiriona obtuvo la aprobación de la FDA estadounidense. Se cree que interviene en el funcionamiento del neurotransmisor serotonina en el cerebro, actuando como un agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}, además de ser un agonista/antagonista mixto en los receptores dopamina. A diferencia de las benzodiazepinas, no es un fármaco sedante. En el tratamiento de algunas formas de ansiedad hoy día se administran antidepresivos, en parte por la comorbilidad ansiedad-depresión.

Epilepsia

El tratamiento de la epilepsia también ha obtenido un claro beneficio del uso de un buen número de medicamentos, que son capaces de reducir el número de las crisis en el 70-80% de los pacientes. Las principales dianas de los antiepilépticos son distintos canales iónicos o receptores para neurotransmisores. Es frecuente el uso combinado de varios fármacos en esta enfermedad. Clásicamente se han venido utilizando barbitúricos (fenobarbital), benzodiazepinas, carbamatos (carbamazepina) e hidantoinatos (fenitoína). De cualquier modo en los últimos 15 años se han introducido una serie de anticonvulsivantes como la lamotrigina, la gabapentina, la oxcarbamacepina y el felbamato.

Enfermedad de Parkinson

Existe un antes y un después en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) debido al descubrimiento de la levodopa. La terapia de remplazamiento con levodopa, el precursor inmediato de la dopamina, es muy eficaz en revertir los síntomas cardinales

de la EP (temblor, rigidez y acinesia). Sin embargo tras varios años de tratamiento pierde eficacia (fluctuaciones en la respuesta) y aparecen efectos secundarios (discinesias). Este tratamiento sintomático ha ido enriqueciéndose gracias a otro tipo de compuestos que alargan la presencia del neurotransmisor (inhibidores de catecol-O-metil-transferasa o de monoamino oxidasa B) y a variados agonistas dopaminérgicos. También se usan algunos antagonistas de receptores muscarínicos. El inhibidor de MAO B, rasagilina, fue autorizado en el mercado europeo en 2005, es el tratamiento de elección al inicio de la enfermedad, y prolonga el efecto beneficioso de la levodopa en estadios avanzados. El pramipexol, el ropinirol, y la cabergolina son agonistas dopaminérgicos introducidos en la Clínica a finales de los años 90. El pramipexol es un agonista preferente de receptores D₃, una característica única en comparación con otros agonistas DA. Además estudios preclínicos y clínicos han sugerido que este fármaco podría actuar como neuroprotector, ya que retrasa la pérdida de marcadores dopaminérgicos. Una de las asignaturas pendientes de la EP es el tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad [18]. Así, aparte de demencia, los pacientes suelen mostrar síntomas neuropsiquiátricos que incluyen depresión, ansiedad, apatía y psicosis, junto con alteraciones del sueño, incontinencia, hipotensión ortostática o estreñimiento, que inciden claramente sobre la calidad de vida de los pacientes.

Enfermedad de Alzheimer

Uno de los primeros cambios que fueron descritos en la enfermedad de Alzheimer (EA) fue la disminución en los niveles y enzimas de síntesis de la acetilcolina, neurotransmisor implicado en procesos de aprendizaje y memoria. Sin embargo la terapia de remplazamiento utilizada en la EP ha sido absolutamente ineficaz en la EA. Ha sido preciso aplicar inhibidores de la acetilcolinesterasa, la enzima que degrada la acetilcolina. Aparte de los inhibidores de acetilcolinesterasa (galantamina, rivastigmina, donepezilo), eficaces en la EA moderada, la memantina, un bloqueante de receptores de glutamato, también se utiliza en su tratamiento. Son muchas las moléculas que muestran efectos beneficiosos en modelos experimentales, mejorando parámetros cognitivos y las alteraciones patológicas, y que después en ensayos clínicos no son eficaces [19]. Se puso muchas esperanzas

en la estrategia de inmunización, activa o pasiva, frente al β -amiloide, pero el ensayo tuvo que ser interrumpido por ocurrir algunas encefalitis hemorrágicas, que fueron fatales, en algunos pacientes.

No hay espacio suficiente para revisar los nuevos medicamentos que se vienen aplicando para otras enfermedades del SNC como son distintas adicciones, el dolor, primera causa para acudir a una consulta médica, en particular aquellos dolores de origen neuropático que responden mal a los analgésicos en uso, o enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple [20], etc.

En resumen, la investigación para el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad terapéutica sobre el SNC ha sido muy importante durante las últimas décadas para poder incorporar a la Clínica sus hallazgos. De cualquier modo todos somos conscientes el gran camino que aún queda por recorrer.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El descubrimiento y la utilización de los antimicrobianos para tratar enfermedades como la lepra, la tuberculosis, la gonorrea o la sífilis ha cambiado el curso de la Historia, no sólo de la Medicina sino de la propia Humanidad. Estos medicamentos han supuesto de forma inequívoca una parte esencial de la Medicina Moderna con un impacto sin precedentes en la Salud Pública. Junto con las medidas de higiene y salubridad, los antibióticos han supuesto uno de los más importantes puntos de inflexión en la mortalidad en el siglo XX. En los países desarrollados las tres primeras causas de muerte a principios de siglo se debían a enfermedades infecciosas (neumonía, tuberculosis y gastroenteritis), y a finales del mismo ninguna lo continuaba siendo. En menos de un siglo las muertes por infecciones se han reducido en más de un 90 por ciento en los países desarrollados, y ha aumentado la esperanza de vida media de la población en casi 30 años, lo que puede atribuirse en gran medida a los antibióticos. No obstante, debe recordarse que estas enfermedades siguen siendo la principal causa de muerte en lugares del mundo con escasos recursos y difícil acceso a los antimicrobianos.

Este espectacular cambio en el tratamiento de las numerosas enfermedades infecciosas comenzó en 1928 con el descubrimiento de la penicilina por parte de Fleming. Pero hubo

un lapso de casi 10 años hasta que su uso clínico se hizo real. En este tiempo, mientras se purificaba la penicilina, Domagk utilizó con éxito la primera sulfonamida, el prontosil, allá por el año 1935. Estos descubrimientos desencadenaron una revolución sanitaria sin precedentes. Desde entonces, en relativamente pocos decenios, se han ido desarrollando multitud de antibióticos para el tratamiento de enfermedades que anteriormente habían provocado epidemias, e incluso pandemias, entre la población mundial. Estos medicamentos han salvado millones de vidas al curar infecciones de elevada mortalidad, han permitido el desarrollo de procedimientos quirúrgicos, han disminuido numerosas discapacidades como la sordera o la ceguera asociadas a ciertas infecciones, y han contribuido a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Cabría destacar el relevante impacto que el uso de los antimicrobianos ha tenido en la supervivencia neonatal e infantil. Su principal empleo tiene lugar en situaciones agudas, pero los beneficios de su uso se han ampliado también a la profilaxis y a tratamientos de un corte más subagudo o crónico.

El esfuerzo en investigación y desarrollo por parte de la industria farmacéutica ha propiciado que el crecimiento e innovación hayan sido constantes. De hecho, disponemos en la actualidad de una gran variedad de antibióticos con diferentes mecanismos de acción, se ha ido mejorando su efectividad y su selectividad, se ha ampliado el espectro de acción permitiendo el tratamiento de cada vez mayor número de procesos, se ha conseguido la simplificación de los regímenes y pautas de tratamiento, y se ha mejorado el perfil de tolerabilidad, favoreciendo así una mayor adherencia a los tratamientos, algo que resulta clave en la curación de estas enfermedades. Por tanto, el arsenal terapéutico es importante y nos ha permitido hacer frente con éxito a la mayor parte de cuadros infecciosos, incluso con la posibilidad de usar alternativas en caso de alergia o resistencias.

Sin embargo, en la actualidad vienen a confluír diferentes circunstancias que han convertido de nuevo a las enfermedades infecciosas en un problema de gran interés sanitario: la aparición y transmisión de resistencias, el incremento de gérmenes oportunistas, un paulatino cambio en el espectro de la infección aumentando las infecciones por Gram positivos probablemente por presión selectiva, el descubrimiento de nuevos patógenos emergentes, la favorecida difusión de determinados gérmenes y

de resistencias relacionado con factores socioeconómicos, ambientales y humanos, y para muchos expertos, cierta desaceleración en el desarrollo de nuevas alternativas. De hecho, ante el aumento de bacterias multirresistentes y la disminución de alternativas terapéuticas, la Unión Europea ha establecido como prioridad incentivar el desarrollo de nuevos antibióticos [21].

Según un amplio estudio realizado en nuestro país entre 2000-08, la oferta de principios activos ha disminuido en España en este periodo alrededor de un 15%, al tiempo que ha aumentado el número de presentaciones de antibióticos [22]. Según datos de esta investigación centrada en el ámbito extrahospitalario, diez principios activos concentran el 80% del uso de antibióticos, las presentaciones genéricas alcanzan una cuota de casi el 50% en los subgrupos más utilizados, y destaca amoxicilina-clavulánico como el antimicrobiano más empleado.

Según datos de la FDA, el registro de nuevos antibióticos pasó de 16 entre los años 1983-87 a 5 entre 2003-2007. De hecho, en el Día Mundial de la Salud 2011 se presentaron para los antibióticos cifras inferiores al 5% del total de productos en fase de investigación. En Europa también se comprueba esta circunstancia, si bien contamos con recientes autorizaciones de registro y comercialización tan interesantes como Doripenem o Tigercycline.

Los crecientes problemas de resistencia como las mutaciones NDM-1 en *E. Coli* o los *Stafilococcus aureus* resistentes a meticilina, la multirresistencia y las enfermedades infecciosas re-emergentes han originado la alerta en el mundo científico y en las Autoridades Sanitarias [23]. Así, tanto la OMS como Administraciones Públicas tipo FDA animan a la colaboración entre las Autoridades Sanitarias y la Industria Farmacéutica, alentando una mayor inversión y desarrollo de nuevos antibióticos. Según la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), de acuerdo con el problema de resistencia bacteriana, se debe forjar una alianza para abordar la situación y valorar conjuntamente una variedad de incentivos que estimulen la investigación de nuevas alternativas [24].

En el momento actual debemos ser testigos de un nuevo impulso en el desarrollo de medicamentos antibacterianos, en esta ocasión con nuevas estrategias [25]. El camino

y los diseños se dirigen hacia las técnicas de secuenciación genómica, el mapeo a nivel de los átomos de los ribosomas (premios Nobel de química, 2009), y también hacia una buena optimización del uso de antibióticos antiguos y nuevos mediante la aplicación de la relación farmacocinética-farmacodinamia junto con el modelado y la simulación [26]. Por otro lado, la evaluación clínica de los nuevos antimicrobianos, de cara a su registro y comercialización, se ve facilitada en la actualidad con la valiosa y útil información acerca de la prevalencia de resistencia generada por la red de vigilancia epidemiológica (EARSS), así como con la disponibilidad de los puntos de corte de sensibilidad publicados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [22].

Aunque nos hayamos centrado en los antibacterianos, no deben olvidarse las enormes aportaciones de la investigación por parte de la Industria Farmacéutica en el desarrollo de una cantidad importante de antifúngicos y antivirales, empleados exitosamente en multitud de infecciones, muchas de ellas graves y cada vez de mayor prevalencia. Por otro lado, hay que destacar que el siglo XX vio nacer las vacunas y vencer por primera vez en la historia a una enfermedad: la erradicación de la viruela. Desde entonces, han sido muchas las vacunas investigadas y empleadas en la población. Otro campo de un gran esfuerzo en I+D que ha tenido un enorme impacto en la Salud Pública gracias al control de enfermedades como la poliomielitis, sarampión o tétanos. La vacunación ha demostrado ser una intervención eficaz y además eficiente, tanto por las vidas salvadas como por las discapacidades evitadas. Pero seguimos teniendo retos pendientes para el futuro inmediato, como son las meningitis meningocócicas, el virus respiratorio sincitial o los estreptococos grupo A [27]. Y mucho interés en el avance del desarrollo de las vacunas para el VIH y la malaria. Ya se está trabajando en el diseño de la siguiente generación de vacunas, que muy probablemente está relacionado con los omics [28].

RESUMEN

Es indiscutible que los medicamentos han jugado y juegan un papel fundamental, tanto en el aumento de la expectativa de vida como en la calidad de la vida de los pacientes.

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 morbimortalidad de causa cardiovascular. Sin olvidar las grandes aportaciones a la terapéutica de fármacos eficaces en el tratamiento médico de la úlcera gastroduodenal, de la hepatitis C, de la diabetes mellitas y fármacos que actúan sobre el SNC.

Es evidente que la investigación para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad terapéutica sobre distintas enfermedades, ha sido muy importante durante las últimas décadas y muy fructífera. De cualquier modo, todos somos conscientes del camino que aún queda por recorrer.

REFERENCIAS

- Martín-Echevarría, E.; Pereira, A.; Torralba, M.; Arriola, G.; Martín, P.; Mateos, P.; Rodríguez Zapata, M.: Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2008; 100: 76-81.
- Chey, W.D.; Wong, B.C.: American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *American Journal of Gastroenterology*, 2007; 102:1808-1825.
- Oscanoa, T.J.: Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. *Revista de Gastroenterología*, 2011; 31: 49-55.
- Poordad, F.; McCone Jr, J.; Bacon, B.R.; Bruno, S.; Manns, M.P.; Sulkowski, M.S.; Jacobson, I.M.; Reddy, K.R.; Goodman, Z.D.; Boparai, N.; DiNubile, M.J.; Sniukiene, V.; Brass, C.A.; Albrecht, J.K.; Bronowicki, J.P.; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364:1195-1206
- Bacon, B.R.; Gordon, S.C.; Lawitz, E.; Marcellin, P.; Vierling, J.M.; Zeuzem, S.; Poordad, F.; Goodman, Z.D.; Sings, H.L.; Boparai, N.; Burroughs, M.; Brass, C.A.; Albrecht, J.K.; Esteban, R.; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364:1207-1217
- Regidor E.; Gutiérrez-Fisac J.L.; Alfaro M.: Patrón de mortalidad en España, 2008. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011.
- Regidor E.; Gutiérrez-Fisac J.L.; Alfaro M.: Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.
- Banegas, J.R.: Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*, 2005; 22:353-62.
- Weisfeldt M.L.; Zieman S.J.: Advances In The Prevention And Treatment Of Cardiovascular Disease. *Health Affairs*, 2007; 26: 25-37.
- Owan, T.E.; Hodge, D.O.; Herges, R.M.; Jacobsen, S.J.; Roger, V.L.; Redfield, M.M.: Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, *New England Journal of Medicine*, 2006; 355: 251-259.
- Menendez Torre, E.; Lafita Tejedor, J.; Artola Menendez, S.; Millan Nunez-Cortes, J.; Alonso Garcia, A.; Puig Domingo, M.; Garcia Solans, J. R.; Alvarez Guisasola, F.; Garcia Alegria, J.; Mediavilla Bravo, J.; Miranda Fernandez-Santos, C.; Romero Gonzalez, R.: Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Revista Clínica Española*, 2011; 211: 147-155.
- Gómez Huelgas, R.: Benefits of glycemic control in type 2 diabetes. *News centainties and old doubts. Avances en Diabetología*, 2009; 25: 222-228.
- Nathan, D. M.; Buse, J. B.; Davidson, M. B.; Ferrannini, E.; Holman, R. R.; Sherwin, R.; Zinman, B.: Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 17-30.
- Bolen, S.; Feldman, L.; Vassy, J.; Wilson, L.; Yeh, H. C.; Marinopoulos, S.; Wiley, C.; Selvin, E.; Wilson, R.; Bass, E. B.; Brancati, F. L.: Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 2007; 147: 386-399.
- Bennett, W. L.; Maruthur, N. M.; Singh, S.; Segal, J. B.; Wilson, L. M.; Chatterjee, R.; Marinopoulos, S. S.; Puhon, M. A.; Ranasinghe, P.; Block, L.; Nicholson, W. K.; Hutfless, S.; Bass, E. B.; Bolen, S.: Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of Internal Medicine*, 2011; 154: 602-613.
- Piya, M. K.; Tahrani, A. A.; Barnett, A. H.: Emerging Treatment Options for Type 2 Diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010; 70: 631-644.
- Derry, S.; Moore, R.A.: Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry*, 2007; 7: 40.
- Meissner, W.G.; Frasier, M.; Gasser, T.; Goetz, C.G.; Lozano, A.; Piccini, P.; Obeso, J.A.; Rascol, O.; Schapira, A.; Voon, V.; Weiner, D.M.; Tison, F.; Bezard, E.: Priorities in Parkinson's disease research. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2011;10: 377-93.
- Karran, E.; Mercken M.; De Strooper, B.: The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2011; 10: 698-712
- Thompson, A.J.; Toosy, A.T.; Ciccarelli, O.: Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurology*, 2010; 9: 1182-99.
- Access to effective antibiotics – a prerequisite for modern health care. Disponible en: <http://www.sweden.gov.se/content/1/c6/12/98/2346d853b7.pdf>
- Lázaro-Bengoa, E.; De Abajo Iglesias, F.J.; López-Navas, A.; Fernández-Cortizo, M.J.: Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2010; 28(Supl 4):10-16.
- De Luca, A.; Giraldi, G. A.: World wide public health problem: the principal re-emerging infectious diseases. *Clinical Therapeutics*, 2011; 162: 93-8.
- Bergström, R.: The role of the pharmaceutical industry in meeting the public health threat of antibacterial resistance. *Drug Resistance Updates*, 2011; 14: 77-8.
- Livermore, D.M.: Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011; 66: 1941-1944
- Mouton, J.V.; Ambrose, P.G.; Canton, R.; Drusano, G.L.; Harbarth, S.; MacGowan, A.; Theuretzbacher, U.; Turnidge, J.: Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resistance Updates*, 2011; 14: 107-17.
- Rappuoli, R.: Twenty-first Century bacines. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2011; 12: 336-8.
- Bagnoli, F.; Baudner, B.; Mishra, R.P.; Bartolini, E.; Fiaschi, L.; Mariotti, P.; Nardi-Dei, V.; Boucher, P.; Rappuoli, R.: Designing the next generation of bacines for global public health. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 2011; 15: 545-66.

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

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF PREMIO JOVEN INVESTIGADOR

El pasado 7 de julio, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Farmacología acordó por unanimidad otorgar el XXVII Premio Investigador Joven 2011 a la Dra. María Rodríguez Muñoz, en reconocimiento a sus méritos profesionales.

El acto de entrega tuvo lugar el pasado 5 de octubre de 2011 en el marco del XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología celebrado en Málaga.

La Dra. María Rodríguez Muñoz, natural de Madrid (29 de diciembre de 1977) forma actualmente parte del personal investigador del Centro de Investigación Biomédica en red de Salud Mental en el grupo de Neurofarmacología del Instituto Cajal CSIC-CIBERSAM.

Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid en 2000. En Septiembre de 2005 obtuvo el grado de Doctor con la lectura y defensa pública de la Tesis Doctoral titulada "Morfina induce la formación de complejos multiproteicos constituidos por proteínas G, proteínas RGS y elementos de la vía del Rap. Implicaciones en la desensibilización del receptor opioide mu" bajo la supervisión del Dr. Javier Garzón con la calificación de Sobresaliente cum laude y Premio Extraordinario de Tesis Doctoral de aquel año. Su aportación científica en esta fase pre-doctoral consistió en profundizar en el estudio de los mecanismos moleculares que

subyacen a la aparición de tolerancia tras la administración aguda de opioides tipo morfina. En

este sentido sus estudios contribuyeron de forma decisiva al avance y mejora de distintas metodologías que han permitido abordar la caracterización directa (por inmunoprecipitación) de receptores opioides mu y delta en el SNC, demostrar la asociación de estos receptores con diversas proteínas de la cascada de señalización y establecer la dinámica de estos cambios tras activar estos receptores con agonistas. Su trabajo con proteínas RGS (Regulators of G-Signaling proteins) y tipo fosducina ha abierto una nueva perspectiva desde la que entender los procesos que en sistema nervioso operan para producir desensibilización (tolerancia) a los opioides. Información que en sus aspectos mas esenciales es perfectamente aplicable a otros sistemas receptoriales acoplados a proteínas G (1-8).

Su labor investigadora se continuó gracias a la obtención de un contrato post-doctoral del CSIC a desarrollar en el Dpto de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo del Instituto Cajal, en el grupo dirigido por el Dr. Garzón. Durante este periodo trabajó en la caracterización molecular y funcional de varias familias de reguladores de las proteínas G, entre las que se encuentran RGS-Rz, RGS-R7 y RGS-R12, así como su participación en el desarrollo de tolerancia por transferencia de subunidades Galfa (9-13). Posteriormente, como investigador contratado del Centro de Investigación Biomédica en red de Salud Mental ha descrito la conexión entre el receptor opioide mu y el receptor de glutamato NMDA como base del desarrollo de la tolerancia a la morfina (14-24). Estos estudios han permitido identificar un módulo de señalización formado por HINT-RGSZ acoplado al receptor opioide mu, cuya relevancia funcional constituye una de las líneas de investigación desarrolladas en la actualidad por la Dra. Rodríguez. En colaboración con el grupo de la Dra. Jia Bei Wang (Universidad de Maryland, USA) ha descrito que ese módulo HINT1-RGSZ regula a la forma activa de Gz y recluta PKCy al entorno del receptor mu en respuesta a morfina y cómo esta translocación requiere iones zinc libres, proporcionados por la cascada NMDAR/nNOS.



Dra. María Rodríguez Muñoz. Premio Joven Investigador

Este módulo también se ha localizado en el entorno del receptor cannabinoide CB1R, controlando su señalización. Esto implica que este hallazgo puede ser más universal de lo inicialmente estimado, lo cual nos permite acometer una nueva línea de trabajo aplicando este hallazgo a otros sistemas neurotransmisores implicados en control del dolor, adicción o enfermedades mentales.

En resumen, la trayectoria científica de la joven galardonada queda reflejada con los trabajos publicados

en distintas revistas científicas. La Dra. María Rodríguez es autora de 25 publicaciones hasta la fecha. Cuatro de las cuales están en *Neuropsychopharmacology*, la revista de trabajos originales con índice de impacto más alto en farmacología. La buena aceptación de estos trabajos se avala por las más de 200 citas acumuladas a pesar del breve tiempo transcurrido (ISI Web of Knowledge). La alta repercusión de estos trabajos en el campo de la señalización celular implicada en los efectos opioides es indicativa de una investigación dinámica, novedosa y puntera.

Bibliografía

- SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P., RODRÍGUEZ-DÍAZ, M. LÓPEZ-FANDO, A., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M. y GARZÓN, J.: "The Gbeta5 subunit that associates with the R7 subfamily of RGS proteins regulates mu-opioid effects". *Neuropharmacology*, 45, 82-95 (2003).
- GARZÓN, J., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M., LÓPEZ-FANDO, A. y SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.: RGSZ1 and GAIP regulate mu but not delta opioid receptors in mouse CNS: role in tachyphylaxis and acute tolerance". *Neuropsychopharmacology*, 29, 1091-1104 (2004).
- LOPEZ-FANDO, A., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M., SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P. y GARZÓN, J.: "Expression of neural RGS-R7 and Gβ5 proteins in response to acute and chronic morphine". *Neuropsychopharmacology* 30:99-110 (2005).
- SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M., MONTERO, C. y GARZÓN, J.: "RGS-Rz and RGS9-2 proteins control mu-opioid receptor desensitization in CNS: the role of activated Gα subunits". *Neuropharmacology* 48:138-150 (2005).
- GARZÓN, J., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M., LÓPEZ-FANDO, A. y SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.: "Activation of Mu-opioid receptors transfers control of Gα subunits to the regulator of G protein signalling RGS9-2. Role in receptor desensitization". *J. Biol. Chem.* 280:8951-8960 (2005).
- GARZÓN, J., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M. y SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.: "Morphine alters the selective association between mu opioid receptors and specific RGS proteins in mouse periaqueductal grey matter". *Neuropharmacology*, 48:853-868 (2005).
- GARZÓN, J., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M., DE LA TORRE-MADRID, E. y SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.: "Effector antagonism by RGS proteins causes desensitization of mu-opioid receptors in the CNS". *Psychopharmacology* 180:1-11 (2005).
- GARZÓN, J., RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M., LÓPEZ-FANDO, A. y SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.: "The RGS22 protein exits in a complex with mu opioid receptors and regulates the sensitizing capacity of Gz proteins". *Neuropsychopharmacology* 30:1632-1648 (2005)
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, BERMUDEZ D, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, GARZÓN J: Sumoylated RGS-Rz Proteins Act as Scaffolds for Mu-Opioid Receptors and G-Protein Complexes in Mouse Brain. *Neuropsychopharmacology* 32:842-850; 2007.
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, DE LA TORRE-MADRID E, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, GARZÓN J: Morphine induces endocytosis of neuronal mu-opioid receptors through the sustained transfer of Gα subunits to RGS22 proteins. *Mol Pain*. 3:19-32; 2007.
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, DE LA TORRE-MADRID E, GAITÁN G, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, GARZÓN J: RGS14 prevents morphine from internalizing Mu-opioid receptors in periaqueductal gray neurons. *Cell Signal*. 19:2558-2571; 2007.
- SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, MONTERO C, DE LA TORRE-MADRID E, GARZÓN J: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II supports morphine antinociceptive tolerance by phosphorylation of glycosylated phosphoinositide-dependent protein kinase-like protein. *Neuropharmacology* 54:319-330; 2008.
- MOSTANY R, DÍAZ A, VALDIZÁN E, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, GARZÓN J, HURLÉ MA. Supersensitivity to mu-opioid receptor-mediated inhibition of the adenylyl cyclase pathway involves pertussis toxin-resistant Gα protein subunits. *Neuropharmacology* 54; 989-997; 2008.
- GARZÓN J, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P: Do pharmacological approaches that prevent opioid tolerance target different elements of the same regulatory machinery? *Current Drug Abuse Reviews* volume 1 (2); 2008.
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, DE LA TORRE-MADRID E, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, WANG J-B, GARZÓN J.: NMDAR-nNOS-generated zinc recruits PKCγ to the HINT1-RGS17 complex bound to the C terminus of Mu-opioid receptors. *Cell Signal*.20:1855-1864 (2008).
- GARZÓN J, DE LA TORRE-MADRID E, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, VICENTE-SANCHEZ A, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P.: Gz mediates the long-lasting desensitization of brain CB1 receptors and is essential for cross-tolerance with morphine. *Mol. Pain* 5:11-21 (2009).
- SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, DE LA TORRE-MADRID E, VICENTE-SANCHEZ A, MARTÍN-AZNAR B, GARZÓN J.: A study of the signalling proteins regulated by G protein-coupled receptors. *Eur. J. Psychiatry*
- SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, DE LA TORRE-MADRID E, GARZÓN J.: Brain-specific Gαq interacts with Src tyrosine kinase to regulate Mu-opioid receptor-NMDAR signaling pathway. *Cell Signal*. 2009 Sep;21(9):1444-54.
- SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, GARZÓN J.: Mu-opioid receptors transiently activate the Akt-nNOS pathway to produce sustained potentiation of PKC-mediated NMDAR-CaMKII signaling. *PLoS One*. 2010 Jun 23;5(6):e11278.
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, VICENTE-SÁNCHEZ A, BAILÓN C, MARTÍN-AZNAR B, GARZÓN J. The histidine triad nucleotide-binding protein 1 supports mu-opioid receptor-glutamate NMDA receptor cross-regulation. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Sep;68(17):2933-49. Epub 2010 Dec 14.
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ M DE LA TORRE-MADRID E, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, GARZÓN J. NO-released zinc supports the simultaneous binding of Raf-1 and PKCγ cysteine-rich domains to HINT1 protein at the mu-opioid receptor. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Jun 15;14(12):2413-25. Epub 2011 Mar 27
- GARZÓN J, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, VICENTE-SÁNCHEZ A, BAILÓN C, MARTÍNEZ-MURILLO R, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P. RGS22 binds to the neural nitric oxide synthase PDZ domain to regulate mu-opioid receptor-mediated potentiation of the Nmethyl-D-aspartate receptor-calmodulin-dependent protein kinase II pathway. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Aug 15;15(4):873-87. Epub 2011 May 19.
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, VICENTE-SÁNCHEZ A, BERROSO E, GARZÓN J. The Mu-Opioid Receptor and the NMDA Receptor Associate in PAG Neurons: Implications in Pain Control. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Aug 3. doi: 10.1038/npp.2011.155.
- BALLESTA JJ, CREMADES J, RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, GARZÓN J, FAURA CC. Sensitivity to μ Opioid Receptor Mediated Antinociception is Determined by Cross-regulation Between μ and δ Opioid Receptors at Supraspinal level. *Br J Pharmacol*. 2011 Oct 24. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01750.x.

Asociación del receptor opioide Mu y del de glutamato NMDA en neuronas del PAG y de la médula espinal: Implicaciones en el control del dolor neuropático.

Javier Garzón, María Rodríguez-Muñoz, Ana Vicente-Sánchez, Pilar Sánchez-Blázquez.

ANTECEDENTES:

El receptor inotrópico de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR) participa en un amplio espectro de funciones del Sistema Nervioso, por lo que su desregulación subyace en la génesis o mantenimiento de una serie de trastornos neurológicos. Entre estos se encuentran enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y la lateral amiotrófica. Asimismo, la disfunción de este receptor también se relaciona con trastornos del ánimo como la depresión y la esquizofrenia. En lo relativo a la percepción de las señales nociceptivas, se sabe que diferentes neuropatías cursan con la activación elevada y sostenida del NMDAR al que se le atribuye la producción de alodinia táctil e hiperalgesia.

Esto se ha observado en diferentes tipos de dolor neuropático como la generada por daño nervioso, la diabética, la derivada de la cronicación del dolor inflamatorio, la producida por cáncer y la post herpética. Los cambios neurales que se producen en estas situaciones de dolor persistente traen como consecuencia que los opioides analgésicos tipo morfina y derivados pierdan gran parte de su capacidad de aliviar el dolor. Lamentablemente, esto conlleva la utilización de dosis elevadas de los opioides con el riesgo de producir toxicidad.

A fin de no incurrir en este riesgo los opioides se suelen combinar con otros analgésicos no opioides y aun así solo se logra un alivio muy parcial de este dolor. El bloqueo farmacológico del NMDAR es positivo en tanto que remite la alodinia táctil y la hiperalgesia, además, en estas condiciones los opioides recuperan una parte de su capacidad analgésica. Sin embargo, de nuevo nos encontramos con profundas dificultades para poder mantener este tratamiento ya que

no solo se bloquean los NMDAR implicados en la neuropatía y el control negativo de la función analgésica opioide, sino también todos los demás que tan necesarios son a la función normal del SN. Así, es frecuente que durante su uso aparezcan somnolencia, alucinaciones e incluso coma, lo que evidentemente desaconseja su uso en humanos.

OBJETIVO:

La conexión funcional entre el receptor opioide Mu y el de NMDA se conoce desde hace tiempo y es de tipo bidireccional: la activación del opioide Mu incrementa la actividad NMDAR "positive feed-forward" la cual vía activación de CaMKII regula negativamente la analgesia de morfina "negative feed-back". Respecto al lugar en que pudiera tener lugar esta interacción, la colocalización de ambos receptores en diferentes regiones del cerebro y médula espinal está bien documentada por inmunohistoquímica. A nivel más preciso, estudios de microscopía electrónica han demostrado su presencia en las mismas neuronas principalmente en regiones postsinápticas de la sustancia gris periacueductal (PAG), aunque esta coincidencia se observa también en otras regiones. Asimismo, estudios de electrofisiología han demostrado que cuando ambos receptores coinciden en la misma neurona entonces pueden influirse mutuamente. De lo expuesto, para poder aliviar eficazmente el dolor neuropático, se justifica el interés por conocer de forma precisa los mecanismos que sustentan la interacción del receptor opioide Mu con el de NMDA. Con este propósito, exploramos la posibilidad de que ambos receptores estableciesen una interacción física directa que facilitase su regulación cruzada, y también estudiamos la influencia de la activación de uno u otro receptor sobre la estabilidad de esta posible asociación.

RESULTADOS:

Mediante anticuerpos generados frente a secuencias extracelulares se procedió a inmunoprecipitar al receptor Mu a partir de sinaptosomas del PAG (área implicada en el control de las señales nociceptivas ascendentes de origen espinal). Observamos que el receptor opioide coprecipitaba a la subunidad NR1 del NMDAR pero no a las de tipo NR2/3. En el ensayo simétrico, la inmunoprecipitación del NR1 se acompañó del receptor opioide Mu. Estos datos se confirmaron también en médula espinal, estriado y corteza, lo que indica que esta asociación se produce en varias regiones nerviosas. A fin de poder establecer si la coprecipitación de ambos receptores pudiese obedecer a una interacción directa realizamos una serie de ensayos en modelos celulares sencillos e in vitro. Mediante la "bimolecular fluorescence complementation (BiFC)" se introdujeron en células en cultivo los genes de ambos receptores, cada uno acoplado a medio fluoróforo. Una vez expresados los receptores, si logran contactar físicamente esta proximidad permite que ambas mitades del fluoróforo se ensamblen y se emita fluorescencia. En estudios paralelos, se clonaron las regiones citosólicas correspondientes a los C terminales del opioide Mu y del NR1. Mediante "Plasmon Surface Resonance" y ensayos de "pull-down" in vitro se determinó la posible interacción entre estos receptores. Los resultados fueron positivos y se pudo establecer que ambos receptores pueden asociarse físicamente por sus respectivos C terminales. La secuencia del NR1 en esta zona muestra lecturas alternativas, de las cuales sólo la que contiene el segmento C1 es operativa en la interacción con el opioide Mu. In vitro se determinó que la PKC y PKA que actúan en el segmento C1 del C terminal de la NR1 son capaces de separar ambos receptores.

La administración in vivo de una dosis de 10 nmoles/ratón de morfina produce tolerancia aguda de forma que la misma dosis administrada unas horas después sólo produce una analgesia débil. En estas circunstancias, el análisis ex vivo del PAG de estos animales reveló que la morfina había producido la separación de más del 50% de los complejos MOR-NMDAR. La inhibición in vivo de PKC, pero no de PKA o GRK2, anuló la tolerancia y rescató el efecto analgésico de morfina; la segunda dosis de morfina produjo una analgesia comparable a la de la dosis control (primera dosis). Ex vivo se observó que la inhibición de PKC en el ratón tolerante a morfina produjo la reagrupación del MOR con el NMDAR y la segunda dosis del opioide ahora no indujo separación del complejo MOR-NR1. Por tanto, mecanísticamente se observa que la

primera dosis de morfina activa PKC para separar al NR1 (NMDAR) al tiempo que promueve la potenciación de la vía NMDAR/CaMKII que actuando como "negative feed-back" promueve la tolerancia del receptor opioide Mu. Si la inhibición de la PKC es previa a la primera dosis de morfina entonces se evita la separación MOR-NMDAR y no se desarrolla tolerancia analgésica. Si se inhibe la quinasa una vez producida la tolerancia, separación MOR del NMDAR, entonces se reagrupan estos receptores y cede la activación del NMDAR por lo que el MOR recupera su función normal y así se rescata la analgesia de morfina.

Estos hallazgos nos proporcionan más luz sobre los mecanismos que subyacen en el desarrollo de tolerancia a la administración de opioides tipo morfina en el que la función NMDAR es crucial. Sin embargo, la pérdida de efecto opioide observada en el dolor neuropático lo que subyace es una activación inicial del NMDAR. Para analizar este proceso, modelamos la activación NMDAR mediante la administración icv de su agonista exógeno NMDA y pudimos constatar que ahora la capacidad analgésica de morfina estaba seriamente comprometida. En este ensayo, a diferencia de cuando el receptor opioide Mu es el activado la inhibición de PKA, pero no de PKC o GRK2, rescató la actividad de morfina. Los estudios ex vivo demostraron que el NMDA había separado el complejo MOR-NMDAR, y que además había promovido el desacoplamiento del MOR de su transducción (proteínas G) por lo que se redujo su capacidad de señalización (producción de analgesia). La inhibición in vivo de PKA reagrupó el complejo MOR-NR1 y restituyó la transducción del receptor opioide Mu. Por tanto, la activación del NMDAR activa PKA vía calcio-calmodulina y adenilato ciclasa/cAMP. La PKA actúa sobre el segmento C1 de la NR1 y separa al MOR de forma que ahora el NMDAR se libera de la inhibición que parece ejercer su unión al MOR. Este aumento de actividad NMDAR se transduce a su efector CaMKII para producir una profunda tolerancia al receptor opioide Mu. En ensayos recientes realizados en un modelo animal (ratón) de dolor neuropático, la ligadura unilateral del nervio ciático, hemos comprobado que a nivel espinal y tronco cerebral el complejo MOR-NMDAR se reduce en más del 60% y el MOR se encuentra muy desacoplado de sus proteínas G. La inhibición de PKA o el bloqueo del NMDAR revirtieron estos cambios; el complejo MOR-NMDAR se volvió a formar y también se recuperó el control de la transducción por el MOR lo que posibilitó la producción de analgesia por la morfina.

CONCLUSIÓN:

La transmisión de la información nociceptiva no depende de la actividad glutamatérgica NMDAR ya que su bloqueo no la altera substancialmente, sin embargo, la activación sostenida de este receptor acarrea cambios neurales que se manifiestan en alodinia táctil, hiperalgesia y en un descenso muy significativo de la potencia analgésica de los opioides. Es en este punto que nuestra investigación ha identificado el mecanismo responsable de la pérdida de eficacia de los opioides analgésicos

en los síndromes de dolor neuropático. Este conocimiento de nuevos aspectos moleculares nos permitirá evaluar la potencialidad de nuevos tratamientos dirigidos a aliviar este problema. También se ofrecen nuevas posibilidades al diseño de fármacos que actuando sobre el complejo MOR-NMDAR fomenten el descenso de actividad NMDAR, pero solo en aquellos asociados al MOR en las vías de transmisión nociceptiva (selectividad). De esta forma no solo se reducirá la alodinia e hiperalgesia sino que se restaurará substancialmente la capacidad de los opioides de producir analgesia.

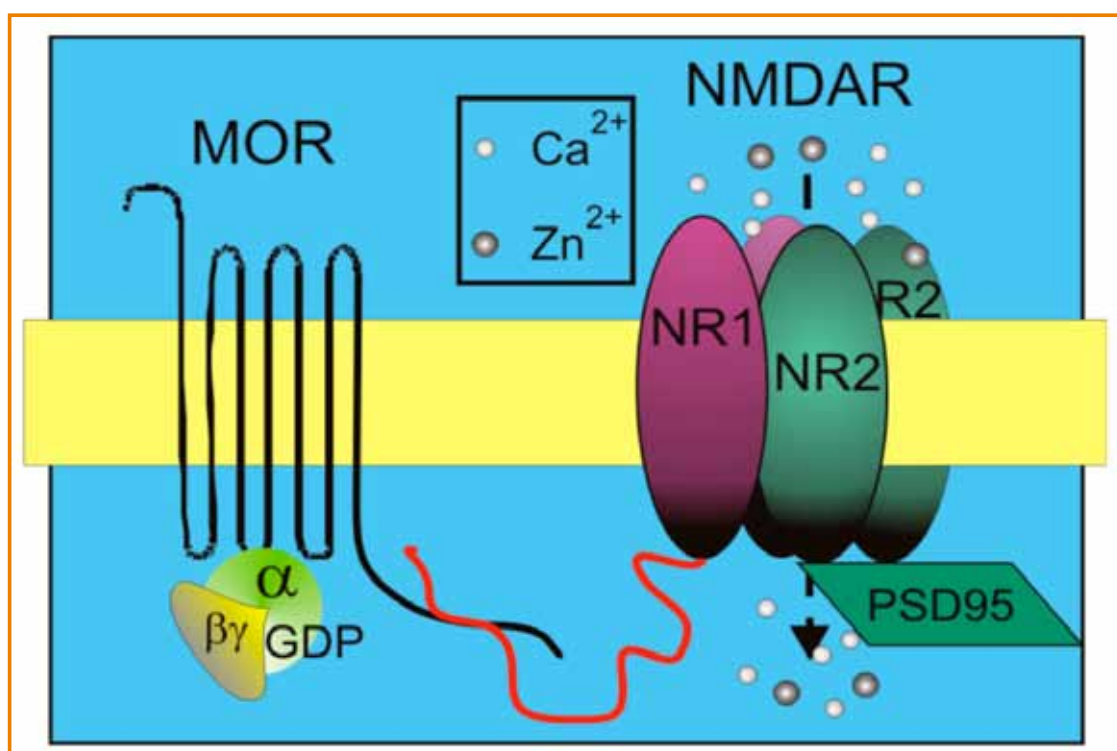


Figura 1. Asociación entre regiones citosólicas C terminales del receptor opioide Mu y de la subunidad NR1 del receptor glutamatérgico NMDA. La NR1 ha de contener el segmento C1 en su C terminal para que se produzca esta interacción física. El receptor opioide regula proteínas G (metabotrópico), mientras que el de NMDAR es un canal de calcio por el que también permea el zinc que se libera a nivel presináptico junto con el glutamato (inotrópico).

Bibliografía

1. Rodríguez-Muñoz, M., Sánchez-Blázquez, P., Vicente-Sánchez, A., Berrocoso, E., Garzón J (2012) The Mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. *Neuropsychopharmacology* 37, 338-349.

* Commentary 37; 315-316.

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

PREMIO DOLOR E INFLAMACIÓN

Papel de Hemo oxigenasa-1 en la fase efectora de la artritis reumatoide

R. Brines¹, N. Maicas¹, M^l Ferrándiz¹, A. Loboda², J. Dulak², M.J. Alcaraz¹.

RESUMEN

En la artritis reumatoide (AR) se desarrolla un proceso autoinmune, con alto componente inflamatorio que puede afectar a diferentes articulaciones. En diversos estudios se ha puesto de manifiesto las propiedades citoprotectoras de la enzima hemo oxigenasa-1 (HO-1). El objetivo del presente trabajo ha sido determinar si esta enzima puede ejercer un efecto protector en la fase efectora de la AR.

Para ello, utilizamos un modelo animal que reproduce dicha fase de la AR, en la que participa principalmente un componente inflamatorio (Kouskoff y cols., 1996). Este modelo de transferencia de suero K/BxN se llevó a cabo en ratones knock-out (HO-1^{-/-}) (KO), en heterocigotos (HO-1^{+/-}) (HT) y en un grupo control wild type (WT).

Al evaluar la gravedad del proceso artrítico en los diferentes grupos, observamos en el estudio macroscópico y en el histológico que los animales deficientes en HO-1 mostraban una severidad superior a la del grupo control WT e inferior a la del grupo HT. Del mismo modo, observamos un incremento de los mediadores inflamatorios presentes en suero y en el homogeneizado de los tobillos en los grupos KO y HT en relación al WT. Sin embargo, los niveles de las citocinas anti-inflamatorias como IL-10 e IFN- γ , así como de osteocalcina estaban disminuidos en los ratones HT y KO respecto a los WT.

Estos datos sugieren que la enzima HO-1 juega un papel protector en la fase efectora de la artritis y podría ser una diana terapéutica para el tratamiento y prevención de los procesos inflamatorios asociados a enfermedades autoinmunes.

INTRODUCCION

Aunque se conoce bastante acerca de la epidemiología e inmunogenética de la artritis reumatoide (AR), todavía no se sabe con seguridad, cuales son los factores que desencadenan la respuesta autoinmunitaria característica de la enfermedad.

Uno de los procesos más representativos de la AR es la inflamación crónica del tejido sinovial acompañada por hiperplasia de la membrana sinovial, aumento del líquido sinovial, mayor vascularización de la articulación e infiltración de células inflamatorias. La gravedad y progresión de la sinovitis depende de la acumulación y activación local de estas células inflamatorias que liberan gran cantidad de mediadores responsables de la degradación del cartílago y hueso subcondral (Feldmann, 1999).

Hemo oxigenasa (HO) es la enzima que cataliza la degradación oxidativa del grupo hemo procedente del metabolismo de las hemoproteínas, generando biliverdina, hierro y monóxido de carbono (CO) (Tenhunen y cols., 1968). La inducción de HO-1 ha sido considerada tradicionalmente como una respuesta adaptativa de las células frente a procesos de estrés oxidativo, por lo que se le ha atribuido un papel protector frente a estas situaciones, que dependerían, no sólo de la reducción de los niveles del grupo hemo libre, que posee propiedades pro-oxidantes, sino también de los efectos citoprotectores ejercidos por los productos derivados de la degradación del grupo hemo (Zuckerbraun y cols., 2003).

Los resultados obtenidos hasta el momento proponen que esta enzima podría estar implicada en el control de las enfermedades inflamatorias (revisado Alcaraz y col., 2003). El presente trabajo se ha centrado en la determinación del posible papel de esta enzima en el proceso inflamatorio asociado a la fase aguda de la artritis.

1. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia e IDM. universidad de valencia.

2. Department of Medical Biotechnology. Faculty of Biotechnology, Jagiellonian University in Krakow, Poland

MATERIAL Y MÉTODOS

Inducción de la artritis

Para desarrollar este estudio empleamos un modelo animal de AR por transferencia de suero de ratones K/BxN. Dicho modelo se caracteriza por desarrollar una artritis localizada principalmente en los tobillos y resulta de gran utilidad para estudiar los factores implicados en la fase aguda del proceso artrítico (Maicas y cols., 2011).

Trabajamos con 3 grupos de ratones C57/Black-6: ratones KO para HO-1, ratones HT para esta enzima y un grupo WT (Dr. J. Dulak, Jagiellonian University, Krakow, Polonia) de entre 16 y 24 semanas de edad. Se indujo el proceso artrítico a los ratones mediante la administración de suero procedente de ratones K/BxN. Los días 0 y 2 se llevaron a cabo las inmunizaciones con 150 μ L de suero K/BxN por vía intraperitoneal. Los animales desarrollaron un proceso artrítico que afectó principalmente a los tobillos. Se siguió cada día la evolución macroscópica de la artritis y su valoración se realizó puntuando de 0-2 cada pata.

Los días 4, 7 y 10 se extrajo una muestra de sangre y el día 10 se sacrificaron todos los ratones. Los tobillos izquierdos se aislaron para realizar el estudio histológico y los tobillos derechos se homogeneizaron para llevar a cabo el análisis de mediadores inflamatorios.

Análisis histológico

Las muestras se descalcificaron con EDTA al 10% o ácido fórmico al 5%. Una vez deshidratados e incluidos en parafina, los tobillos se cortaron y se tiñeron con hematoxilina/eosina, o con safranina O/fast green para la visualización del proteoglicano del cartílago.

La infiltración celular se evaluó en una escala de 0-3, de acuerdo con la cantidad de células inflamatorias en la cavidad sinovial (exudado) y en el tejido sinovial (infiltrado). También se cuantificó la muerte de los condrocitos, y la erosión del cartílago. La pérdida de proteoglicano se evaluó en las secciones teñidas con safranina O/fast green.

Análisis de mediadores inflamatorios en suero y en homogeneizado de tobillo

En el suero obtenido de los ratones, se determinaron los niveles de osteocalcina (OC), metaloproteinas-3 (MMP-3), interferón- γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α),

mediante técnicas de ELISA

Los tobillos derechos se homogeneizaron en nitrógeno líquido y tampón con inhibidores de proteasas (pH = 7,4). Posteriormente, se recogió el sobrenadante que se utilizó para la determinación de mediadores inflamatorios mediante técnicas de ELISA: Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10) y MMP-3 o de radioinmunoensayo para la detección de los niveles de prostaglandina E2 (PGE₂).

RESULTADOS

Evolución macroscópica de la artritis

Tras inducir el proceso artrítico a los ratones mediante el modelo K/BxN, se evaluó la severidad de la artritis en función del edema y la deformidad de las articulaciones. En la Figura 1 se representa la evolución de la puntuación macroscópica en cada grupo. Los ratones HT desarrollaron una artritis más severa que los KO. Al evaluar la gravedad de la artritis en las patas delanteras y traseras por separado, se observó que en las patas traseras el empeoramiento era mucho mayor tanto en los ratones HT como KO, comparado con el control WT.

Estudio histológico

El análisis histológico de los tobillos indica que el proceso artrítico afecta de forma severa al infiltrado y exudado sinovial, así como a la depleción de proteoglicano (Figura 2). Coincidiendo con los resultados obtenidos en el análisis macroscópico, los ratones HT mostraron valores significativamente más elevados en todos los parámetros.

Niveles de mediadores

En el suero extraído de los ratones observamos que tanto los niveles de TNF- α analizados a día 10 como los de MMP-3 a día 7 eran claramente superiores en los ratones KO respecto al control WT artrítico (Figura 3). Por otro lado, se obtuvieron valores de IFN- γ a día 10 y de osteocalcina a días 4 y 7 más bajos en el grupo KO en comparación al grupo WT.

En la determinación de mediadores inflamatorios en el homogeneizado del tobillo se observó que los niveles de IL-6 y MMP-3 eran más elevados en los ratones artríticos HT y KO, en relación al grupo control WT (Figura 4). Los niveles de PGE₂ estaban incrementados únicamente en el grupo HT. Por otro lado, IL-10 estaba disminuida significativamente en los ratones HT.

CONCLUSIÓN

Estos datos demuestran que la enzima HO-1 desempeña un papel antiinflamatorio y protege contra el daño tisular asociado a la artritis. Por tanto, entender el mecanismo por el cual la

activación HO-1 confiere protección frente a los procesos inflamatorios puede ser de utilidad para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas capaces de controlar la inflamación asociada a desórdenes autoinmunes.

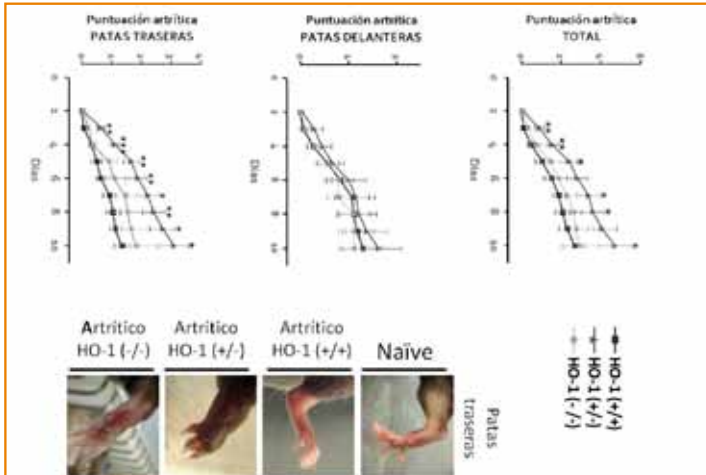


Figura 1. Puntuación macroscópica. Valores representados como media \pm S.E.M, n=10. *P<0,05, **P<0,01 en comparación con los animales artríticos del grupo control. ANOVA (dos vías) seguido del test de Bonferroni.

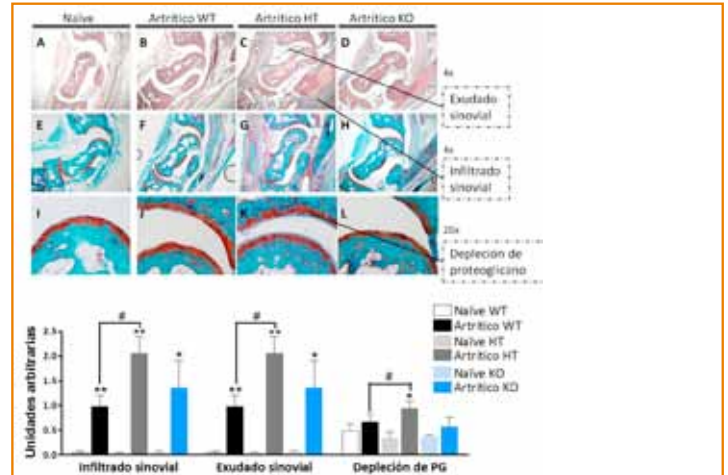


Figura 2. Secciones tisulares de tobillo teñidas con hematoxilina-eosina (A-D) y safranina O-fast green (E-L). A, E, I, animal sano. B, F, J, animal artrítico del grupo control WT. C, G, K, animal artrítico HT. D, H, L, animal artrítico KO.

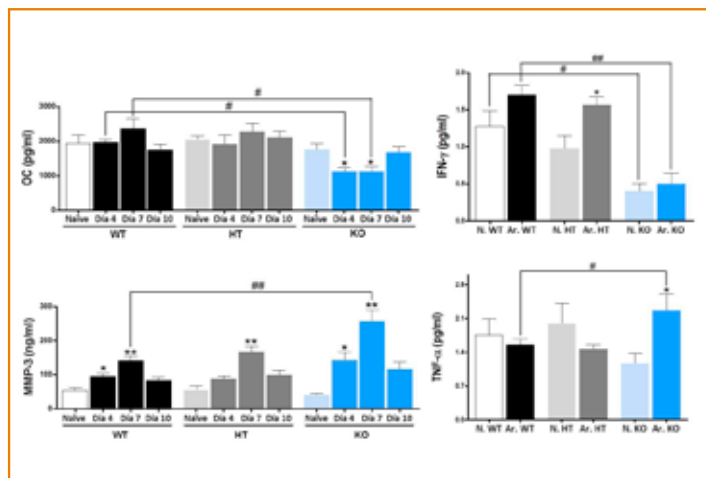


Figura 3. Niveles de mediadores inflamatorios en suero de ratón. Valores representados como media \pm S.E.M, n=4 en grupos naïve y n=10 para animales artríticos. *P<0,05, **P<0,01 con respecto a los animales no artríticos (grupo naïve). Análisis del test de la "t" de Student. # P<0,05, ## P<0,01 con respecto a los animales artríticos del grupo control WT. ANOVA de una vía seguida del test de Dunnett.

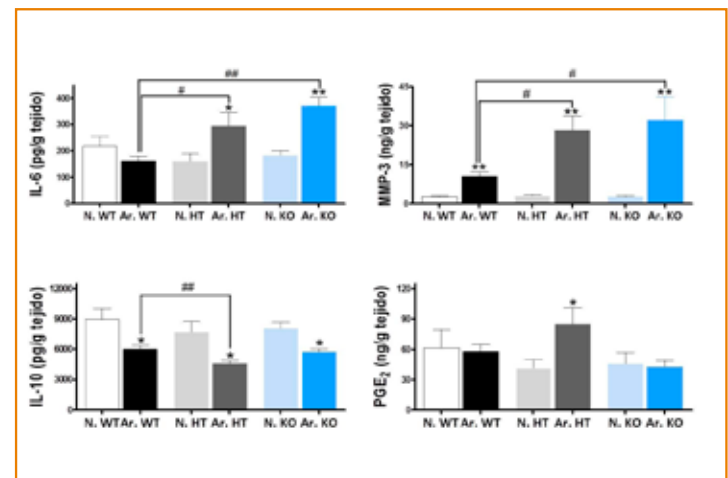


Figura 4. Niveles de marcadores inflamatorios en homogeneizado de tobillo de ratón. Valores representados como media \pm S.E.M, n=4 en grupos naïve y n=10 para animales artríticos. *P<0,05, **P<0,01 con respecto a los animales no artríticos (grupo naïve). Análisis del test de la "t" de Student. # P<0,05, ## P<0,01 con respecto a los animales artríticos del grupo control WT. ANOVA de una vía seguida del test de Dunnett.

Bibliografía

- Alcaraz MJ, Fernández P, Guillén MI. Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase-1 pathway. *Curr Pharm Des* (2003) 9: 2541-2521.
- Devesa I, Ferrandiz ML, Terencio MC, Joosten LA, van den Berg WB, Alcaraz MJ. Influence of heme oxygenase 1 modulation on the progression of murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* (2005) 52:3230-3238.
- Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, Degott C, Benoist C, Mathis D. Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity. (1996) *Cell* 87: 811-822.
- Feldmann M, Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* (1999) 38 Suppl 2: 3-7.
- Maicas N, Ferrándiz ML, Brines R, Ibáñez L, Cuadrado A, Koenders MI, van den Berg WB, Alcaraz MJ. Deficiency of Nrf2 accelerates the effector phase of arthritis and aggravates joint disease. *Antioxid Redox Signal*. (2011) 15:889-901.
- Stocker R. Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress. *Free Radic Res Commun* (1990) 9: 101-112.
- Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1968) 61: 748-755.
- Zuckerbraun BS, Billiar TR, Otterbein SL, Kim PK, Liu F, Choi AM, Bach FH, Otterbein LE. Carbon monoxide protects against liver failure through nitric oxide-induced heme oxygenase 1. *J Exp Med* (2003) 198: 1707-1716.

Antihypertensive effects of the PPAR- β agonist GW0742 in Doca-Salt hypertensive rats.

Zarzuelo MJ, Jiménez R, Sánchez M, Quintela AM, Galindo P, Gómez-Guzmán M, and Duarte J.

INTRODUCTION

Peroxisome proliferator-activated receptors are ligand-activated transcription factors that belong to the nuclear hormone receptor superfamily, which heterodimerize with the retinoid X receptor to regulate the transcription of diverse genes. There are three isoforms (PPAR α , PPAR β/δ and PPAR γ) about which is known their effects on lipid and glucose metabolism. PPAR α is activated by fibrates to the treatment of dyslipidemia. PPAR γ is activated by thiazolidinediones, useful in the treatment of type-2 diabetes mellitus. With respect to the cardiovascular effects of PPARs, PPAR α and PPAR γ show a favourable cardiovascular profile due to their antiatherosclerotic, anti-inflammatory and vasodilator effects, and their abilities to inhibit endothelial and vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation, to reduce cardiac hypertrophy, to inhibit platelet aggregation and to decrease blood pressure, furthermore they antagonize angiotensin II actions including the activation of NADPH oxidase and the generation of reactive oxygen species, as well as the increase in proinflammatory mediators and adhesion molecules in blood vessels. Despite PPAR β is the most ubiquitously expressed of PPAR receptor, is less known, it has been demonstrated that its activation improves cardiac hypertrophy in vitro, protects human umbilical vein endothelial cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis, inhibits VSMC proliferation and migration and has endothelium-dependent vasodilator effects via the PI3K-Akt pathway but, paradoxically, it induces endothelial cell proliferation and angiogenesis. Recently it has been observed that its agonist, GW0742, reduced blood pressure, improved endothelial dysfunction and reduced vascular proinflammatory and proatherogenic status in spontaneously hypertensive (SHR) by interference to angiotensin II signalling pathway.

AIMS

These effects are related to interference to angiotensin II signaling pathway. The chronic effects of GW0742 in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertensive rats, a model

with a markedly depressed plasma renin activity, were analysed.

METHODS

The rats were divided into 4 groups: control, control-treated (GW0742, 5 mg kg⁻¹ day⁻¹), DOCA-control, and DOCA-treated. Rats were daily administered by gavage for 5 weeks. Blood systolic pressure, cardiac and renal weight indices and plasma and urinary measurement were determined. Moreover we measure NADPH oxidase activity and gene expression and vascular reactivity.

RESULTS

Rats receiving DOCA-salt showed a progressive increase in systolic blood pressure (SBP) as compared to animals of the control group (Figure 1).

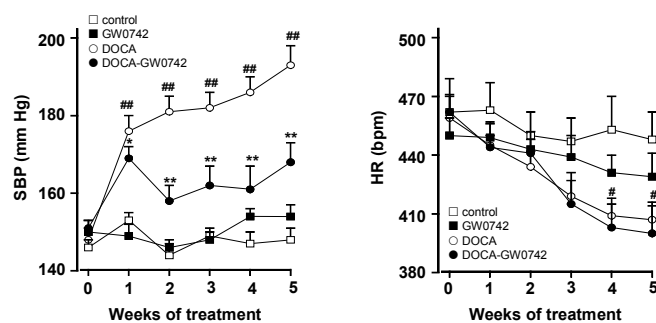


Figure 1.

The left ventricular weight index and the kidney weight index (Figure 2), endothelin-1 (ET-1) (Figure 3) and malondialdehyde (MDA) plasma levels and 24 h urinary iso-PGF2 α excretion (Figure 4) were significantly higher in DOCA-salt rats than in sham control rats.

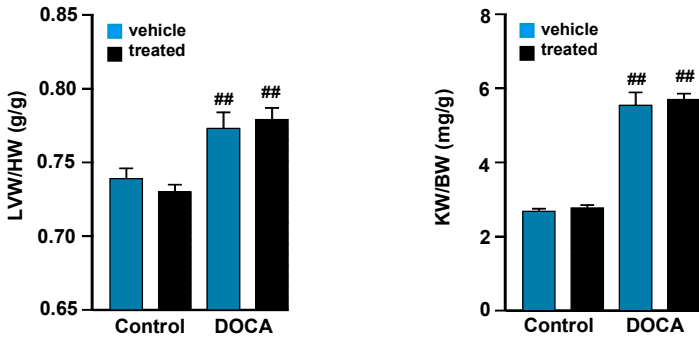


Figure 2.

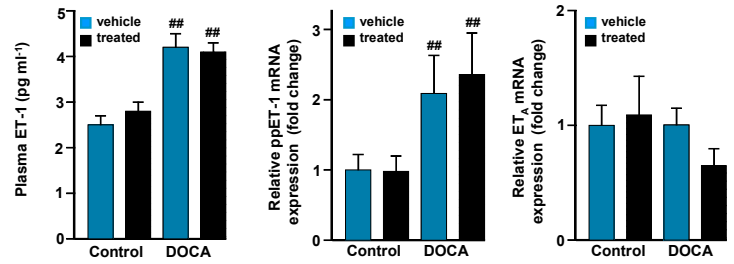


Figure 3.

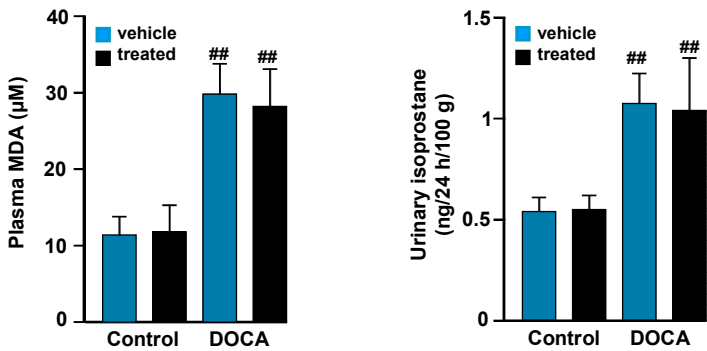


Figure 4.

Moreover, endothelium-dependent relaxation to acetylcholine was impaired in aorta from DOCA group, and NADPH oxidase activity, and its subunits p47^{phox} and NOX-4 gene expression were also increased (Figure 5).

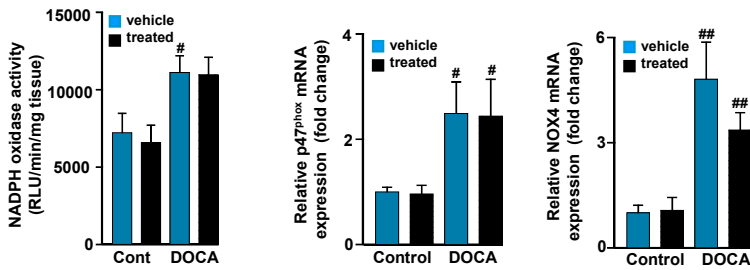


Figure 5.

GW0742 induced a significant reduction (-13 %) in SBP in DOCA rats but not in control rats. No significant changes were observed in renal and cardiac hypertrophy, systemic oxidative stress and endothelial dysfunction. Interestingly, GW0742 induced an endothelium- and PPAR β -independent vasodilatory effect in small mesenteric arteries, in a concentration-dependent manner (0.1-30 μ M).

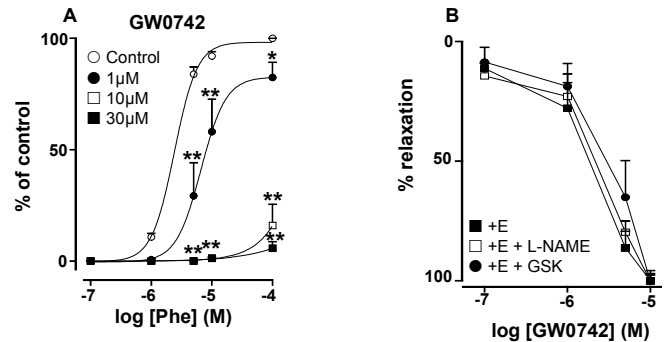


Figure 6.

CONCLUSION

GW0742 reduces the elevated blood pressure, without affecting the cardiac hypertrophy and functional vascular changes in DOCA rats, maybe for a vasodilatory effect in resistance arteries. These results confirm the selectivity of PPAR β in vascular alterations mediated by angiotensin II, being without effect in that mediated by ET-1.

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

6th European Congress of Pharmacology

EPHAR 2012

JULY, 17-20 / GRANADA / SPAIN

www.ephar2012.org

www.ephar.org
EPHAR

VIAJES IBERIA
CONGRESOS

Technical Secretariat:

Viajes Iberia Congresos

Tel + 34 93 5101005 - Fax + 34 93 5101009

e-mail: ephar2012@viajesiberia.com