Actualidad en Farmacología y Terapéutica

AFT **VOL.1 Nº3**

DICIEMBRE 2003

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Historia de la farmacología española
El profesor Vicente Belloch Montesinos

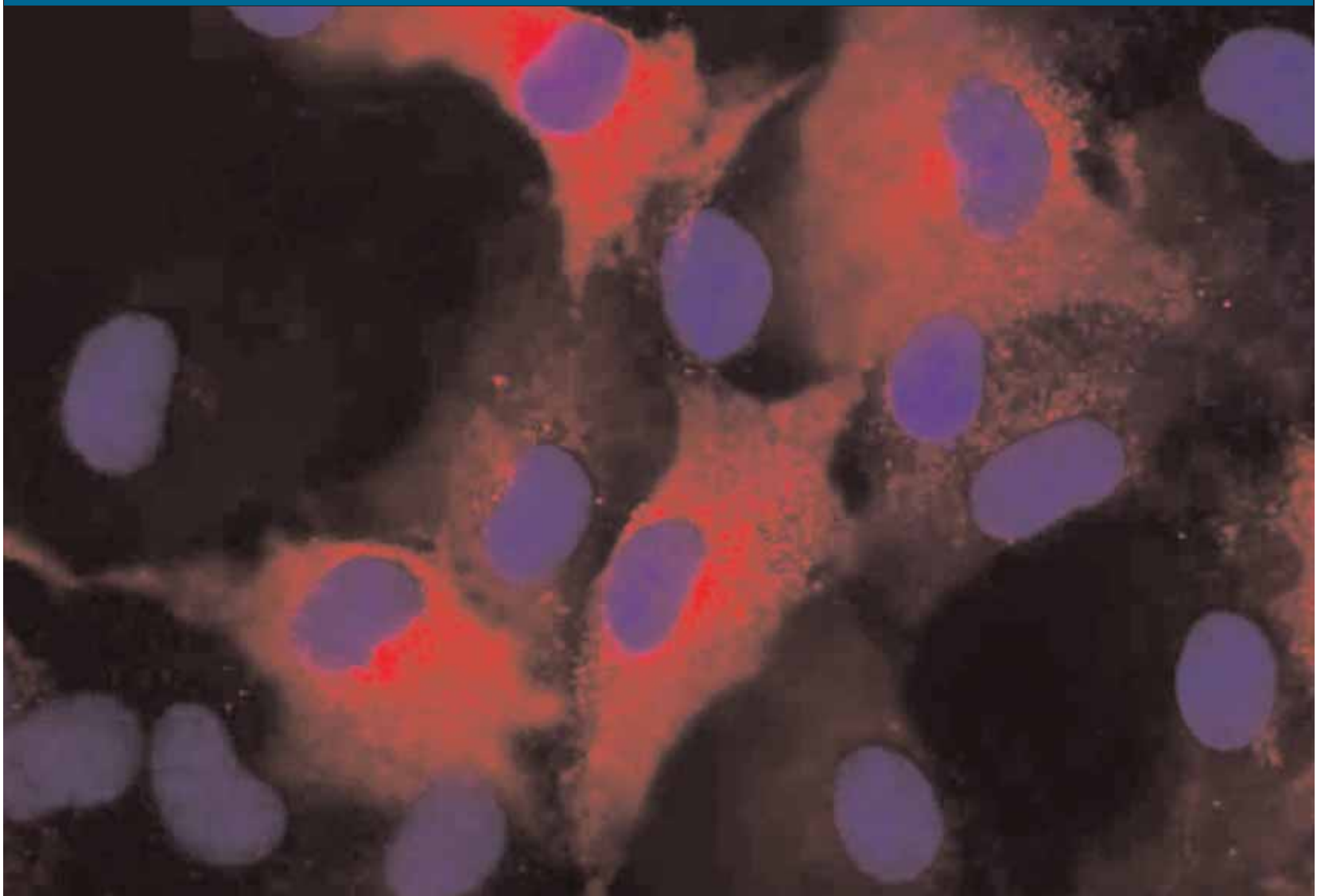
Ensayos Clínicos Comentados
Eficacia de la galantamina en la demencia vascular

Casos farmacoterápicos

Nuevos medicamentos
Nuevos medicamentos en España

Fronteras en Terapéutica

Glitazonas, ¿una cura para la *diabetes mellitus tipo 2*?



Actualidad en

Farmacología y Terapéutica

La Fundación Española de Farmacología y la Fundación Teófilo Hernando les desean unas

felices fiestas

y un

próspero año 2004

Feliz Navidad

Fundación Española de Farmacología

Fth Fundación Teófilo Hernando

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN
Presidente
Antonio García García (Madrid)
Secretario
Luis Gandía Juan (Madrid)
Vocales
José Aznar López (Barcelona)
Rosario Calvo Dúo (Bilbao)
Alfonso Carvajal García-Pando (Valladolid)
Julio Cortijo Gimeno (Valencia)
Santiago Cuéllar Rodríguez (Madrid)
José Pedro de la Cruz Cortés (Málaga)
Jesús Frías Iniesta (Madrid)
Amadeu Gavaldà Monedero (Barcelona)
Jesús Honorato Pérez (Pamplona)
Francesc Jané Carrencá (Barcelona)
Francisco Orallo Cambeiro (Santiago de Compostela)

PRODUCCIÓN
Arturo García de Diego

DISEÑO, MAQUETACIÓN Y EDICIÓN
Arturo García de Diego
Francisco García Martínez
Instituto Teófilo Hernando

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN
Patricia Gómez Torres
Cecilia López García
Instituto Teófilo Hernando

SUSCRIPCIONES
Teléfono: 91 497 31 21
Fax: 91 497 53 80
Correo e.: patricia.gomez@uam.es

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento y, preferentemente, a los médicos de atención primaria.
AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas.
La suscripción a la revista **AFT** es de 25 euros/año.
Frecuencia: trimestral
Tirada: 5.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
c/ Aragón 312, 4º 5ª
Barcelona 08009
Telf./Fax: 93 487 41 15
e-mail: socesfar@socesfar.com
http://www.socesfar.com
Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
Depto. de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina, UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4.
Madrid 28029
Telf./Fax: 91 497 31 20/21
e-mail: ith@uam.es
http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: **www.uam.es/ith**
www.socesfar.com

SEF

Junta Directiva de la SEF
Presidente:
Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón
Vicepresidente:
Francisco Zaragozá García
Secretario:
Amadeu Gavaldà Monedero
Tesorero:
Antoni Farré Gomis
Vocales:
Carlos Félix Sánchez Ferrer
María Isabel Loza García
Antonio Quintana Loyola
Juan José Ballesta Paya

Fundaciones

FTH
(Fundación Teófilo Hernando)
Consejo de Patronato
Presidente:
Pedro Sánchez García
Secretario:
Antonio García García
Vocales:
José María Arnaiz Poza
Manuela García López
Luis Gandía Juan
Luis Hernando Avendaño
María Hernando Avendaño
Paloma Hernando

FEF
(Fundación Española de Farmacología)
Consejo de Patronato
Presidente:
Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón
Vicepresidente:
Francisco Zaragozá García
Secretario:
Amadeu Gavaldà Monedero
Tesorero:
Antoni Farré Gomis
Vocales:
Esteban Morcillo Sánchez
José Aznar López
Pedro Sánchez García

Comités médicos

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS
Francisco Abad Santos (Madrid), Almudena Albillos Martínez (Madrid), Eva Alés González de la Higuera (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Feria Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmau (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), María de los Ángeles Gálvez Múgica (Madrid), Manuela García López (Madrid), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín, 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 Salaíces Sánchez (Madrid), Felipe Sánchez de la Cuesta (Málaga), Carlos F. Sánchez Ferrer (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Pedro Sánchez García (Madrid), Luis Sanromán (Salamanca), José Serrano Molina (Sevilla), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ángel Mª Villar del Fresno (Madrid), Mercedes Villarroya Sánchez (Madrid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Francisco Zaragozá García (Madrid), 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 Ruíz Torres (Madrid). **Hepatología**: Raul Andrade. **Medicina Interna**: José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona); Vicente Campillo Rodríguez (Murcia). **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibioterapia**: Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología**: Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología**: Julio Ancochea Bermúdez (Madrid). **Neurología**: Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona). **Obstetricia y Ginecología**: Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología**: Juan Bellot (Alicante). **Oncología**: Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología**: Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría**: Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría**: Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología**: José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología**: Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

139

149

VOL. 1 Nº3

ÍNDICE

139 Editorial del Presidente de la SEF
XXV Congreso de la SEF.

141 Editorial del Director
Por qué hemos llegado a un techo en los Ensayos Clínicos en España. ¿Limitan los CEIC la investigación en España?

143 Editorial invitado
Aspectos farmacoterápicos del asma. El profesor Esteban Morcillo analiza la grave problemática del asma y la perspectiva de nuevos tratamientos.

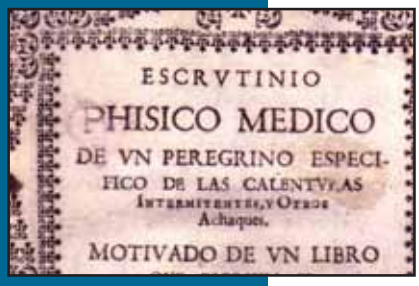
146 Historia de la farmacología española
Somos lo que la historia ha hecho de nosotros. Por eso recordamos en esta nueva sección a los farmacólogos que nos precedieron, en este caso al profesor Vicente Belloch Montesinos.

149 Farmacoterapia
Un análisis meticuloso sobre el lugar que ocupan las glitazonas en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

156 Ensayos clínicos comentados
Asociación de diclofenaco y omeprazol. 156
Eficacia de la galantamina en demencia vascular. 157

159 Casos farmacoterápicos
Presentamos un caso de disnea y otro sobre altralgias y una curiosa intoxicación digitálica intencionada.

DICIEMBRE 2003



180

193

199

163 *El Fármaco y la palabra*
Los lectores nos dan su opinión sobre el correcto uso del lenguaje científico.

166 *Nuevos medicamentos*
Aparecen aqui, sucintamente descritos, los medicamentos aprobados en España recientemente.

171 *Farmacovigilancia*
Recogemos aquí tres notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de la AEM.

175 *I+D+i de fármacos*
Del gen a la diana terapéutica; la farmacogenómica en la búsqueda de nuevos fármacos.

180 *Cultura y fármacos*
El profesor Luis Hernando, su hija y su nieta narran en este interesante artículo la historia de la quina, que dedican a don Teófilo Hernando, padre, abuelo y bisabuelo de los autores.

184 *Fronteras en terapéutica*
En esta sección recogemos noticias recientes sobre nuevas ideas farmacoterápicas, que están en desarrollo más o menos avanzado y que, en años venideros, es plausible que beneficien a los enfermos.

189 *La SEF informa*
Listado de socios corporativos. 190
Congresos. 190
Convocatoria de becas y premios. 192
12th ISCCB. 193
Crónica del XXV Congreso Nacional de la SEF. 196
Renovación de la Junta Directiva de la SEF. 199
Premio Farmacología de la SEF 2003. 199
Premio Joven Investigador de la SEF. 200
Comunicaciónes Orales Premiadas. 203

206 *Normas para los autores de colaboraciones*

8ª BECA

FUNDACIÓN JUAN ESPLUGUES

BECA DE FORMACIÓN FARMACOLÓGICA

! La beca está dotada con 1.500 euros mensuales, más 600 euros como bolsa de viaje al inicio de la beca.

! Las mensualidades serán abonadas por la Fundación mediante transferencia a la entidad bancaria que designe el becario en el lugar de destino.

! El periodo para el que se concede la beca será para unas estancia entre tres y seis meses, prorrogable por el Patronato de la Fundación hasta un periodo máximo de un año.

! El objetivo de la beca es permitir a postgraduados menores de 35 años, con una experiencia de al menos un año en Farmacología Experimental o Clínica, perfeccionar sus conocimientos en un centro internacional de prestigio.

Documentación exigida

! Instancia dirigida al Presidente de la Fundación

! Fotocopia del NIF o pasaporte

! Informe de los responsables de los Centros de Investigación en donde se ha trabajado

! Compromiso escrito de la incorporación plena

! Currículum vitae en el que se incluya

- Copia del expediente académico
- Relación de estudios efectuados
- Trabajos científicos publicados o comunicaciones, acompañando separatas y documentos acreditativos
- Otros méritos
- Carta de aceptación del Director del Centro donde se pretende permanecer
- Situación actual

El plazo de presentación de las solicitudes finaliza el 31 de Mayo de 2004.

El fallo del Patronato de la Fundación se emitirá antes del 1 de Julio de 2004 y la incorporación del becario al Instituto de Investigación deberá realizarse antes de finalizar el año 2004.

Las decisiones del Patronato en la concesión de la beca y en sus resoluciones son inapelables. Se entiende que por el hecho de concurrir a la convocatoria se aceptan las normas y decisiones de estas bases.

Al finalizar cada trimestre, el becario se compromete a enviar un informe sobre el desarrollo de su actividad, refrendado por el responsable del Centro donde se lleva a cabo el proyecto, asi como un informe final en donde se especifique los logros alcanzados durante el periodo de la beca.

Cualquier publicación a que diera lugar esta beca, deberá dejar constancia del patrocinio de la Fundación.

Esta beca es incompatible con cualquier otra beca

Valencia, enero de 2004

INFORMACIÓN Y CORRESPONDENCIA:
FUNDACIÓN ***JUAN ESPLUGUES***. Facultad de Medicina y Odontología.
Avenida Blasco Ibáñez, 15. Teléfono 96 386 46 25. Fax 96 386 46 25. 46010 Valencia.
E-mail: Juan.Esplugues@uv.es
http://www.uv.es/=jesplugu

XXV Congreso de la SEF

Quisiera comenzar esta editorial haciendo referencia al XXV Congreso de nuestra Sociedad celebrado recientemente en la ciudad de Cádiz. En primer lugar quiero agradecer en nombre de la Junta Directiva y de todos los asociados las atenciones que hemos recibido del Comité científico y muy particularmente de su Presidente el Profesor Gibert Rahola, que se multiplicó en esfuerzos para hacernos muy agradable nuestra estancia, culminándola con un espectáculo inolvidable de "Como bailan los caballos andaluces".

Felipe Sánchez de la Cuesta y Alarcón es Catedrático y Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Málaga. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico Universitario de Málaga. Presidente del Comité de Evaluación de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Presidente de la Sociedad Española de Farmacología.

Desde el punto de visita científico el Congreso cubrió con creces las expectativas, se desarrolló en dos Simposiums de cuatro Mesas Redondas con especial atención a la Neuropsicofarmacología ; dos conferencias magistrales, una Mesa Redonda sobre Innovación Terapéutica, donde se analizaron a través de 12 ponencias los últimos fármacos recientemente aprobados por las Agencias Europea y Española del Medicamento durante el último año 2002-2003. Además un Simposium sobre Docencia práctica en Farmacología y un Taller de trabajo para Becarios de investigación. El número de comunicaciones orales y de pósters estuvo cercano a las 200 lo que nos da una clara idea del alto índice de participación activa.

En este Congreso junto a los clásicos premios de Farmacología y de Joven Investigador, se entregaron dos premios a las mejores comunicaciones orales y es intención de esta Junta Directiva ampliar los premios a las presentaciones en pósters en el próximo Congreso de Salamanca 2004.

Las actividades de los grupos de trabajo son excelentes. Con respecto al desarrollo de nuestra revista, nos encontramos realmente muy satisfechos y como podrán apreciar en este tercer numero, cada vez los contenidos son mayores.

Estamos estudiando la posibilidad de pasar de 5.000 a 9.000 el número de ejemplares con objeto de llegar al mayor número de médicos de atención primaria, habida cuenta de la gran acogida que ha tenido en esos especialistas y el enorme interés que han demostrado en tener una relación fluida con los farmacólogos. Sin duda alguna contribuirá a un mejor Uso Racional del Medicamento

El grupo de trabajo de formación que dirige el Dr. Aznar ha organizado en Barcelona entre los días 20 y 31 de Octubre con una duración de 30 horas, el "Primer Curso de Preparación para Monitores de Ensayos Clínicos" marcándose el objetivo de capacitar a los asistentes de una formación, que les permita posteriormente la posibilidad de desarrollar con acierto la monitorización de ensayos clínicos. A pesar del corto espacio de tiempo para proceder a la inscripción, el cupo establecido de asistentes se cubrió plenamente. Tras una valoración interna y secreta por parte de los participantes obtuvo la calificación de Excelente. Con respecto al "Curso de Buenas Prácticas de Laboratorio en Farmacología" a realizar en Madrid entre los días 17-20 y 24-27 de noviembre, nos hemos visto en la obligación de aplazarlo para no interferir con otros cursos de especialización farmacológica previamente anunciados. Oportunamente se anunciará la fecha definitiva a través de la página web de la Sociedad y de nuestra revista. Es propósito de la Junta Directiva acompasar su calendario de cursos con el resto de los anunciados en nuestro país, por lo tanto rogamos nos comuniquen las realizaciones previstas.

Por último en la Asamblea de Cádiz se procedió a la renovación estatutaria de los miembros de la Junta Directiva. Entre los salientes figura el Prof. Boada que cesa en su cargo de Vicepresidente a petición propia por motivos personales; el Tesorero Dr. Lluis Gómez que tan magnífica labor ha realizado en estos últimos cuatro años y para el que tenemos reservadas misiones similares en el Patronato de la Fundación y los Vocales Profesores Julio Cortijo, José Pedro de la Cruz y Teresa Terán. A todos ellos mi agradecimiento más sincero por la entrega y dedicación durante estos últimos años a los objetivos marcados.

Se incorporan como Vicepresidente el Prof. F. Zaragozá, como Tesorero el Dr. Antoni Farré y como Vocales los Profesores Antonio Quintana, Juan José Ballesta y Maria Isabel Loza. A todos ellos mi bienvenida mas cordial y el agradecimiento por haber aceptado participar en estas tareas y asumir el compromiso de impulsar al máximo la Sociedad Española de Farmacología.

Con el deseo de unas felices Navidades y lo mejor para el Año 2004 os saluda muy afectuosamente

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón
Presidente de la SEF

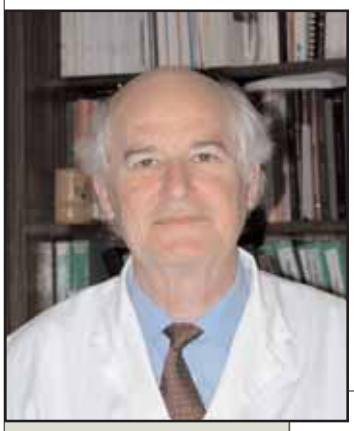
Suscríbase a la Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica

por 25 € al año

y la recibirá cómodamente donde usted nos indique
(suscripción gratuita a los miembros de la SEF)

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

SUSCRIPCIÓN A LA REVISTA AFT		
Apellidos	Nombre	
Domicilio		C.P.
Localidad	Provincia	
Especialidad		N.I.F.
Teléfono/Fax	Correo-e	
Forma de Pago		
☐ Por Talón Nominativo a nombre de Revista AFT		
☐ Por domiciliación bancaria, para lo cual les facilito los siguientes datos:		
Titular C/C		
Banco/Caja		
Domicilio Ag.		
Provincia	Localidad	C.P.
Código cuenta cliente (CCC):		
Entidad |___|___|___|__|	Oficina |___|___|___|__|	
D.C. |___|___|	Nº Cuenta |___|___|___|___|___|___|___|___|___|___|	
Fecha:	Firma del titular de la cuenta	



Antonio García García
es Catedrático y Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando.

Por qué hemos llegado a un techo en los Ensayos Clínicos en España

Mi maestro, Luis Felipe Pallardo, con quien pasé tres años de internado en la madrileña Cruz Roja, a finales de los 60, comentaba en sus polémicas y divertidas sesiones clínicas que "cada paciente es un experimento". Allí veíamos sobre todo a diabéticos, pues la Cruz Roja era entonces un obligado centro de referencia para esta enfermedad. Cada pauta terapéutica, la evolución de cada paciente, sus complicaciones cardiovasculares, son singulares, remachaba el profesor Pallardo.

Tenía razón. Y por eso, porque cada paciente es distinto, y porque no pertenece a una población tan homogénea como la de una camada de ratas Sprague-Dawley diabéticas, es por lo que es tan complejo diseñar bien, realizar bien, analizar bien, y sacar conclusiones objetivas de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico se trata de aprovechar esos pacientes ¡tan diferentes! para someter a prueba una hipótesis farmacoterápica. Es el experimento que hace el médico al prescribir una medicación a cada uno de sus pacientes; solo que de una forma que exige el método científico, con controles, asignación aleatoria de los tratamientos, uso de placebo cuando se pueda y, casi siempre, doble ciego.

Aunque de buena factura, la investigación clínica en España es escasa y sufre desajustes en ese trinomio asistencia/investigación/docencia. La Agencia Española del Medicamento aprueba 500 ensayos clínicos al año, unos 60.000 millones de pesetas. La empresa española, en general, invierte el 7% de sus ventas en I+D+i y la farmacéutica, en particular, entre el 7 y el 15%. La española más (15%) y la multinacional menos (7%). El 80% de las inversiones multinacionales va a la investigación clínica, sobre todo a la fase III de los ensayos clínicos, la más rígida y menos creativa de todas las etapas en la I+D+i de un medicamento; las fases I y II, más creativas e interesantes, se hacen en el Reino Unido, los EE.UU., Francia o Japón. Los países del Este de Europa están ganando la partida porque reclutan más pacientes, en menos tiempo y con menos dinero.

Uno de los problemas con que tropieza la gestión del ensayo clínico en España se relaciona con los CEIC (Comités Éticos de Investigación Clínica). El Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) tiene acreditados en España nada menos que 73 Comités Éticos de Investigación Clínica, unos a nivel regional, y otros a nivel de áreas sanitarias u hospitales. Así, un ensayo clínico multicéntrico que incluya pacientes de 17 hospitales, uno por comunidad autónoma, topa-ría para su aprobación con una enorme variabilidad de criterios de los distintos CEIC, plazos de evaluación diferentes, dificultades de coordinación. No es extraño que los 500 ensayos clínicos por año, aprobados por la Agencia Española del Medicamento (AEM), se mantengan estables en los últimos años. Es más, podría comenzar a bajar si se refuerza la creciente competitividad de los países del Este de Europa, que practican una investigación clínica de calidad con costes sustancialmente más bajos. A la vista de esta "Torre de Babel", la Administración elabora una directriz que coordine y agilice la evaluación de los protocolos de los ensayos clínicos por los distintos CEIC.

La directriz, en forma de decreto-ley, estará vigente el 1 de mayo de 2004 y su borrador , ya pasado por múltiples trámites de

audiencia, incluye tres figuras nuevas, el centro coordinador, el CEIC de referencia y el dictamen único. La pauta que se propone es la siguiente. El promotor de un ensayo clínico (generalmente un laboratorio farmacéutico) se dirigirá al centro coordinador de la red nacional de CEIC, con la solicitud de aprobación de un estudio clínico; el centro coordinador, ubicado en el MSC, enviará a un CEIC de referencia el protocolo, en el plazo de una semana. En 30 días, el CEIC de referencia emitirá un dictamen único, que estará sujeto a su obligado reconocimiento por el resto de los CEIC de los centros que participen en el citado ensayo clínico. Al parecer, 16 de las 17 comunidades autónomas consultadas estuvieron de acuerdo en esta organización que, si se dota de una infraestructura adecuada, podría convertir ese tortuoso camino actual, que precede al inicio de un ensayo clínico, en una autopista o, por lo menos, en una autovía.

La diversidad de los CEIC (Comités Éticos de Investigación Clínica), crea confusión y entorpece la puesta en marcha de los ensayos clínicos

El pragmatismo obliga a aunar y coordinar esfuerzos. Esta coordinación es necesaria particularmente en el campo de la investigación clínica farmacoterápica que, en el 80% de los casos, se sustenta en complejos ensayos clínicos multicéntricos. Por ello, la red española de CEIC necesitará dotarse de una sólida informatización, a fin de que todos los CEIC, implicados en la supervisión de un determinado estudio, dispongan de la información necesaria de forma rápida y ágil, en cualquier momento. Ahora bien ¿es este desideratum factible? Los CEIC funcionan en la actualidad de forma poco profesional y con medios muy limitados. Muchos no disponen de una secretaría siquiera, ni por supuesto, de un sistema de archivo eficaz. Los miembros del CEIC no son profesionales de la evaluación; generalmente, su actividad en el CEIC la simultanean con su trabajo clínico y profesional. El trabajo del CEIC resta tiempo a su tarea asistencial, docente e investigadora para asistir, una vez al mes, a una sesión tediosa, para examinar cientos de papeles de forma poco sistemática. Las aclaraciones que se solicitan suelen retrasarse en ambas direcciones, de CEIC a promotor y viceversa. Por ello, considero que una cierta "profesionalización" del CEIC y de la red sería pertinente.

Hay otros aspectos menos importantes pero que también contribuyen a retrasar el inicio del ensayo clínico. Me refiero a la necesidad poco práctica de tener que traducir el protocolo del inglés al español. A pesar de las reticencias de algunos, es preciso aceptar que el inglés se ha impuesto en el mundo científico; de hecho, todos los que estamos implicados en investigación conocemos razonablemente esa lengua. De nuevo hago una llamada al pragmatismo para que no se exijan requisitos que supongan obstáculos para llegar, cuanto antes, a la inclusión del primer paciente en un determinado estudio. Quizás el único documento que requiera traducción sea el del consentimiento informado, por aquello de los matices lingüísticos, que podrían obstaculizar la comprensión adecuada de aspectos éticos y de protección del paciente que revisten, lógicamente, la máxima importancia.

Si en los próximos meses lográramos sentar las bases para la cristalización de estas interesantes ideas, y se hiciera realidad una red española de CEIC que trasmitiera confianza a los laboratorios farmacéuticos, es seguro que nuestra investigación clínica, que goza de bien merecida fama de calidad, mejoraría también de forma sustancial en cantidad. Que no se engañe nadie creyendo que el promotor busca solo calidad. También necesita incluir un determinado número de pacientes en un tiempo que tiene que ser necesariamente ajustado, pues le va en ello la posibilidad de llegar antes que sus competidores a la deseada meta de ser pionero de una nueva idea terapéutica; ello implica mucho dinero, prestigio y, a veces, hasta la supervivencia del propio laboratorio. Los ensayos clínicos en fase III suponen más del 80% de los que se hacen en la actualidad. Sería interesante pues, que hiciéramos más estudios en las etapas más tempranas del desarrollo de una nueva idea terapéutica; estas etapas de la investigación son más creativas y, sin duda, más gratificantes intelectualmente.

En España, la industria farmacéutica tiene que tirar más del carro de la investigación, si queremos igualarnos a la media Europea. Esta media está en el 2% del PIB en inversiones para I+D+i y nosotros estamos todavía por debajo del 1%. En los países avanzados estas inversiones suelen estar en proporción de 2 a 1 a favor de la iniciativa privada; en España es al revés, todos recurrimos al Estado para que nos solucione los problemas. Debemos dar el salto mágico del 1 al 2% del PIB; mucho me temo que, sin el apoyo industrial, el tan añorado salto no va a ser posible. Una ágil gestión y coordinación de los CEIC ayudará, sin duda, a acortar distancias con los países más avanzados. ¡Seamos pragmáticos!

Quizás el 2004 sonría a la investigación clínica española. Va a ser un buen año; al menos eso deseo a los lectores de AFT, junto con una Feliz Navidad.

Antonio G. García
Director

Esteban Morcillo Sánchez
es Catedrático de Farmacología en el Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Aspectos farmacoterápicos del asma

El pasado Junio nació esta nueva revista, "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT), auspiciada por la colaboración entre la Fundación Teófilo Hernando (Prof. Pedro Sánchez, Presidente del Patronato) y la Sociedad Española de Farmacología (Prof. Felipe Sánchez de la Cuesta, Presidente). Considero un honor el haber recibido la amable invitación del director de la revista, el Prof. Antonio G. García, para escribir este editorial sobre la farmacoterapia del asma.

En España contamos con dos millones de asmáticos, la mayoría niños.

Se trata de una patología prevalente que merece toda la atención que le podamos dispensar. Precisamente, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR; www.separ.es) y su Fundación RESPIRA han declarado el año 2003 como "Año del Asma Bronquial", y es cierto que existen señales de alarma que motivan este interés. Según datos de la OMS, existen entre 100 y 150 millones de asmáticos en el mundo, y alrededor de 180.000 pacientes mueren cada año a causa del asma. Según la SEPAR, existen unos 2 millones de asmáticos en nuestro país, la mayoría niños de grandes ciudades o zonas industriales. Aun más alarmante resulta la duplicación de la prevalencia a lo largo de la última década en los paises más desarrollados. Se calcula que la prevalencia actual es del 5-6% en adultos y del 10-12% en la población infantil. El asma constituye ya la patología crónica más frecuente en la infancia, y la tercera, después de la hipertensión arterial y la artrosis en la edad adulta. Este aumento del número de asmáticos en los paises desarrollados y en la población pediátrica se ha atribuido, con independencia del componente genético del asma (una patología de influencia marcadamente poligénica), a factores ambientales (mayor número de sustancias potencialmente alergénicas), dietéticos (v.g. carencia de antioxidantes), y de estilo de vida occidental, así como al mejor control de las infecciones que puede desviar la atención del sistema inmunológico. Por supuesto, es muy posible que también haya contribuido un mejor diagnóstico de esta patología, aunque se calcula que un 30% de asmáticos no están diagnosticados.

Como farmacólogos, hay dos aspectos que debemos destacar. En primer término, el importante gasto sanitario, y en concreto en medicamentos, que comporta la atención de esta patología crónica. La medicación antiasmática es una de las de mayor consumo. Así, en nuestro medio, el subgrupo terapéutico 'Broncodilatadores y antiasmáticos por inhalación' (R03A1) sólo está precedido por los inhibidores de la secreción de ácido gástrico, los antihipertensivos e hipolipemiantes, y los antidepresivos no-tricíclicos (ver Grupos Terapéuticos y Principios Activos de mayor consumo en 'Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud' 2002; 26(3):78-83). En segundo lugar, debe llamarse la atención sobre el alto grado de incumplimiento con la medicación (60-70% de los pacientes), quizá por la relativa falta de síntomas que disfruta el paciente en los periodos inter-crisis, y por el hecho de que el tratamiento del asma suele exigir la toma de varios medicamentos, y a veces combinar la vía inhalatoria con la vía oral. Contribuye a la falta de cumplimiento, una falta de información, y así se ha detectado que más de un 25% de los padres no sabe diferenciar entre tratamiento preventivo y sintomático. Añadamos también las dificultades inherentes a la vía inhalatoria en sus diversas modalidades, que puede ocasionar infratratamientos y efectos adversos por una técnica incorrecta. Un tratamiento insuficiente por falta de cumplimiento se traduce en un gasto farmacéutico ineficaz, lo que conlleva un peor control de los síntomas y el mantenimiento y eventual

progresión de la inflamación bronquial. Por el contrario, un tratamiento adecuado permite una calidad de vida prácticamente normal e incluso, para el asma infantil, la desaparición de la enfermedad en la etapa adulta.

En nuestro país, se ha confeccionado recientemente una Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), producto del consenso entre la SEPAR, la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, y el Grupo de Respiratorio de Atención Primaria. Esta interesante iniciativa en nuestro medio, está en línea con una de las guías más conocidas, la 'Global Initiative for Asthma management and prevention 2002', auspiciada por los 'National Institutes of Health' (NIH) de los EEUU y conocida como GINA (disponible en www.ginasthma.com)

El control farmacológico del asma se basa en la utilización de fármacos broncodilatadores, principalmente los agonistas de los adrenoceptores β_2, que proporcionan un alivio sintomático en las crisis, y el tratamiento de fondo en el que los corticoides inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona) tienen un papel fundamental por la buena respuesta a esta medicación que, en general, caracteriza al asmático. Los antimuscarínicos inhalados pueden tener aplicación como broncodilatadores en algunos pacientes. La aparición en su momento de los β_2-agonistas de larga duración (formoterol, salmeterol) y la más reciente de los antimuscarínicos de larga duración (tiotropio), permite mejorar el cumplimiento terapéutico. También debe mencionarse el papel de las cromonas inhaladas (nedocromil sódico y cromoglicato disódico) y el de las teofilinas. Finalmente, debe destacarse la reciente incorporación de los anti-leucotrienos, fármacos antagonistas de los receptores de leucotrienos $CysLT_1$ (montelukast y zafirlukast ya comercializados; el pranlukast también comercializado en Japón), que se añaden pero no desplazan el tratamiento convencional con β_2-agonistas y esteroides. Los inhibidores de la síntesis de leucotrienos (inhibidores de 5-lipoxigenasa como zileuton) están comercializados en algunos países, pero no en España. No es este Editorial el sitio adecuado para revisar el tratamiento actual del asma, remitiendo al amable lector a las Guías Terapéuticas antes menciondas y fácilmente accesibles.

El tratamiento actual del asma (beta-2 agonistas, corticosteroides, antileucotrienos, antimuscarínicos) dista de ser óptimo. Necesitamos fármacos con nuevos mecanismos de acción

Aunque la medicación mencionada, administrada según las Guías Terapéuticas de consenso, y acompañada de otras medidas complementarias de control y seguimiento de los pacientes, permite controlar a la mayoría de los pacientes asmáticos, existe la impresión de que el tratamiento actual del asma no es enteramente satisfactorio, y existe por tanto espacio y necesidad de incorporar nuevos fármacos con mecanismos de acción innovadores, que supongan cambios en el tratamiento anti-asmático de un valor similar a lo que ha representado la introducción de los inhibidores de la bomba de protones en la patología gástrica, o los inhibidores y antagonistas de angiotensina en la hipertensión arterial. Merece la pena que, para terminar, repasemos algunas de las posibilidades que parecen más prometedoras a corto-medio plazo.

Dada la enorme importancia de los esteroides, se intenta obtener nuevos esteroides con mejor perfil farmacodinámico ('transrepresores' y no 'transactivadores') y/o farmacocinético (minimizar el impacto sistémico utilizando esteroides que se metabolizan a su principio activo en el pulmón, como es el caso de la ciclesonida). Por otro lado, resulta muy atractivo disponer de anti-inflamatorios con un amplio espectro pero sin los efectos adversos de los esteroides. En este sentido, se han depositado grandes esperanzas en los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4), la isoenzima que degrada el AMP cíclico en diversas células inflamatorias, sobre todo eosinófilos, y quizá también con alguna discreta actividad broncodilatadora. En el momento actual se encuentra en un estadio clínico de investigación muy avanzado el roflumilast, producto muy selectivo y extraordinariamente potente (inhibe la PDE4 en el rango nanomolar), y de larga vida media, que puede administrarse por vía oral en buenas condiciones para el cumplimiento terapéutico. Otros inhibidores PDE4 (cilomilast, BAY 19-8004, etc.) se encuentran asimismo en investigación clínica. El perfil de tolerabilidad de estos productos parece muy aceptable excepto por la emesis, cuya causa está siendo intensamente investigada. También sería interesante disponer de inhibidores selectivos de isoformas de PDE4 para incrementar su selectividad frente a algunas células inflamatorias (PDE4B) y disminuir su toxicidad digestiva (PDE4D), pero hasta el momento, el grado de discriminación obtenido es insuficiente.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales, cuyo valor ya se ha demostrado en otras enfermedades, también resulta atractivo en asma por su alta selectividad, e incluso por la posibilidad de su desarrollo por vía inhalatoria. Se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados anti-IgE (v.g. omalizumab), y los estudios clínicos realizados demuestran su buena tolerabilidad y una reducción de la frecuencia de exacerbaciones junto a ahorro de esteroides y una mejor calidad de vida. También se han realizado ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales anti-CD4 y anti-CD23, así como contra interleucinas (IL) producidas por linfocitos Th2 (un subtipo de células T CD4) como IL-5, IL-4 (y su receptor soluble), IL-

El remodelado de las vías aéreas es un área de creciente interés terapéutico en el asma

9 e IL-13. Además del uso de anticuerpos anticitocinas derivadas de Th2, se ha estudiado la promoción de citocinas Th1 (interferon γ, IL-10, IL-12 y IL-18).

Una vía alternativa en el control de la inflamación es la interferencia con la expresión secuencial de moléculas de adhesión, implicadas en el infiltrado celular propio de la inflamación bronquial. Citemos, como un ejemplo en esta categoría, el uso de anticuerpos monoclonales contra VLA ('very late antigen')-4, pero también la obtención de pequeñas moléculas antagonistas que además pueden administrarse por vía inhalatoria y por vía oral. También otros fármacos con distintos mecanismos de acción pueden actuar indirectamente sobre la expresión de moléculas de adhesión como parece ser el caso de los inhibidores de PDE4 (inhiben la expresión de P- y E-selectina en células endoteliales, y de β_2-integrinas por leucocitos). También podríamos incluir en este apartado el desarrollo de fármacos que son antagonistas de diversas quimiocinas. Estas moléculas con capacidad de activar receptores CCR3 en eosinófilos (v.g. eotaxina), CCR2 en linfocitos T, y CCR4 en células Th2 constituyen asimismo dianas aprovechables terapéuticamente bien mediante el uso de anticuerpos monoclonales (v.g. anticuerpos anti-eotaxina) o mediante antagonistas de los mencionados receptores.

Un grupo farmacológico, ya utilizado en terapéutica, y del que podría aprovecharse en clínica su actividad anti-inflamatoria e inmunosupresora es el de los antibióticos macrólidos. Recientemente se han obtenido derivados carentes de actividad anti-microbiana que retienen la capacidad de inhibir la expresión de varios mediadores inflamatorios en células epiteliales de vías aéreas así como en otras células inflamatorias, aunque el desarrollo de estos productos se encuentra aún en una fase muy inicial.

La enorme complejidad de mediadores inflamatorios que tiene lugar en asma está probablemente orquestada por factores nucleares de transcripción que, uniéndose a la zona promotora de una diversidad de genes, ponen en marcha la sobre-expresión de los mediadores inflamatorios generados por dichos genes. Uno de los factores más estudiados en asma es el factor nuclear-κB, un factor sensible al estrés oxidativo, habiéndose estudiado su inhibición como una posible actividad anti-asmática. También el hecho de que determinadas proteínas intracelulares son punto común de transducción de una diversidad de señales extracelulares derivadas de citocinas pro-inflamatorias, se ha estudiado su inhibición por su potencialidad en asma, y en concreto los inhibidores de p38-MAPK ('mitogen-activated protein kinase') han demostrado efectividad en algunos modelos animales de asma alérgico. Probablemente, el conjunto de mediadores inflamatorios y factores de transcripción son responsables de la apoptosis deficiente descrita en asma como mecanismo perpetuador de inflamación. Los corticoides tienen un efecto pro-apoptótico sobre eosinófilos que puede contribuir a su efecto terapéutico y existe interés en el desarrollo de fármacos que inhiben, de forma selectiva, la supervivencia de células inflamatorias en asma.

No quisiera terminar sin al menos mencionar un área de naciente interés, el remodelado de las vías aéreas en asma. En el momento actual se le concede una enorme importancia a este fenómeno, se investiga la participación de diversos mediadores en el mismo incluyendo factores de crecimiento (v.g. TGF-β) y la producción de algunas mucinas (v.g. MUC5AC), y se estudia la modulación farmacológica del mismo. Finalmente, la reciente culminación del proyecto Genoma Humano puede suponer una nueva revolución farmacológica que alcance también a la terapéutica del asma, identificando, por un lado, nuevas dianas terapéuticas, y abriendo las puertas a lo que podría ser la terapia génica en esta enfermedad. Sin embargo, las evidentes dificultades de este tipo de terapéutica en el asma, hacen más plausible el éxito potencial de los oligonucleótidos antisentido (ASONs), sobre todo por las ventajas que ofrece la vía inhalatoria. Así, se han realizado ya ensayos con prometedores resultados con un ASONs respirables como el EPI-2010 dirigido contra el receptor de adenosina A1, y otros ASONs dirigidos contra factores de transcripción nuclear (GATA-3) y moléculas de adhesión (ICAM-1). Confiemos por tanto en que algunas de estas iniciativas nos proporcionen medicamentos más seguros y eficaces en el tratamiento de esta 'epidemia' de asma en la próxima década.

Agradecimientos:
El autor desea agradecer la ayuda recibida del Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF2000-0144) y de la 'Generalitat Valenciana' en el desarrollo de proyectos de investigación relacionados con el estudio de nuevos fármacos antiasmáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ball et al. Clinical potencial of respirable antisense oligonucleotides (RASONs) in asthma. Am J Pharmacogenomics 2003; 3:97-106.
2. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2002; 42:81-98.
3. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. New Engl J Med 2001; 344:350-362.
4. Davies DE et al. Airway remodelling in asthma: New insights. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:215-225.
5. Duvernelle C et al. Transforming growth factor-b and its role in asthma. Pulm Pharmacol Ther2003; 16:181-196.
6. Fuhlbrigge AL et al. The burden of asthma in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1044-1099.
7. Koo et al. A small molecule very late antigen-4 antagonist can inhibit ovalbumin-induced lung inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1400-1409.
8. Larsen et al. Effect of ciclesonide on allergen challenge in subjects with bronchial asthma. Allergy 2003; 58:207-212.
9. Li et al. What's in the pipeline? Prospects for monoclonal antibodies (mAbs) as therapies for lung diseases. Pulm Pharmacol Ther 2002; 15:409-416.
10. Nieto A et al. The cost of asthma treatment in Spain and rationalizing the expense. J Investig Allergol Clin Immunol 2001; 11:139-148.
11. Owen CE. Anti-immunoglobulin E therapy for asthma. Pulm Pharmacol Ther 2002; 15:417-424.
12. Tattersfield AE et al. Asthma. The Lancet 2002; 360:1313-22.
13. Umetsu DT et al. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. Nature Immunol 2002; 3:715-720.

El Profesor Vicente Belloch Montesinos

Juan Esplugues

Conocí al Profesor Vicente Belloch al comienzo del curso 1949-1950, cuando iniciaba el tercer año de la Licenciatura de Medicina. Era un curso duro y difícil. Posiblemente un banco de prueba para todos los alumnos que querían llegar a ser médicos en Valencia.

Juan Esplugues
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Valencia

La historia muestra nuestra procedencia y nos enseña lo que somos. Por eso recogeremos en esta sección apuntes históricos de la Farmacología española. Envíenos el suyo.

La Anatomía Patológica con el Prof. Antonio Llombart, la Patología General con el Prof. Miguel Carmena, la Microbiología con el Prof. Sanchis Bayarri y sobre todo la Farmacología con el Prof. Vicente Belloch se convertían, con reiterada frecuencia, en un muro insalvable -metafóricamente yo lo consideraría similar al muro de Berlín-, para un elevado porcentaje de los alumnos. En estas condiciones era habitual necesitar varias convocatorias para superar esa dura prueba. Por esta razón, no pocos, escogían el camino de emigrar a otras Facultades buscando mayores facilidades que las que se tenían en Valencia. Pero sin menospreciar la dureza de las otras asignaturas, quien se llevaba la palma era, sin ninguna duda, la Farmacología.

En ese difícil ambiente, inicié mi aventura de afrontar todas y cada una de las asignaturas de ese terrorífico curso. Pero en mi caso estaba obligado a superar otro reto: necesitaba aprobar todo en junio si no quería perder la Beca Ramón y Cajal que el Colegio de Huérfanos de Médicos me había concedido gracias a la cual podía estudiar Medicina. Afortunadamente todo se resolvió bien e incluso fue el punto de partida de mi vocación farmacológica. Durante ese año, un alumno del curso anterior y yo acometimos la aventura de publicar unos apuntes de Farmacología en forma de libro que titulamos Apuntes de Farmacología adaptados al programa oficial del Dr. D. Vicente Belloch Montesinos (1950) y que recibió el popular nombre de Libro Blanco de Farma. Y fue tal su éxito, que se constituyó en texto casi obligado de Farmacología para aquel año y otros muchos más que le siguieron. ¿Cómo fue posible esto? Pues muy sencillo, en ese libro (de 470 páginas) impreso en la Imprenta Bernet de Valencia, se respondía a los esquemas y enseñanzas de las clases de D. Vicente, que no podían encontrarse en los magníficos textos de Farmacología existentes en aquel momento. D. Vicente daba extraordinaria importancia a las propiedades físicas, la botánica, la química, las recetas, etc. y se extendía en materias bien diversas como purgantes (entre ellos además del aceite de ricino, el aceite de crotón o el aguardiente alemán, entre otros muchos), amargos, carminativos, coleréticos y colagogos; el salvarsán y el neosalvarsán se explicaban en varias horas. Y en los exámenes orales (había que contestar a cinco lecciones eliminatorias), igual se pedían recetas del aceite de chaulmogra, ácido fosfórico, benzonaftol, crotón, aceites esenciales, purgantes mecánicos, arsenicales orgánicos e inorgánicos, corteza de granado o semillas de calabaza como antihelmínticos, o de cualquiera de los otros numerosos y variados productos que D. Vicente explicaba en aquellas maratonianas clases diarias de farma.

Yo perdí la pista del famoso Libro Blanco de Farma, aunque tuve la fortuna de recuperar un ejemplar que me ha regalado una alumna de aquellos tiempos, misionera en la India. Amalia Pereda, que éste es su nombre, me ha hablado de la extraordinaria utilidad que este libro ha tenido para ella en el ejercicio profesional de la medicina en aquellos lejanos lugares. Posiblemente porque la terapéutica

que en tal libro se detalla resultaba muy apropiada para el ambiente que ahora le toca vivir. Le he agradecido profundamente este obsequio así como su cariñosa dedicatoria, que dice: Al autor anónimo del libro blanco, que tantos recuerdos guarda para todos. Con afecto. Amalia (17-3-79, India).

Finalizado el curso (estamos en Junio de 1950), D. Vicente, al que sólo conocía como mi profesor de Farmacología, me llamó para hacerme una tentadora oferta: pasar el verano en una finca de Onteniente dando clase a un repetidor de la asignatura. El padre de este alumno, ante los reiterados fracasos de su hijo, solicitó a D. Vicente que le recomendara a alguien para ayudarle a superar las dificultades que tenía para aprobar la asignatura. Acepté encantado la idea y así comenzó mi aventura farmacológica. Este alumno aprobó en Septiembre y esta experiencia me sirvió para seguir dando clases particulares desde aquel momento a otros alumnos, lo cual representó un gran alivio para mi precaria situación económica. Me presenté entonces a las oposiciones de Alumno Interno (una experiencia inexplicablemente suprimida, que a pesar de lo reducido del sueldo -163 pesetas mensuales-, tenía reconocimiento oficial del Ministerio de Educación y nos obligaba a permanecer en un servicio hospitalario y a hacer guardias de urgencias). Cada año había una convocatoria para 5 ó 6 alumnos nuevos, y tras aprobar la oposición, elegí el Servicio de Farmacología. Y desde entonces, en Farmacología se ha desarrollado toda mi actividad profesional. Y he de confesar ahora, cuando ya he recorrido un largo camino de mi vida y se vislumbra más cerca el final de la senda, que fue una decisión acertada.

D. Vicente fue autor de interesantes trabajos sobre la digital y quimioterapia antituberculosa

Conocí, como ya he dicho, a D. Vicente al iniciar el tercer año de Medicina (1949), y estoy orgulloso de considerarme su alumno, porque D. Vicente fue un hombre honesto de su tiempo, dotado de una inteligencia excepcionalmente aguda y brillante. Nació en el medio rural, y aunque alcanzó puestos destacados y de gran prestigio, siempre se sintió cerca del labriego, del artesano, del humilde. Su tesón y su inteligencia clara y despierta configuraron una personalidad recia, donde, en lo humano, la afectividad se recubría de un ropaje aparentemente hosco para no delatar su carácter tremendamente sensible. Tímido, austero, tenaz, pero exigente primero consigo mismo y luego con los demás. Yo no recuerdo que faltara nunca a una clase, y siempre demostró una disciplina germánica en el cumplimiento del deber. Como anécdota citaré su apasionamiento por el fútbol y cómo los alumnos de Farmacología sentíamos un enorme temor cuando un examen coincidía después de una derrota del Valencia.

Figura 1 | **Los Profesores Vicente Belloch (derecha) y Juan Esplugues (izquierda) el día de la primeral lección del Prof. Esplugues en la Facultad de Medicina de Valencia, el 8 de abril de 1970.**

Los primeros farmacólogos españoles eran también "terapeutas". El profesor Belloch disponía en su Cátedra de Valencia de dos salas de enfermos y una policlínica

Figura 2 | **El profesor Vicente Belloch Montesinos**

Cursó el bachillerato en el Instituto Luis Vives. Luego fue uno de los primeros colegiales del Colegio San Juan De Ribera de Burjasot, una prestigiosa institución de donde salieron personas tan importantes como Laín Entralgo, el ministro Villar Palasí, el fisiólogo Jorge Tamarit, el pintor Francisco Lozano, el historiador José Mª López Piñero, el Catedrático de Hematología Sánchez Fayos y un largo etcétera de destacadas personalidades. Estudia simultáneamente Medicina y Química, finalizando ambas carreras con Premio Extraordinario en 1920. Se desplaza a Madrid a realizar su Tesis Doctoral con D. Teófilo Hernando, y marcha -al finalizar la misma- a Alemania y Holanda. Tras larga estancia en Bonn, Munich, Berlin, Utrech, con diferentes farmacólogos alemanes y holandeses, especialmente con Straub, regresa a Valencia, pero permanece vinculado de forma permanente y absoluta a aquellos lugares por su matrimonio con una alemana, con la que tuvo cinco hijos. Tras el fallecimiento de su esposa, contrae nuevas nupcias con una hermana de su primera mujer, que actuó de madre cariñosa de sus sobrinos.

En 1925 obtiene la Cátedra de Terapéutica, materia médica y arte de recetar de Cádiz, pasando después a Valladolid, y por último a Valencia en 1934, donde ejerció su magisterio durante 32 años. En todo ese tiempo fue fiel a la materia a la que opositó y sus clases, sin renunciar a los avances farmacológicos de cada momento, siempre recordaron el contenido del programa de la Cátedra que ganó, es decir la terapéutica, la materia médica y el arte de recetar. En 1953 publicó un voluminoso libro (1070 páginas), a las que titulo Arte de recetar y formulario en el que se incluyen miles de recetas magistrales, variados regímenes alimentarios, y numerosas técnicas terapéuticas. Un año antes había publicado otro interesante libro sobre Terapéutica Farmacológica, cuyas primeras líneas son las siguientes: *"La enfermedad, derivada de infirmitas=falta de firmeza, lleva consigo, por alteración del equilibrio armónico estructural, funcional y psíquico del hombre, la disminución de su capacidad vital, la reducción del goce de la vida y una carga psíquica negativa traducida por molestias y dolores"*.

Fue autor de interesantes trabajos sobre la digital y la folinerina, extraída de la adelfa, anafilaxia y quimioterapia: Cabe destacar entre sus publicaciones la Quimioterapia Antituberculosa, que sirvió de discurso de ingreso a la Real Academia de Medicina de Valencia, así como su discurso en la inauguración del curso de la Universidad de Valencia que versó sobre Evolución de la Quimioterapia (1950).

Simultaneó la Farmacología Experimental con la Terapéutica Clínica. De hecho, hasta el momento de su jubilación en 1965, la Cátedra de Farmacología contó con dos salas de enfermos y una policlínica. También, hasta ese año, existió la asignatura de Terapéutica Clínica que se impartía en el sexto curso de medicina. Es de destacar el especial renombre que alcanzó en temas tan novedosos en aquel tiempo como los problemas alérgicos y endocrinológicos.

D. Vicente, siendo un clínico destacado, siempre se sintió un investigador, aunque las duras circunstancias de aquellos momentos le impidieron dedicarse a esta faceta con la intensidad deseada, pero es de justicia resaltar que nunca regateó ningún esfuerzo y nos facilitó sin limitaciones su apoyo para que Valencia alcanzara el rango que le correspondía en la modernización de la docencia y la investigación farmacológica. Yo me siento orgulloso de sus enseñanzas.

Glitazonas y diabetes tipo 2

Concepción Peiró Vallejo, Leocadio Rodríguez Mañas y Carlos F. Sánchez Ferrer

Las glitazonas o tiazolidindionas son un nuevo tipo de fármacos introducidos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Estos fármacos poseen una importante actividad hipoglucemiante, ya que mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina e incrementan la capacidad de los mismos para utilizar glucosa. Aunque el fármaco tipo, la troglitazona, ha sido retirado de su uso clínico por problemas de hepatotoxicidad, otros fármacos de la familia, como rosiglitazona y pioglitazona, conservan su acción terapéutica sin presentar estos efectos adversos. En este trabajo se revisan algunos de los aspectos más importantes de las glitazonas, que permiten situar estos fármacos como una alternativa prometedora dentro del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

C. Peiró y C.F. Sánchez Ferrer
Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

L. Rodríguez Mañas
Unidad de Investigación y Servicio de Geriatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Correspondencia:
Concha Peiró Vallejo
Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4.
28029 Madrid.
Tfno: 34 91 497 24 09.
Fax: 34 91 497 53 80.
correo-e:
concha.peiro@uam.es

INTRODUCCIÓN

La *diabetes mellitus tipo 2* o diabetes mellitus no dependiente de insulina es una enfermedad crónica que afecta a unos 200 millones de personas en el mundo (1) y que se caracteriza por una incorrecta secreción de insulina y un exceso de producción de glucosa hepática, junto con una resistencia a insulina por parte de tejidos periféricos como hígado, músculo esquelético ó tejido adiposo (2). Dicha resistencia a insulina no sólo es responsable de la hiperglucemia que caracteriza a la *diabetes mellitus tipo 2*, sino que también contribuye a la aparición de otras alteraciones como dislipidemia, aumento de la coagulación o hipertensión, que se asocian con esta enfermedad. A largo plazo aparecen complicaciones asociadas con este síndrome metabólico, tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía ó aterosclerosis que desembocan en último término en ceguera, fracaso renal o mortalidad cardiovascular prematura (2).

En cuanto al tratamiento farmacológico de la *diabetes mellitus tipo 2*, en los últimos 45 años se han venido utilizando diferentes grupos de antidiabéticos orales, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado, que han conseguido retrasar ó incluso evitar la necesidad de inyectar insulina en estos pacientes. Actualmente, están disponibles en España cinco grupos de antidiabéticos orales con mecanismos de acción y características farmacológicas diferentes: (a) las sulfonilureas, que se vienen utilizando en la práctica clínica desde los años 50; (b) las biguanidas, asimismo conocidas desde hace décadas, aunque menos utilizadas que las sulfonilureas por el riesgo de acidosis láctica que se ha asociado con su uso clínico; (c) los inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales, como acarbosa o miglitol; (d) las meglitinidas, un grupo de reciente aparición en nuestro país del que repaglinida y nateglinida se encuentran comercializados en España, y por último, (e) las glitazonas o tiazolidindionas, cuyos representantes rosiglitazona y pioglitazona han sido recientemente introducidos en España, y que serán revisadas con detalle en el presente artículo. El mecanismo de acción de los diferentes grupos de antidiabéticos orales se resume en la *tabla 1*.

GLITAZONAS O TIAZOLIDINDIONAS

Las glitazonas representan un nuevo grupo de antidiabéticos orales para el tratamiento de la *diabetes mellitus tipo 2* con demostrada capacidad para reducir los niveles de glucosa plasmática (3,4) . El primer compuesto del grupo en ser comercializado fue troglitazona, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en

Tabla 1 | **Principales grupos de antidiabéticos orales y su mecanismo de acción**

GRUPO FARMACOLÓGICO	COMPUESTOS DISPONIBLES EN ESPAÑA	MECANISMO DE ACCIÓN
Sulfonilureas	Gliclazida Glibenclamida Glipemirida, Glipentida Glipizida Gliquidona Clorpropramida Tolbutamida	- Efecto hipoglucemiante por estimulación de la liberación de insulina de la células beta pancreáticas - Posible potenciación de la acción de insulina por aumento de receptores en tejidos sensibles
Biguanidas	Metformina	-Efecto antihiperglucemiante por acciones no pancreáticas: aumento de sensibilidad a insulina en hígado y tejidos periféricos
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Acarbosa Miglitol	- Inhibición de las alfa-glucosidasas intestinales encargadas del desdoblamiento de oligosacáridos en monosacáridos: retraso de la absorción de monosacáridos con reducción de los picos de glucemia postprandial.
Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	- Estimulación de la liberación de insulina en células beta pancreáticas aunque su sitio de unión difiere del de las sulfonilureas.
Glitazonas (tiazolidindionas)	Rosiglitazona Pioglitazona	- Activación de los receptores PPAR-gamma: reducción de la resistencia a insulina en tejidos periféricos y de la gluconeogénesis hepática.

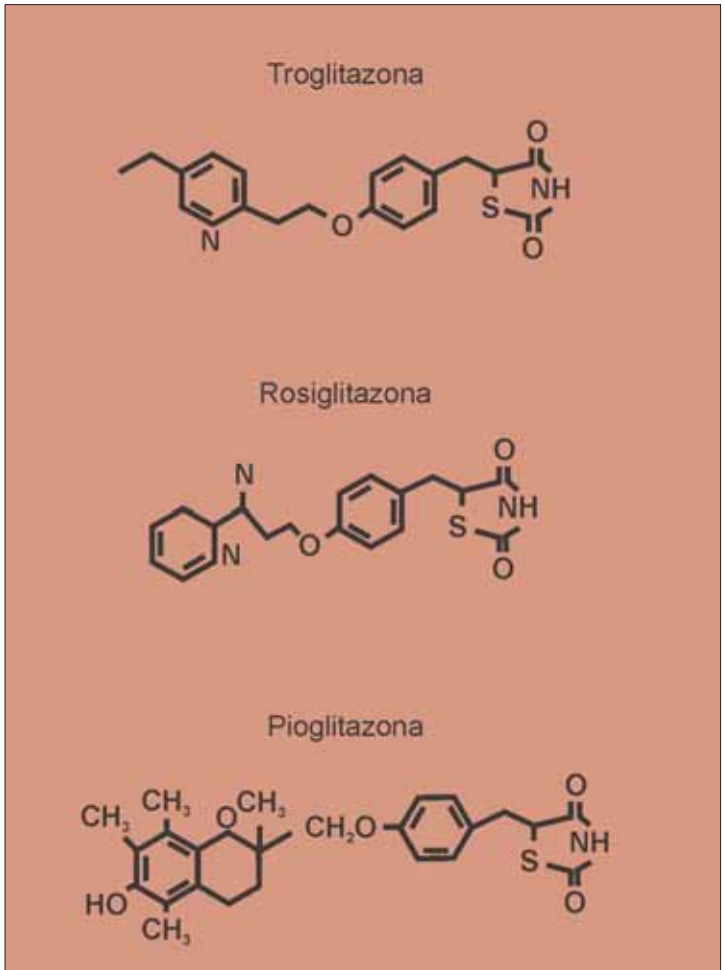


Figura 1 | **Estructura química de las diferentes tiazolidindionas**

1997, si bien hubo de ser retirada tres años más tarde al relacionarse su administración con algunos casos de hepatotoxicidad aguda (5). Posteriormente, la FDA aprobó en 1999 rosiglitazona y pioglitazona, que parecen estar desprovistas de dicho efecto adverso. En España se comercializó rosiglitazona en 2001, bajo el nombre comercial de Avandia, y, un año más tarde, pioglitazona bajo la denominación de Actos. En la *figura 1* se representa la estructura química de dichos compuestos, cuyo denominador común es un grupo tiazolidin-2-4-diona con diferentes cadenas laterales.

EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LAS GLITAZONAS

Las glitazonas han demostrado ser fármacos de gran eficacia para reducir los niveles de glucosa plasmática en los pacientes afectos de *diabetes mellitus tipo 2*. Así, por ejemplo, en dos ensayos clínicos realizados frente a placebo, se observó tras un tratamiento de 26 semanas con 4 mg/día de rosiglitazona una disminución de la glucemia basal y de los niveles de de HbA_{1c} de 25-35 mg/dl y del 0.3%, respectivamente (6). Esta reducción fue de 42-55 mg/ml y 0.7%, respectivamente, con una dosis de 8 mg/día (6). Tras el mismo periodo de tiempo, el tratamiento con pioglitazona consiguió disminuciones de glucemia basal de 30 mg/dl, 32 mg/dl y 56 mg/dl con dosis diarias del fármaco de 15, 30 y 45 mg, respectivamente. Se observaron reducciones paralelas de HbA_{1c} del 0.3% para las

Tabla 2 | **Efectos no hipoglucemiantes de las glitazonas**	
Perfil lipídico	- Disminución de los niveles plasmáticos de triglicéridos - Aumento de los niveles de HDL - Disminución de la oxidación de las LDL
Presión arterial	Disminución de la presión arterial por: (a) reducción de insulinemia (b) efectos vasculares directos (c) reducción de la síntesis de vasoconstrictores
Coagulación y fibrinolisis	Disminución de los niveles plasmáticos de PAI-1
Disfunción endotelial	Disminución de la disfunción endotelial por efecto vasodilatador directo
Inflamación	- Disminución de la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias en macrófagos - Disminución de la producción de factores quimiotácticos por las células endoteliales
Remodelado vascular	- Reducción de la migración y proliferación de la célula muscular lisa - Disminución de la actividad de metaloproteinasas - Reducción del engrosamiento de la capa íntima

Las glitazonas descienden la glucemia por aumentar la sensibilidad a la insulina del hígado, músculo esquelético y tejido adiposo

dosis de 15 y 30 mg/día y del 0.9% para la dosis de 45 mg/día (7). En algunos estudios realizados en ancianos se han descrito reducciones de HbA_{1c} del 1,8 % (8).

Los efectos hipoglucemiantes de estos fármacos se asocian fundamentalmente con la capacidad de las glitazonas para mejorar la sensibilidad a insulina y por tanto para aumentar la capacidad de utilización de glucosa por parte del hígado y los tejidos periféricos, en particular por el músculo esquelético y el tejido adiposo (9). De hecho, este grupo de compuestos resulta ser eficaz no sólo en el tratamiento de la *diabetes mellitus tipo 2*, sino también en aquellos estados que se asocian a una resistencia a insulina, como en casos de intolerancia a la glucosa, ovario poliquístico o síndrome de Werner (10).

Además, se ha propuesto que las glitazonas podrían tener cierto efecto beneficioso sobre la función de las células pancreáticas. Si bien se desconoce el mecanismo implicado, se ha sugerido que una reducción del contenido lipídico del islote pancreático podría estar en la base de dicha mejora (11).

EFECTOS NO HIPOGLUCEMIANTES DE LAS GLITAZONAS

Además de su capacidad hipoglucemiante, las glitazonas presentan una serie de efectos que contribuyen a mejorar el síndrome de resistencia a insulina, al actuar sobre factores tales como dislipidemia, hipertensión, alteración de la fibrinolisis o aterosclerosis, todos ellos asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (12). Los efectos no hipoglucemiantes de las glitazonas, en particular los efectos cardiovasculares, han sido recientemente revisados (13) y se resumen en la *Tabla 2*.

Efecto sobre el metabolismo lipídico

La diabetes tipo 2 suele ir asociada a un patrón lipídico anormal, que incluye una elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos, junto con una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta dislipidemia se ha visto parcialmente corregida con el uso de glitazonas. Concretamente, se ha comprobado que rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona incrementan los niveles de HDL en pacientes con diabetes tipo 2, mientras que la disminución de triglicéridos plasmáticos se ha observado tras el tratamiento con troglitazona y pioglitazona (4,6,7). Un estudio reciente a pequeña escala parece indicar que rosiglitazona también comparte dichas propiedades sobre los niveles de triglicéridos (14). Además, las glitazonas parecen disminuir la susceptibilidad de las LDL a los procesos de oxidación, considerados como un paso clave en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas (12).

Efecto sobre la presión arterial

La prevalencia de hipertensión es de 1,5 a 2 veces mayor en pacientes con diabetes tipo 2 que en sujetos no diabéticos y está asociada a la resistencia insulínica, que constituye por sí sola un factor de riesgo cardiovascular (15). En este sentido cabe pensar que los fármacos capaces de reducir la resistencia a insulina puedan asimismo disminuir la presión arterial. De hecho, se ha comprobado que troglitazona y rosiglitazona tienen efecto hipotensor en

pacientes con diabetes tipo 2, ya sean o no hipertensos, así como en sujetos obesos no diabéticos (6). Por otra parte, algunos resultados obtenidos en modelos animales parecen indicar que la pioglitazona también comparte este efecto hipotensor (16). Pero además de la disminución de la resistencia a insulina, parece ser que existen otros mecanismos de acción directos de las glitazonas sobre el tejido vascular que favorecerían su efecto hipotensor. Dichos mecanismos se analizan con más detalle en el siguiente apartado.

Además de sus efectos metabólicos, las glitazonas poseen efectos vasodilatadores e hipotensores, harto útiles en diabéticos hipertensos

Efecto sobre el endotelio y la reactividad vascular

En pacientes con diabetes tipo 2, así como en sujetos obesos con resistencia a insulina, existe un cierto grado de disfunción endotelial que parece estar mediado por una disminución de la síntesis de óxido nítrico (NO) y/o por un aumento de la inactivación de este compuesto, lo que en último término conduce a una disminución de la biodisponibilidad de este vasodilatador (17). En un estudio dedicado a analizar la respuesta vasodilatadora a acetilcolina en arterias coronarias de pacientes diabéticos con vasoespasmo coronario, se observó que el tratamiento durante 4 meses con troglitazona mejoró sustancialmente la vasodilatación y disminuyó la frecuencia de episodios anginosos (18). Este efecto de troglitazona se ha atribuido a un mecanismo vasodilatador directo y, si bien son necesarios ensayos clínicos adicionales, los resultados obtenidos *in vitro* hasta la fecha parecen indicar que este efecto puede ser compartido por otras tiazolidindionas.

Efecto sobre la estructura de la pared vascular y las lesiones ateroscleróticas

La migración y proliferación del músculo liso vascular son eventos centrales en el desarrollo de la placa de ateroma. En este sentido, existen estudios realizados tanto in vitro con células humanas como in vivo con modelos animales que demuestran que las glitazonas son capaces de inhibir dichos fenómenos en la célula muscular lisa (19,20). Además, mediante el uso de técnicas no invasivas, se ha observado que las arterias coronarias de pacientes sometidos a tratamiento con troglitazona presentan una reducción del engrosamiento de la capa íntima. Dicho engrosamiento se considera como un marcador precoz de lesión aterosclerótica (21). Por otra parte, se ha comprobado que la troglitazona es capaz de inhibir, tanto en células musculares lisas como en macrófagos, la síntesis de metaloproteinasas, una familia de enzimas encargadas de degradar la matriz extracelular, favoreciendo así la progresión de la placa de ateroma e incluso la inestabilidad de la misma (19,22).

Efecto sobre la coagulación y fibrinolisis

La elevación de los niveles circulantes del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) se considera un indicador de lesión cardiovascular. Dichos niveles se encuentran habitualmente elevados en sujetos diabéticos o en sujetos obesos con resistencia a la insulina (23). En pacientes con diabetes tipo 2 se ha observado que el tratamiento con troglitazona es capaz de disminuir el PAI-1 plasmático (24). Los datos obtenidos in vitro con pioglitazona parecen apuntar en la misma dirección. Esta acción de las glitazonas sobre el PAI-1 parece estar directamente relacionado con su efecto reductor de los niveles plasmáticos de insulina (23).

MECANISMO DE ACCIÓN MOLECULAR DE LAS GLITAZONAS

Glitazonas y receptores PPARγ

En 1994, Ibrahimi y col. (25) describieron que el mecanismo de acción común de las glitazonas es la activación de los denominados receptores PPARγ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ). El receptor PPARγ forma parte de la familia de receptores nucleares PPAR, que incluye también a los receptores PPARα y PPARδ, y que se expresa abundantemente en tejido adiposo. Parece ser que moléculas como las prostaglandinas y diversos compuestos lipídicos constituyen ligandos naturales de los receptores PPARγ. Actualmente, se piensa que el receptor PPARγ forma heterodímeros con el receptor X de retinoides (RXR), que, una vez activados por la unión del ligando, son capaces de unirse a elementos de respuesta a PPARγ situados en los promotores de los genes diana (*Figura 2*). En su estado inactivo, el heterodímero PPARγ. RXR queda unido a un complejo multiproteico de carácter represor. La posterior unión del ligando conduce a una disociación del complejo represor seguida del reclutamiento de un complejo coactivador con actividad histona-acetilasa, que facilita la transcripción génica (*Figura 2*).

Efectos celulares de los receptores PPARγ

Se ha comprobado que los receptores PPARγ están presentes en aquellos tipos celulares que representan una diana para la acción de la insulina, como adipocitos, músculo esquelético o hígado, donde promueven funciones de diferenciación a la vez que favorecen la inducción de enzimas lipogénicas y proteínas reguladoras

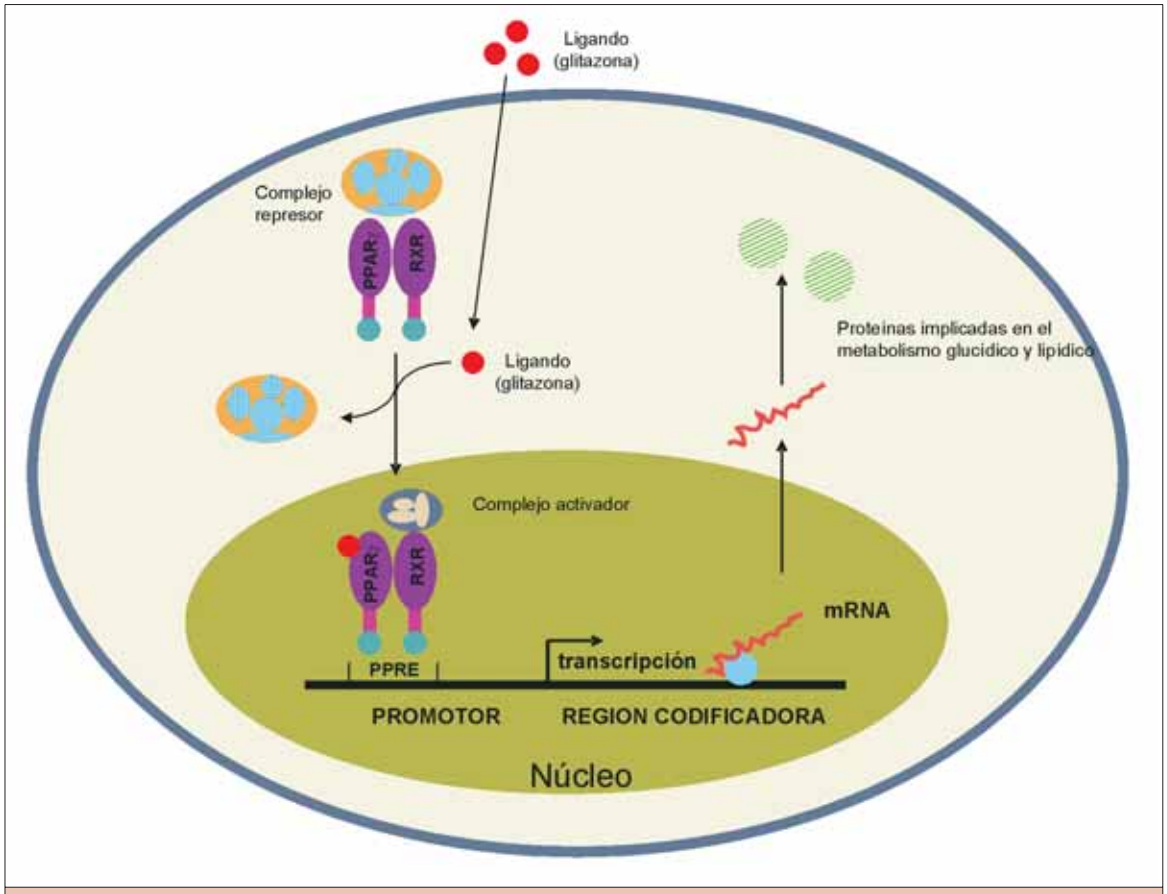


Figura 2 | **Mecanismo de acción molecular de las glitazonas** *(ver explicación en texto)*

del metabolismo glucídico. Así, por ejemplo, en adipocitos humanos aislados, la activación de receptores PPARγ por rosiglitazona aumenta los niveles de p85-α fosfatidilinositol-3 quinasa, y de "uncoupling protein-2" (UCP-2), componentes esenciales de la acción de la insulina. También se ha observado en modelos animales una estimulación de la expresión génica de los transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT4 (26), junto con una disminución del gen *ob* y de factor de necrosis tumoral α (TNFα) (27), que se asocian a fenómenos de resistencia a insulina. Asimismo se ha descrito un aumento de glucoquinasa hepática tras estimulación de receptores PPARγ (27).

Por otra parte, los receptores PPARγ también parecen ser los responsables de los efectos no hipoglucemiantes de las glitazonas. De hecho, los receptores PPARγ están presentes en endotelio y músculo liso vascular, así como en macrófagos (19,22,28), que son todos ellos tipos celulares íntimamente ligados con el desarrollo de lesiones vasculares. A modo de ejemplo, la migración y proliferación del músculo liso vascular parecen estar reguladas por receptores PPARγ. De hecho, el efecto antiaterogénico de las glitazonas parece estar mediado por la activación de dichos receptores, que se encuentran sobreexpresados en lesiones ateroscleróticas (19). Además, la unión de las glitazonas a los receptores PPARγ parece tener un efecto antiinflamatorio sobre monocitos y macrófagos, inhibiendo la expresión y la liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de estos tipos celulares (28). El efecto antiinflamatorio también se debe a la reducción de la liberación de factores quimiotácticos por parte de la célula endotelial (28). Asimismo, las glitazonas ejercen una acción inhibitoria sobre la expresión de metaloproteinasas en la pared vascular (22).

Por último, los receptores PPARγ parecen estar directamente implicados en la mejora de la función vascular derivada del uso de glitazonas. Así, la activación del receptor conduce a una disminución de la síntesis de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 en la célula muscular lisa o a una reducción de la entrada de calcio inducida por algunos vasoconstrictores (29). En definitiva, la activación de los receptores PPARγ parece reducir el estado proinflamatorio y los niveles de determinados marcadores de riesgo aterogénico.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

La rosiglitazona y pioglitazona se absorben rápidamente tras su administración oral consiguiéndose concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1 y 2 horas, respectivamente. Mientras que la ingesta de alimentos no influye en la absorción de rosiglitazona, en el caso de pioglitazona ésta se ve retrasada en 3-4 horas. La vida media de estos compuestos es de 3-4 horas y 3-7 horas para rosiglitazona y pioglitazona, respectivamente. Ambos fármacos presentan una fuerte unión a proteínas plasmáticas (99%), especialmente a albúmina (30).

Las glitazonas se utilizan solas o c ombinadas con metformina o sulfonilureas

La rosiglitazona es transformada a través de mecanismos de N-desmetilación e hidroxilación, seguidos de conjugación con sulfatos y ácido glucurónico, siendo la isoenzima 2C8 del citocromo p450 (CYP2C8) la principal responsable de su metabolismo. Los productos resultantes presentan cierto grado de actividad, aunque en mucho menor medida que la molécula original. En cuanto a pioglitazona, ésta es metabolizada por hidroxilación y oxidación en el hígado por las enzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. En base a resultados obtenidos en animales de experimentación, parece ser que los metabolitos denominados M-II, M-III y M-IV son farmacológicamente activos. En humanos se ha comprobado que en estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de M-III y M-IV son superiores o iguales que las de pioglitazona. La vida media de estos metabolitos es de 16-24 horas (30).

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Tanto la pioglitazona como la troglitazona son capaces de inducir la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, que es parcialmente responsable de su metabolismo. Por ello la eficacia y seguridad de ambas glitazonas puede verse afectada por la administración conjunta de fármacos que sean metabolizados por dicha isoenzima, como es el caso de algunas benzodiacepinas (alprazolam, diacepam), determinados corticosteroides, estatinas (simvastatina, lovastatina), calcioantagonistas (nifedipino, verapamil, diltiazem), lidocaína, eritromicina, ciclosporina o carbamacepina, entre otros. Por el contrario, la rosiglitazona no presenta interacciones con los fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450 (6,7).

Por otra parte pioglitazona puede disminuir la eficacia y biodisponibilidad de aquéllos anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol y noretindrona, debido a la inducción de CYP34A (6,7).

EFECTOS ADVERSOS

Al producir un aumento del volumen plasmático, las glitazonas pueden causar edema e insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes predispuestos. Sin embargo, no se han observado diferencias con respecto al grupo placebo en cuanto a la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva en sujetos sin alteraciones cardiacas previas al tratamiento. Además las glitazonas pueden favorecer la aparición de anemia por un fenómeno de hemodilución (6,7). En cualquier caso, las glitazonas están contraindicadas en pacientes con historial previo de insuficiencia cardiaca congestiva.

La rosiglitazona y pioglitazona están contraindicadas en el embarazo. Al igual que ocurre con otros fármacos, aunque los estudios en animales de experimentación han sido incapaces de demostrar un posible efecto teratogénico, la falta de datos en mujeres embarazadas hace recomendable evitar su uso durante dicho periodo. Asimismo, las glitazonas están contraindicadas durante la lactancia ya que se excretan por la leche materna (6,7).

Contrariamente a lo ocurrido con troglitazona, el tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona no parece estar asociado con fenómenos de hepatotoxicidad, si bien se recomienda un seguimiento de la función hepática en los sujetos tratados. En cualquier caso, el uso de estos fármacos está contraindicado en pacientes con problemas hepáticos previos.

PAUTAS GENERALES DE ADMINISTRACIÓN

La rosiglitazona y la pioglitazona han sido autorizadas por la FDA para uso en monoterapia o en terapia combinada con sulfonilureas, metformina o insulina en el caso de pioglitazona y con metformina en el caso de rosiglitazona. Por su parte, la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado el uso de rosiglitazona y pioglitazona exclusivamente en terapia combinada cuando no se consigue un adecuado control glucémico con metformina o sulfonilureas empleadas en monoterapia. Así, la asociación con metformina se ha aprobado en pacientes obesos, mientras que la asociación con sulfonilureas se recomienda sólo en pacientes en los que metformina esté contraindicada o sea mal tolerada. No está permitida la terapia combinada con insulina. La rosiglitazona se administra a razón de 4 mg/día repartidos en una ó dos tomas, pudiéndose aumentar la dosis hasta 8 mg/día en caso de respuesta inadecuada (6). La dosis recomendada de pioglitazona es de 15 ó 30 mg/día, siendo la dosis diaria máxima admitida de 45 mg/día (7).

En cuanto a las ventajas de la terapia combinada, estudios recientes han puesto de mani-

fiesto que la combinación de sulfonilureas con dosis bajas de rosiglitazona o pioglitazona resulta en una mejora del control glucémico (31,32). En lo referente a la asociación con metformina en pacientes con *diabetes mellitus tipo 2*, se ha demostrado que, aunque ambos fármacos actúan sobre la resistencia a insulina, su acción sobre el control glucémico puede potenciarse puesto que las glitazonas actuan preferentemente en tejidos periféricos, mientras que la metformina tiene preferencia por el tejido hepático (33). Las referencias (6) y (7) proporcionan una información detallada en cuanto a los diferentes ensayos clínicos realizados con rosiglitazona y pioglitazona tanto en monoterapia como en terapia combinada. En cualquier caso, y aunque se revelan como una alternativa prometedora para el tratamiento de la *diabetes mellitus tipo 2*, los diferentes ensayos clínicos que se encuentran actualmente en curso arrojarán en el futuro más luz sobre los efectos terapéuticos de esta nueva familia de antidiabéticos orales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmet P, McCarty D. The NIDDM epdemic: global estimates and projection: a look into the crystal ball. IDF Bull 40: 8-16, 1995.
2. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. Diabetologia 35: 389-397, 1992.
3. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetes 45: 1661-1669, 1996.
4. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, Whitcomb RW. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. Diabetes 46: 433-439, 1997.
5. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. N Engl J Med 338: 916-997, 1998.
6. Avandia. Prescribing Information. April 2000. Philadelphia, PA; Smith Kline Beecham Pharmaceuticals (http://www.avandia.com).
7. Actos. Prescribing Information. July 1999. Takeda, Lincolnshire, IL; Elli Lilly Company, Indianapolis, IN (http://www.actos.com).
8. Rosentock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly. Special considerations. Drugs and Aging 2001; 18: 31-44.
9. Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J, Mochizuki K, Niwa M, Arisaka T, Ikeda M, Kubota M, Wada M, Kanda T, Ikebuchi M, Tohdo R, Yamasaki Y. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. AD-4833 Champ-OGL Study Group. Diabetes Res Clin Practice 41: 35-43, 1998.
10. Saleh YM, Mudaliar SR, Henry RR. Metabolic and vascular effects of the thiazolidinedione, troglitazone. Diabetes Rev 7: 55-76, 1999.
11. Shimabukuro M, ZhouYT, Lee Y, Unger RH. Troglitazone loweres islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats. J Biol Chem 273: 547-550, 1998.
12. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. Ann Intern Med 134: 1-71, 2001.
13. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolinediones. Drugs 62: 1163-1180, 2002.
14. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacity and side effects of three thiazolinediones. Diabetes Care 23: 557, 2000.
15. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 334: 952-957, 1996.
16. Walker AB, Chattington PD, Buckingham RE, Williams G. The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects aganst impairment of endothelial function in Zucker fatty rats. Diabetes 48: 1448-1453, 1999.
17. Anand MM, Fonseca VA. Endohelial dysfunction and type 2 diabetes. Practical Diabetology 18: 23-27, 1999.
18. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y, Kaku B, Takahashi Y, Ohnaka M. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 84: 92-94, 1999.
19. Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. Circ Res 83: 1097-1103, 1998.
20. Law RE, Meehan WP, Xi XP, Graf K, Wuthrich DA, Coats W, Faxon D, Hsueh WA. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. J Clin Invest 98: 1897-1905, 1996.
21. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type diabetes. J Clin Endocrinol Metab 83:1818-1820, 1998.
22. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPAR : differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR activation in mononuclear phagocytes in vitro. Am J Pathol 153: 17-23, 1998.
23. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, Manoussakis S, Handanis S, Zairis M y col. The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during an acute coronary event in diabeteic patients. Clin Cardiol 23: 160-164, 2000.
24. Fonseca VA, Reynolds T, Hemphill D, Randolph C, Wall J, Valiquet TR, Graveline J, Fink LM. Effect of troglitazone on fibrinolysis and activated coagulation in patientes with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complicat 12: 81-186, 1998.
25. Ibrahimi A, Teboul L, Gaillard D, Amri EZ, Ailhaud G, Young P, Cawthorne MA, Grimaldi PA. Evidence for a common mechanism of action for fatty acids and thiazolidinediones antidiabetic agents on gene expression in preadipose cells. Mol Pharmacol 46: 1070-1076, 1994.
26. Bahr M, Spelleken M, Bock M, von Holtey M, Kiehn R, Eckel J. Acute and chronic effect of troglitazones (CS-045) on isolated rat ventricular myocytes. Diabetologia 39: 766-774, 1996.
27. De Vos P, Lefebvre AM, Miller SG, Guerre-Millo M, Wong K, Saladin R, Hamann LG, Staels B, Briggs MR, Auwerx J. Thiazolidinedione repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator activated receptor. J Clin Invest 98: 1004-1009, 1996.
28. Marx N. PPAR and vascular inflammation. Adding another piece to the puzzle. Circ Res 91: 373-374, 2002.
29. Law RE, Goetze S, Xi XP, Jackson S, Kawano Y, Demer L, Fishbein MC, Meehan WP, Hsueh WA. Expression and function of PPARgamma in rat and human vascular smooth muscle cells. Circulation 101: 1311-1318, 2000.
30. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. Ann Rev Med 52: 239-257, 2001.
31. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. Diabet Met 17: 40-47, 2000.
32. Schneider R, Egan J. Combination therapy with pioglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. Diabetes 107 (suppl 1): A117, 1999.
33. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 283: 1695-1702, 2000.

La asociación de diclofenaco y omeprazol es tan eficaz como el celecoxib para evitar el riesgo de hemorragia digestiva

Francisco Abad

SChan FKL, Hung LCT, Suen BY y col. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002; 347: 2104-10.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos ampliamente utilizados por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. Inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) con lo que bloquean la síntesis de prostaglandinas, que desempeñan un papel primordial tanto en el dolor como en la inflamación. No obstante, la prostaglandinas también son importantes como protectoras de la mucosa gástrica por lo que los AINE suelen producir efectos adversos, digestivos que en algunos casos pueden ser graves, como hemorragia digestiva. Actualmente se sabe que hay dos tipos de COX, la COX-1 que es constitutiva y está implicada en la protección de la mucosa gástrica, y la COX-2 que es inducida en los procesos inflamatorios. Por este motivo se pensó que los inhibidores selectivos de la COX-2 (actualmente solo están comercializados celecoxib y rofecoxib) tendrían una eficacia antiinflamatoria similar con menor riesgo de toxicidad digestiva, como se ha demostrado en varios ensayos clínicos. Pero la fisiopatología no es tan sencilla porque se ha visto que la COX-2 también puede ser inducida en la mucosa digestiva cuando se producen lesiones y contribuiría a la curación de las mismas. De este modo, en algunos casos los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden retrasar la curación de las úlceras.

Aunque los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen menor riesgo de efectos adversos digestivos, presentan el inconveniente de un precio muy elevado, lo que limita su utilización a pacientes de alto riesgo de hemorragia digestiva. Los pacientes que han tenido un episodio previo de hemorragia digestiva por AINE y precisan continuar el tratamiento antiinflamatorio presentan un riesgo muy elevado de recurrencia de la misma, por lo que serían candidatos ideales para el tratamiento con este grupo de fármacos. Otra posibilidad es la asociación de un AINE clásico con omeprazol, que ha demostrado reducir el riesgo de hemorragia digestiva. De hecho, las recomendaciones nacionales o internacionales aconsejan la utilización de un inhibidor selectivo de la COX-2 o la combinación de un AINE con omeprazol en los pacientes con alto riesgo de enfermedad ulcerosa que precisan tratamiento antiinflamatorio. El objetivo de este ensayo clínico doble ciego era comparar estas dos opciones terapéuticas. Se incluyeron 287 pacientes con enfermedades articulares (87% artrosis, 2% artritis reumatoide y 11% otras), no infectados por *Helicobacter pylori* o en los que se había erradicado la infección, que habían presentado una hemorragia por úlcera y que necesitaban tratamiento con AINE a largo plazo. Después de la curación de la úlcera, se distribuyeron aleatoriamente a recibir tratamiento con celecoxib 200 mg/12 h o diclofenaco 75 mg/12 h asociado a omeprazol 20 mg/día durante 6 meses.

La variable principal fue la recurrencia del sangrado por úlcera, que apareció en 7 pacientes con celecoxib (4,9%) y en 9 con diclofenaco más omeprazol (6,4%, diferencia no significativa). Además, la incidencia de molestias digestivas fue mayor en el grupo de celecoxib aunque tampoco era significativa *(tabla 1)*.

En cuanto a la eficacia, la reducción del dolor y de la actividad de la enfermedad también fue similar con los dos tratamientos, como cabría esperar de la administración de dosis altas de ambos fármacos. De hecho el abandono por

AINE
Antinflamatorios No Esteroideos

COX
Ciclooxigenasa, enzima que sintetiza las prostaglandinas

Correspondencia:
Francisco Abad
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.
c/ Diego de León, 62.
28006 Madrid
correo-e:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

Tabla 1 | **Frecuencia de efectos adversos con celecoxib o diclofenaco más omeprazol. Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.**

Parámetro	Celecoxib (n=144)	Diclofenaco+omeprazol (n=143)
Efectos adversos digestivos	16,0%	9,8%
dispepsia	15,3%	8,4%
hemorragia digestiva por úlcera	4,9%	6,4%
Efectos adversos renales	24,3%	30,8%
hipertensión	13,9%	18,9%
edema periférico	4,9%	5,6%
insuficiencia renal	5,6%	6,3%
Infarto de miocardio o angina	1,4%	1,4%
Abandono por efectos adversos	10,5%	9,8%

falta de eficacia fue similar: 2,8% con celecoxib y 2,1% con diclofenaco más omeprazol.

Los autores concluyen que las dos estrategias terapéuticas presentan una eficacia similar, por lo que debemos tener en cuenta el coste del tratamiento en nuestro medio a las dosis utilizadas en este estudio: celecoxib 2,70 €/día y la asociación de diclofenaco más omeprazol 1,11-1,35 €/día de acuerdo al precio de referencia. Además, el coste nos puede resultar aún más barato si prescribimos las especialidades farmacéuticas genéricas más baratas de diclofenaco y omeprazol (un total de 0,64 €/día). Por este motivo, la relación coste/efectividad es más favorable para la asociación de AINE y omeprazol y se convierte en la opción de primera elección en pacientes de alto riesgo de hemorragia digestiva, utilizando los AINE de elección que son diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno. No obstante, debemos tener en cuenta que ninguna de las dos opciones terapéuticas presenta una eficacia del 100%, por lo que los pacientes de alto riesgo deben ser monitorizados estrechamente y se deben seguir buscando otras opciones terapéuticas más eficaces.

Eficacia de la galantamina en la demencia vascular

Francisco Abad

Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S y col. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. Lancet 2002; 359: 1283-1290.

La demencia vascular constituye la segunda causa de demencia por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Además, muchos pacientes presentan una demencia mixta, es decir, enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular, debido a que varios factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial pueden aumentar la incidencia de las dos. Los síntomas más típicos de cualquier demencia son las alteraciones cognitivas, que se ha demostrado que mejoran con los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, parece lógico probar si estos fármacos también pueden ser beneficiosos en los pacientes con otros tipos de demencia. En este ensayo clínico se evalúa el efecto de uno de estos fármacos, la galantamina, en pacientes con demencia vascular probable o enfermedad de Alzheimer combinada con enfermedad cerebrovascular.

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo, en el que 396 pacientes fueron tratados con galantamina 24 mg/día (en dos tomas) y 196 pacientes con placebo durante 6 meses. De acuerdo con los criterios clínicos internacionales, el 49% de los pacientes presentaban enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular, el 42% demencia vascular y el 9% un diagnóstico intermedio. Se podían incluir pacientes con enfermedad leve a moderada porque el test mini-mental debía estar entre 10 y 25. Alrededor del 70% de los pacientes padecían enfermedades cardiovasculares. En la resonancia magnética, más del 40% de los pacientes tenían infarto cerebral de un territorio y cerca del 45% infartos lacunares.

Existían dos variables primarias y en las dos la galantamina fue significativamente superior al placebo. En la escala ADAS-cog (subescala

La galantamina es el primer fármaco para el que se ha demostrado un efecto neuroprotector antiapoptótico en la demencia

cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer) el grupo tratado con galantamina mejoró 1,7 puntos y el grupo placebo empeoró 1 punto. Aunque es difícil de valorar la relevancia clínica de una diferencia de 2,7 puntos en una escala que tiene 70 puntos, la magnitud de este beneficio es similar al que se ha encontrado con los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada. El porcentaje de pacientes que mejoró al menos 4 puntos en el ADAS-cog, una diferencia que puede ser clínicamente relevante, fue de 35,3% con galantamina y de 22,2% con placebo (p=0,005). En la escala CIBIC-plus (impresión de cambio basada en la entrevista del médico además de la información del cuidador) el 74% de los pacientes tratados con galantamina mejoraron o se mantuvieron estables, frente a solo el 59% con placebo.

En las variables secundarias también se encontró una mejoría significativa de la galantamina en las actividades de la vida diaria y en los trastornos de conducta, lo que podría retrasar la necesidad de que los pacientes sean ingresados en un centro de cuidados mínimos.

Aunque el estudio no tenía poder estadístico suficiente para encontrar diferencias entre subgrupos, en las dos variables principales se encontró una mayor significación estadística para los pacientes con enfermedad de Alzheimer asociada a enfermedad cerebrovascular, en los que se observaba un deterioro progresivo del grupo placebo y una cierta mejoría o estabilización con el tratamiento, al igual que se ha visto en los estudios previos con inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer pura. En los pacientes con demencia vascular no se alcanzó la significación estadística, pero se observó una mayor mejoría del grupo de galantamina con una estabilización del grupo placebo. El beneficio fue similar en los pacientes con enfermedad leve (mini-mental mayor o igual a 18 puntos) y moderada (mini-mental menor de 18 puntos).

Aunque la galantamina fue bien tolerada, un número importante de pacientes abandonó el estudio por efectos adversos, fundamentalmente náuseas y vómitos: 19,7% frente a solo 8,2% con placebo. Estos efectos adversos aparecieron al principio del tratamiento porque el incremento de dosis era demasiado rápido (inicio con 4 mg/día que aumentaba 4 mg cada semana hasta 24 mg/día en la sexta semana), ya que la pauta recomendada actualmente no se asocia a tantos efectos adversos (inicio con 4 mg/12 h que a las 4 semanas se aumenta a 8 mg/12 h y si no se consigue la respuesta deseada a las 4 semanas se aumenta a 12 mg/12 h).

La galantamina presenta algunas diferencias con respecto a otros inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezilo y la rivastigmina, ya que es un inhibidor más débil de esta enzima pero puede actuar a otros niveles; en concreto, se ha descrito que modula los receptores nicotínicos y, en nuestro laboratorio, se ha observado cierto efecto neuroprotector. Por este motivo, no podemos saber si este efecto beneficioso de la galantamina en la demencia vascular será similar con donepezilo o rivastigmina, aunque algunos estudios preliminares parecen indicar que es así. No obstante, en cualquiera de los casos estos tratamientos no hacen nada más que retrasar alrededor de un año la progresión de la enfermedad, pero no detienen el deterioro, por lo que es muy importante que se sigan buscando fármacos que actúen a otros niveles.

En conclusión, la galantamina es eficaz en los dos tipos más frecuentes de demencia, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, lo que puede ayudar a realizar un tratamiento más precoz sin necesidad de esperar a que se haga un diagnóstico preciso del tipo de demencia. No obstante, mientras no existan más estudios que confirmen estos resultados, esta indicación no será autorizada por las Autoridades Reguladoras.

Coordinado por José A. González Correa
Universidad de Málaga

Disnea y artralgias

Cristóbal Urbano Carrillo, Antonio Esteban Luque, Pedro Chinchurreta Capote y José Francisco Martínez Rivero

Paciente mujer de 62 años. Alergia a sulfamidas. No presenta factores de riesgo cardiovascular. Artritis reumatoide de larga evolución en seguimiento en consultas de reumatología, a las que no acude desde hace 2 años. Prótesis de ambas caderas y de rodilla izquierda. Anemia ferropénica estudiada por hematología, requiriendo en alguna ocasión hierro parenteral. No antecedentes de cardiopatía. En tratamiento previo con antiinflamatorios esteroideos (que han ido cambiando en relación con la aparición de molestias gástricas) y un protector gástrico (famotidina).

ENFERMEDAD ACTUAL

Estando previamente asintomática, desde el punto de vista cardiovascular, en los últimos dos días la paciente refiere clínica de disnea progresiva que se ha hecho de pequeños esfuerzos. No presenta ortopnea ni disnea paroxística nocturna, ni refiere edematización de miembros ni abdomen. No refiere dolor torácico, ni fiebre ni clínica respiratoria, digestiva ni urinaria. La paciente comenta que en las últimas semanas ha empeorado de su artralgia habitual. Acude a Urgencias donde entre otras pruebas complementarias, se realiza radiografía de tórax que muestra índice cardiotorácico (ICT) elevado de manera importante, y ligera redistribución vascular, no concordante con la clínica.

EXPLORACIÓN

La paciente, consciente y orientada, presenta buen estado general y se encuentra bien hidratada y perfundida. Las cifras de presión arterial son de 160/80. Temperatura: 37ºC.
Frecuencia cardiaca: 95 lpm.
Exploración por aparatos:
Cabeza y cuello: pulsos carotídeos palpables y simétricos. Presión venosa yugular elevada.
Tórax: Auscultación cardiaca: Rítmica y regular, tonos apagados, con soplo sistólico II/IV, R2 presente. Auscultación respiratoria: murmullo vesicular conservado, excepto en base izquierda. Crepitantes bibasales.
Abdomen: Blando y depresible, no se palpan masas ni visceromegalias. No presenta ascitis.
Miembros inferiores: Edemas maleolares. Pulsos conservados. Deformidades en dedos.
Ausencia de pulso paradójico. Saturación O_2 basal por pulsioximetría: 94%.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (EN ÁREA DE URGENCIAS)

ECG: Ritmo Sinusal a 96 latidos por minuto. Eje eléctrico normal bajo voltaje (suma de las ondas R+S en I, II y III <15 mm). T aplanada difusa.
Radiografía de tórax: derrame pleural izquierdo. ICT aumentado global severo en "botella"
Analítica: Hemoglobina 8,6 mg/dl, Hematocrito 30,7%, VCM 64, HCM 18, Plaquetas 293000, Leucocitos 12580 (Neutrófilos 87%). Actividad Protrombina 93%, Glucosa 160 mg/dl, Urea 48 mg/dl, Creatinina 0,91 mg/dl, Iones normales.

EVOLUCIÓN

Se diagnostica por el Servicio de Urgencias de Insuficiencia Cardiaca secundaria a cuadro anémico e ingresa en área de Observación para tratamiento deplectivo y transfusión sanguínea. Se trasfundieron 2 unidades de concentrados de hematíes y se inicia tratamiento con diuréticos y vasodilatadores intravenosos. La paciente apenas mejora de su sintomatología, a pesar de haber corregido las cifras de hemoglobina (hemoglobina postransfusional de 10,6 mg/dl), persistiendo en la placa de control la cardiomegalia observada previamente. Ante la no resolución de la clínica, solicitan desde el Servicio de Urgencias valoración de la paciente por Cardiología.

Ante los hallazgos exploratorios y la valoración de radiología y electrocardiograma, se decide realizar ecocardiografía portátil que muestra cavidades de tamaño normal, no se detectan flujos anómalos, derrame pericárdico postero-inferior de unos 20 mm y colapso parcial de AD. Contractilidad aparentemente conservada.

Cristóbal Urbano Carrillo, Antonio Esteban Luque, Pedro Chinchurreta Capote y José Francisco Martínez Rivero.
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario "Carlos Haya". Málaga.

Correspondencia:
José Antonio González Correa
Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.
Tfno: 952 13 15 69
Email: correa@uma.es

Ingresa en planta de Cardiología para completar estudio.

EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA (SERVICIO DE CARDIOLOGÍA)

TAC TÓRAX: derrame pericárdico moderado con colapso parcial de cavidades, sin otras alteraciones significativas.

ECOCARDIOGAFÍA: DDVI 62 mm, DSVI 38 mm, Fracción de Eyección Ventrículo Izquierdo 51%. Derrame pericárdico moderado (valorado en modo bidimensional) global sin colapso significativo de cavidades. Dilatación de VI. Hipoquinesia posterior.

ANALÍTICA: VSG 70 mm/hora, Ácido úrico 6,79 mg/dl, Bilirrubina total 0,43 mg/dl, Bilirrubina directa 0,13 mg/dl, Colesterol total 115 mg/dl, (HDL 36 mg/dl, LDL 64 mg/dl, VLDL 14 mg/dl), GOT 12 U/l, GPT 24 U/L, GGT 22, Fosfatasa alcalina 73, Amilasa 37, CK 5, LDH 137 U/L, proteínas totales 6,18 g/dl, Hierro 12 microgr/dl. Ferritina 27 ng/ml.

Marcadores tumorales: CEA 1,7 ng/ml, alfaFP 1,1 ng/ml, CA125 23,7 U/ml, CA 19.9 6 U/ml.

Serología: PCR 72 mg/l, Micoplasma pneumoniae IgG 0,57 (negativo), CMV IgM 0,031 (negativo), CMV IgG 27.453 u/ml (positivo).

Estudio hormonal tiroideo normal.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN POSTERIOR

Tras suspender tratamiento deplectivo con diuréticos, se inició tratamiento con antinflamatorios, concretamente indometacina 25 mg cada 6 h; a lo que se añadió corticoterapia con prednisona a dosis de 60 mg/día en pauta descendente, mejorando espectacularmente la clínica de la paciente, tanto cardiovascular como articular, por lo que se decide alta con diagnóstico de DERRAME PERICÁRDICO SECUNDARIO A ARTRITIS REUMATOIDE, con revisión posterior en consulta, en la que se evidenció resolución radiológica del cuadro.

DISCUSIÓN

Las cardiopatías secundarias a enfermedades sistémicas son las responsables de cuadros clínicos a los que nos enfrentamos de manera habitual en nuestra práctica diaria, aunque en muchas ocasiones pasamos por alto este grupo de cardiopatías. En concreto, la artritis reumatoide, enfermedad sistémica de amplia prevalencia en nuestro medio, presenta un espectro de afectación cardiaca que puede ir desde la pericarditis y miocarditis hasta coronariopatía, sin olvidar por supuesto, las valvulopatías secundarias. Aunque la cardiopatía contribuye de forma significativa a la morbimortalidad de estos pacientes, existe una notable discrepancia entre la baja frecuencia del diagnóstico clínico y los hallazgos post mortem presentes en todos los pacientes. En el caso expuesto, cabe destacar la importancia de la anamnesis y antecedentes de la paciente para llegar al diagnóstico, descartando mediante serología y demás pruebas complementarias otro origen del cuadro. En muchos casos el derrame pericárdico en la artritis reumatoide cursa de manera subclínica, aunque en períodos de actividad de la enfermedad se pueden presentar afectaciones pericárdicas significativas, incluso pudiendo llegar a taponamiento cardíaco. Estos datos hacen que debamos tener presente este tipo de cardiopatía secundaria en nuestra práctica clínica habitual. Sin olvidar, que la utilización inadecuada y errática de antiinflamatorios conlleva un mal control de la enfermedad.

Intoxicación digitálica con fines autolíticos

Pedro Antonio Chinchurreta Capote, Cristóbal Urbano Carrillo, José Francisco Martínez Rivero, Alfonso Arias Recalde

Mujer de 27 años de edad. No presenta patología orgánica de base ni antecedentes familiares dignos de interés. Desde hace un año, se encuentra en tratamiento con paroxetina por presentar cuadro depresivo con ideas autolíticas.

No se han registrado intentos previos de autolisis, si bien ha requerido ingreso hospitalario en alguna ocasión. Tres semanas antes de su actual ingreso, abandona voluntariamente el tratamiento con paroxetina.

En la última semana, adquiere cuatro cajas de digoxina en diferentes farmacias, preparando un total de 150 comprimidos de 0.25 mg (37.5 mg en total).

El día en que acontecerá el ingreso, sobre las 16:00 h ingiere la totalidad de los comprimidos con el estómago vacío, vomitando contenido gástrico y restos del medicamento poco después en dos ocasiones. Avisa al 061 sobre las 20:00 h, cuando la unidad se presenta en su casa la encuentra consciente, eupneica y hemodinámicamente estable (TA 140/80 mmHg). El trazado electrocardiográfico *(Fig. 1)* presenta los siguientes signos: bloqueo aurículao-ventricular (BAV) variable a 40 lpm y segmento ST descendido universalmente con cubeta digitálica (ascendido en aVR y V1).

Se procede a la administración de atropina (1 mg), pasando a ritmo nodal a 100 lpm y es trasladada al centro de referencia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

A su ingreso en el Hospital de referencia presenta buen estado general. Se encuentra bien hidratada y prefundida, consciente, orientada y colaboradora.

Exploración:

Cabeza y cuello: Pupilas midriáticas reactivas a la luz. Pulsos carotídeos palpables y simétricos. No ingurgitación yugular.

Ap.cardio-respiratorio: La presión arterial es de 175/80 mmHg. FC 98 lpm. Eupneica. SpO2 99%. Tª 36.5ºC. Auscultación cardio-respiratoria rítmica sin soplos y con mur-

Pedro Antonio Chinchurreta Capote, Cristóbal Urbano Carrillo, José Francisco Martínez Rivero y Alfonso Arias Recalde. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario "Carlos Haya". Málaga.

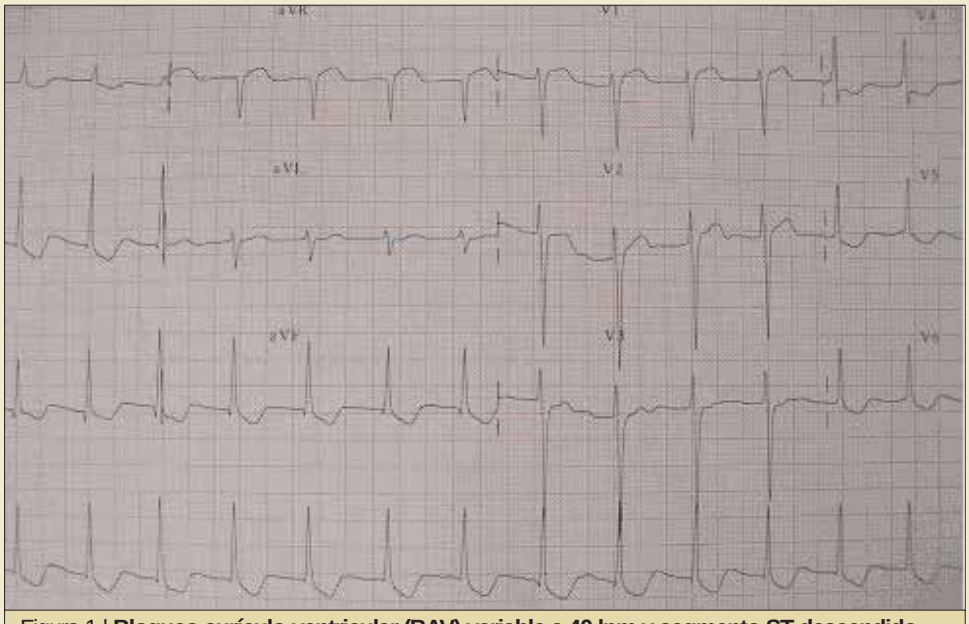


Figura 1 | **Bloqueo aurículo-ventricular (BAV) variable a 40 lpm y segmento ST descendido universalmente con cubeta digitálica (ascendido en aVR y V1).**

mullo vesicular conservado.
Abdomen no doloroso, sin masas ni visceromegalias.
Extremidades: Pulsos periféricos conservados. No se evidencian edemas en miembros inferiores.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitan electrocardiograma, radiografía de tórax, bioquímica básica, hemograma, coagulación y determinación de niveles de digoxinemia.

EVOLUCIÓN

A su llegada al área de Observación (21:20 h) continúa estable hemodinámicamente. ECG con taquicardia supraventricular y BAV variable a 100 lpm. Se inicia tratamiento con carbón activado.

En la analítica destaca Na^+ 136, K^+ 6.4 y digoxinemia > 4 ng/mL (pendiente de realizar más diluciones para alcanzar el valor real). Se solicitan al Servicio de Farmacia del hospital los anticuerpos antidigoxina.

A las 23:00 h se produce parada cardiorrespiratoria por fibrilación ventricular, iniciándose maniobras de reanimación con desfibrilaciones repetidas, intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica, masaje cardiaco externo y la administración de adrenalina (repetidamente cada 2-3 minutos), atropina (3 mg), fenitoína, lidocaína, sulfato de magnesio, bicarbonato (1 M) y anticuerpos antidigoxina (240 mg). Se desfibrila tras cada episodio de fibrilación ventricular de los que sale en todas las ocasiones en asistolia para caer de nuevo en fibrilación ventricular minutos después, llegando a precisar hasta dieciocho descargas. Finalmente la paciente revierte, tras 45 minutos de RCP, a ritmo nodal acelerado con pulso y movimientos respiratorios espontáneos que requirieron aumentar sedorrelajación. Se obtiene gasometría venosa con pH 6.97, pCO_2 152, pO_2 51, HCO_3- 10 y EB -29 al final de la reanimación.

Pasa a UCI donde ingresa sedada y conectada a ventilación mecánica. Recupera consciencia sin déficit neurológico residual, retirándose ventilación mecánica a las 11 h de la intubación. Al inicio presentó hipoxia relativa con infiltrados en radiografía de tórax compatibles con broncoaspiración. En las primeras 12 h apareció fiebre con positividad del broncoaspirado (Streptococcus pneumoniae multisensible) y del urocultivo (Klebsiella pneumoniae multisensible) que respondió bien a antitérmicos y cefuroxima. Los niveles máximos de digoxinemia alcanzados fueron de 40 ng/mL neutralizados con 960 mg de antídoto (anticuerpos antidigoxina) que suponen un total de doce viales, según protocolo. Dado que inicialmente solo se disponían de tres frascos de anticuerpos antidigoxina en Servicio de Farmacia, fue necesario contactar con otros Hospitales cercanos para conseguir la cantidad necesaria. Progresivamente desaparecieron los signos de intoxicación, desapareciendo las arritmias y mostrando taquicardia sinusal persistente en el monitor. Las alteraciones analíticas iniciales (hipercaliemia y acidosis metabólica) se normalizaron al alta, apareciendo después ligera insuficiencia renal (1.67 mg/dL) que se recuperó espontáneamente. En el último control analítico destaca CK 20.368, en posible relación con la reanimación. Se realizó control ecocardiográfico transtorácico que fue normal.

La paciente es dada de alta a su domicilio cinco días después de su ingreso, no presentando secuelas neurológicas, trastornos respiratorios ni renales. Se remite para seguimiento a la Unidad de Psiquiatría.

DISCUSIÓN

En la actualidad los anticuerpos Fab antidigoxina son el tratamiento de elección de la intoxicación digitálica grave en los países desarrollados. Numerosos estudios han demostrado alta eficacia con práctica ausencia de efectos secundarios. En nuestro medio su elevado coste hace que su disponibilidad no esté generalizada en todos los Hospitales. No obstante, el coste del tratamiento tradicional (con estimulación cardiaca transitoria y el tratamiento antiarrítmico a base de lidocaína o fenitoína), incluyendo el aumento de estancia en la unidad de vigilancia intensiva, frente al que comporta el uso de los anticuerpos anti-digoxina hace que las diferencias sean mínimas. En nuestro caso se evidencia el éxito de dicho tratamiento con una corta estancia en UVI, por lo que sería deseable disponer de ellos, en la mayor brevedad posible, para el tratamiento de intoxicaciones importantes.

¿Randomizar o Aleatorizar?

Luis Labeaga

Luis Labeaga
Jefe Farmacología
FAES FARMA, S.A.
email:llabeaga@faes.es

Estimado Dr. Antonio G. García

He leído su artículo sobre "El fármaco y la palabra", publicado en la nueva revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica", Vol. 1, No. 2, 81-83 (Sept. 2003) y debo felicitarle por la claridad y certeza de sus comentarios y por el gran número de anglicismos que recoge. Al final de su comentario señala que le "enviemos nuestras sugerencias" para mantener un lenguaje vivo. Ahí va una, aunque es probable que esté equivocado. Usted propone la palabra "aleatorizado" en sustitución de "randomizado". Esto supone que puede existir el verbo "aleatorizar" del cual, la palabra señalada sería su participio. He buscado dicho verbo en unos cuantos diccionarios y no lo encuentro, quizá usted lo encuentre y en cuyo caso ruégole me envíe referencia. Sólo existen palabras del tipo "aleatorio", "aleatoria", etc..

Yo sugiero que para sustituir a "randomizado o randomización", se utilice el término: "distribución aleatoria" o "diseño aleatorio". Me suena tan mal aleatorizado como randomizado. Ya me contará.

Saludos sinceros

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

Nota del Director

Estimado Dr. Labeaga:

Estoy de acuerdo con usted. Aleatorizado no existe, pues tampoco existe aleatorizar. Lo más sencillo sería decir ensayo clínico aleatorio, aunque sería impreciso. Por tanto, me quedo con su sugerencia, distribución aleatoria, aunque sea larga; hablar correctamente es más importante que la brevedad.

Citocina o citoquina, ¿cuál es la mejor traducción?

Josep-E. Baños y Elena Guardiola

Josep-E. Baños[1] y Elena Guardiola[2]
1 Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra.
2 Departamento de Investigación y Desarrollo. Química-Farmacéutica Bayer. Barcelona.

Para los que consideramos que el lenguaje científico debe mantener los mismos criterios de rigurosidad que el literario, la sección El fármaco y la palabra supone una magnífica noticia. El primer artículo del profesor Antonio García comenta irónicamente el abuso de los anglicismos dentro de la farmacología (1) y abre el camino para el amplio debate de los términos más adecuados en nuestra área de conocimiento.

Aprovechando la invitación para enviar sugerencias a esta sección, nos permitimos contribuir mediante la discusión sobre la traducción de 'cytokine' y otros términos como 'interleukin', 'kinin', 'limphokin', o 'taquikinin'. En la formación de todos ellos interviene la partícula griega 'kin' que significa movimiento *(kínesis=movimiento, kinetikós=móvil)*, ampliamente utilizada en la terminología médica. Baste recordar una de las partes de

nuestra disciplina, la 'pharmacokinetics', cuya traducción no es farmacoquinética sino, naturalmente, farmacocinética. Sin embargo, el empleo de los términos interleuquina, bradiquinina o citoquina es relativamente común y, de hecho, son los recomendados en la sección **El fármaco y la palabra** (1). Pero en los libros de farmacología españoles no existe un acuerdo unánime al respecto de cómo traducir los términos que contienen la partícula 'kin' en su origen griego. Por ejemplo, en la cuarta edición recientemente publicada de *Farmacología Humana* (2) se habla de citoquinas, bradiquinina, quininas, quinasas y quimioquinas cuando en la edición anterior (3) el criterio era preferir citocinas, bradicinina, cininas, cinasas y quimiocinas. En su cuarta edición aparecen, asimismo, en las mismas páginas interleukina 1 o interleukina 2, lo cual no deja de sorprender. Además, se emplean los términos 'discinesia', 'acinesia', 'fármacos procinéticos' o 'cinetósicos'. En cambio, en la no menos reciente *Farmacología Fundamental* (4) el criterio es hablar de citocinas, bradicinina y cininas. Para acabar de complicar la cosa, la Denominación Oficial Española (DOE) (5) de streptokinase y urokinase es estreptoquinasa y uroquinasa, pero no todos los autores siguen la DOE en sus obras (6) ¿Cuáles son, pues, los términos correctos?

Debe reconocerse de entrada que esta confusión no es tan solo propia de farmacólogos. En un muy recomendable artículo (7), Fernando Navarro ha realizado una larga disquisición sobre las razones para utilizar una u otra forma para concluir con la recomendación de traducir las palabras que llevan 'kin' con la forma 'cin'. Así se hizo en el pasado para crear los neologismos acinesia, síndrome hipercinético, cinetosis o la ya citada farmacocinética, que nadie parece discutir. El motivo del paso de la 'k' a la 'c' no es una cuestión moderna, pues se remonta al latín que sustituyó la kappa griega por la 'c' en la mayoría de los helenismos que adoptó. En opinión de Navarro, todo el lío empezó cuando idiomas que emplean con naturalidad la letra 'k' como el inglés, el alemán o el francés, comenzaron a crear neologismos tomados del griego sin pasar por el latín. Esto sembró de dudas la castellanización de muchos de ellos pero, en traducción, la coherencia es un requisito inexcusable y el empleo de criterios cambiantes lleva a una indeseable confusión terminológica. Parece claro que 'akinesia' es acinesia y no aquinesia, y 'kinetics' es cinética y no quinética; entonces, ¿por qué bradiquinina y no bradicinina, taquiquinina y no taquicinina, linfoquina y no linfocina? Parecería lógico adoptar la misma regla para todos los casos; así, por ejemplo, la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales adoptó el principio de pasar 'kin' siempre a 'quin' (8). Es una opción respetable si se aplica a todos los términos.

No deseamos aburrirles más. En nuestra opinión, la existencia de numerosas palabras en el lenguaje médico que son resultado de la traducción de 'kin' por 'cin' y la necesidad de mantener una coherencia en la denominación de familias etimológicas nos inclina a la opinión de Navarro: citocinas y no citoquinas. Y, por tanto, la misma regla debería aplicarse al resto de términos similares. No estamos solos en esta opción, pues diversas obras de referencia también la apoyan (9-12) y otras lenguas románicas como el catalán han optado por ella (13). La polémica está pues servida. **Actualidad en Farmacología y Terapéutica** es un buen instrumento para discutir a fondo la cuestión y llegar a un deseable consenso en este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. García AG. El fármaco y la palabra. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2003; 1:81-3.
2. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997.
4. Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra, Cadavid I. Farmacología Fundamental. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 2003.
5. Cortés Montejano EM, comp. Denominación Oficial Española (DOE) de Sustancias Medicinales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
6. Pérez J, Bosch X, Betriu A. Infarto agudo de miocardio. En: Rodés J, Carné X, trilla A, editores. Manual de Terapéutica Médica. Barcelona: Masson, 2000; 125-34.
7. Navarro FA. ¿Citocinas, citoquinas o citokinas? Med Clin (Barc) 2001; 116:316-8.
8. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Vocabulario científico y técnico. 3ª ed. Madrid: Espasa Calpe, 1996.
9. Medicina Clínica. Manual de estilo de publicaciones biomédicas. Barcelona: Doyma, 1993.
10. Ruiz Torres F. Diccionario de términos médicos inglés-español español-inglés. Valladolid: Zirtabe, 1999.
11. Diccionario Mosby Inglés-Español Español-Inglés de Medicina. Madrid: Harcourt, 2001.
12. Dorland Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. 28ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1997.
13. Ramis J (coord). Diccionari Enciclopèdic de Medicina. 2ª ed. Barcelona: Enciclopedia Catalana, 2000.

Diccionario de términos farmacológicos y médicos

En esta sección iremos recogiendo paulatínamente la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo. ***Envíenos sus sugerencias***. El lenguaje está vivo y, por tanto, es cambiante. En primer lugar aparece escrito el término en la forma que consideramos más correcta (y en paréntesis, las formas que consideramos incorrectas):

- **ADN** (DNA)
- **Bradicinina** (bradikinina, bradiquinina)
- **Citocina** (citoquina, citokina)
- **Distribución aleatoria** (randomizado, aleatorizado)
- **Fármaco** (droga)
- **Grave** (severa)
- **Interleucina** (interleuquina, interleukina)
- **Investigación extramuros** (outsourcing)
- **Tolerabilidad** (tolerancia)

Abreviaturas más usadas

- **AEM:** Agencia Española del Medicamento
- **BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio
- **FDA:** "Food and Drug Administration" (Agencia gubernamental que regula los medicamentos en EE.UU.
- **iv:** intravenoso
- **d:** día
- **EECC:** Ensayos Clínicos
- **g:** gramo
- **mg:** milígramo
- **sc:** subcutáneo
- **µg:** microgramo

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

APARATO CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

El **imidaprilo** (Tanatril®, Rottapharm) y el **zofenoprilo** (Zofenil®, Menarini) son dos agentes inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (ECA), indicados en el tratamiento de la **hipertensión arterial** leve a moderada.

El papel del sistema renina-angiotensina es crucial en la regulación de la presión sanguínea. Se trata de una cascada enzimática que resulta en la formación de angiotensina II. Las etapas principales son la trasformación del angiotensinógeno en angiotensina I (catalizado por la renina, con mecanismo de regulación a nivel renal) y el paso de angiotensina I a angiotensina II (catalizado por el enzima angiotensina convertasa o enzima convertidora de angiotensina: ECA).

Existen dos formas principales de actuar farmacológicamente sobre el sistema renina-angiotensina:

- *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)*
- *Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II):*

Los IECA actúan inhibiendo la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II. Son especialmente valiosos en la hipertensión arterial de origen renal y vasculorrenal, proporcionando efectos beneficiosos sobre gran cantidad de procesos relacionados con ella, como la insuficiencia cardiaca y la nefropatía. No obstante, están contraindicados en caso de estenosis bilateral de la arteria renal y su principal efecto secundario es la tos seca (1-5%[1]). Deben evitarse en el embarazo y en mujeres con posibilidad de gestación.

Por su parte, el mecanismo de acción de los ARA-II consiste en el bloqueo de la unión de la angiotensina II a su receptor específico $AT_{(1)}$. Su principal ventaja es que no producen tos y probablemente producen los mismos efectos beneficiosos que los IECA. Este grupo también ha crecido notablemente, encontrándose entre ellos losartán, valsartán, irbesartán.

En este contexto acaban de ser comercializados en España dos nuevos IECA: imidaprilo y zofenoprilo. Ambos están estrechamente relacionados estructural y farmacológicamente con otros agentes IECA, especialmente con enalaprilo y ramiprilo, en el caso del imidaprilo, y con captoprilo en el caso del zofenoprilo.

Los dos nuevos agentes han demostrado su eficacia y seguridad en estudios clínicos controlados, en pacientes con hipertensión leve a moderada. Sin embargo, no parece que aporten nada significativo, desde una perspectiva tanto molecular como clínica. No en balde, hay comercializados en España nada menos que 11 IECA, lo que supone un total de 424 formatos comerciales. Una cifra tan obvia que no precisa comentario adicional alguno.

(1) *Se han citado frecuencias de hasta un 20% por parte de algunos autores.*

Correspondencia:
Santiago Cuéllar
Consejo General de Colegios Farmacéuticos
C/ Villanueva 11
Madrid

TERAPIA DERMATOLÓGICA

TRATAMIENTO DE HERIDAS Y ÚLCERAS

La **becaplermina** (Regranex®, Vita) es una forma recombinante del *Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas* (PDGF) humano, obtenida mediante técnicas de ADN recombinante a partir de cultivos de *Saccharomyces cerevisae*. La especialidad ha sido autorizada en España para el tratamiento adecuado de la herida, junto con otras medidas, para estimular la granulación y por ello la cicatrización en todo su grosor de las **úlceras diabéticas neuropáticas crónicas** de superficie menor o igual a 5 cm^2.

Administrado localmente (tópicamente) sobre úlceras cutáneas, previa limpieza y desbridamiento del tejido necrótico, la becaplermina facilita el restablecimiento de la quimiotaxis y la proliferación de las células implicadas en la reparación de la piel, en especial fibroblastos. El efecto predominante de la becaplermina es un aumento de la formación de tejido de granulación, componente básico en el proceso de cicatrización de las úlceras cutáneas.

Las úlceras cutáneas son una complicación frecuente de los pacientes diabéticos a largo plazo. Salvo las medidas de tratamiento para contrarrestar la posible infección, mediante el empleo de los antibióticos adecuados, así como el resto de medidas higiénicas y desbridamiento del tejido necrótico, no se puede hacer mucho más y se espera la recuperación, generalmente lenta e incompleta, del proceso.

La diabetes dificulta la respuesta inmunológica, que es determinante en la cicatrización de las úlceras cutáneas, por lo que cualquier opción terapéutica también pasa por un adecuado control de la glucemia en este tipo de pacientes.

La eficacia clínica comprobada con becaplermina no es ciertamente espectacular, aunque si es manifiesta, incrementando el porcentaje de pacientes que curan sus úlceras diabéticas, y reduciendo el tiempo requerido para ello. Todo esto supone una significativa mejora de la calidad de vida de este tipo de pacientes, tanto por los cuidados requeridos como sobre el riesgo de complicaciones, que pueden llegar al extremo de obligar a la amputación de un miembro ulcerado. Por consiguiente, la becaplermina puede considerarse como una opción terapéutica relativamente innovadora, si bien con resultados clínicos más bien discretos.

OTROS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

El **pimecrolimus** (Elidel®, Novartis) es un agente inmunosupresor de administración tópica indicado en el tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas de la **dermatitis atópica** o para el tratamiento intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de brotes. Está estrechamente relacionado con el tacrolimus, tanto química como farmacológicamente.

Actúa suprimiendo las respuestas inmunes, tanto de tipo humoral (anticuerpos) como las mediadas por células. El pimecrolimus se une de forma selectiva a una inmunofilina (microfilina) citoplasmática específica (FKBP 12), inhibiendo las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en los linfocitos T, en especial la calcineurina, una fosfatasa dependiente del calcio que regula la activación de las células T mediada por interleucina 2 (IL-2).

La introducción de los agentes inmunosupresores tópicos no esteroideos, como el tacrolimus o el pimecrolimus posiblemente modifiquen el tratamiento actual de la dermatitis atópica, tanto en poblaciones pediátricas como en las adultas, basado esencialmente en el empleo de agentes emolientes y sobre todo en los corticosteroides. A diferencia de estos últimos, los nuevos agentes ejercen una potente acción antiinflamatoria local sin efectos adversos graves locales, como la atrofia cutánea, o sistémicos, como la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

El pimecrolimus ha demostrado tener un nivel de eficacia clínica equiparable con la del tacrolimus, aunque no se dispone de estudios clínicos directamente comparativos entre ambos fármacos. Sin embargo, el pimecrolimus se asocia menos frecuentemente con los efectos de irritación tópica que en ocasiones preocupa a los pacientes con dermatitis atópica, y que se observa con más frecuencia en los pacientes sometidos a tacrolimus tópico.

A pesar de todo, la terapia sigue sin aportar una respuesta definitiva a la dermatitis atópica. En fin, una alternativa farmacológica útil e interesante, que puede encontrar su mayor utilidad en pacientes que no toleren las sensación de ardor o quemazón asociada con frecuencia al tacrolimus tópico, aunque no hay garantía de que el pimecrolimus no llegue a producirla también, al menos en algún grado.

TERAPIA ANTIINFECCIOSA SISTÉMICA

ANTIVIRALES

La **brivudina** (Nervinex®, Menarini) es un antiviral análogo de nucleósido (timidina), que actúa sobre varios tipos de virus del grupo Herpes, especialmente sobre los virus del herpes simple de tipo 1 y los varicela-zóster. Ha sido autorizada en España para el tratamiento precoz del **herpes zóster agudo** en adultos inmunocompetentes.

Actúa sobre algunos tipos de virus del grupo Herpes, especialmente sobre los virus del herpes simple de tipo 1 y los varicela-zóster. El mecanismo de acción antiviral de la brivudina consiste en la inhibición de la replicación de los virus en el interior de las células infectadas. Para ello, la brivudina requiere sufrir un proceso de fosforilación, hasta llegar a convertirse en la brivudina-trifosfato. Tal proceso es catalizado por enzimas de tipo timidina quinasa, que son de origen viral. De ahí que la brivudina actúe selectivamente sobre células humanas infectadas (en las sanas no es capaz de producirse en cantidades significativas el metabolito activo del fármaco). La brivudina-trifosfato es capaz de inhibir la ADN polimerasa viral y, con ello, la replicación de los virus del herpes zóster.

La brivudina presenta una elevada actividad in vitro frente a los virus del herpes zóster, con unos valores medios de CI_{50} de 0,001 µg/ml, lo que supone una potencia antiviral entre 200 y 1000 veces mayor que aciclovir y penciclovir (el metabolito activo del famciclovir)(2). Habida cuenta que las concentraciones séricas de brivudina en seres humanos, con las dosis recomendadas, alcanzan valores máximos de 1,7 µg/ml (más de 1000 veces la CI50), mientras que los mínimos no descienden de 0,06 µg/ml (60 veces mayores), parece que la cobertura antiviral es prácticamente completa.

La brivudina ejerce un efecto antiviral de forma muy rápida, alcanzando una tasa del 50% en la inhibición de la replicación viral tras la primera hora de exposición al medicamento.

Son varios los antivirales actualmente disponibles para el tratamiento del herpes zóster: aciclovir, famciclovir, valaciclovir y foscarnet, este último reservado habitualmente para cuadros resistentes en pacientes inmunodeprimidos. Todos ellos, si son administrados durante las primeras 72 horas tras la presentación inicial de los síntomas, son susceptibles de reducir el riesgo y la duración de la neuralgia postherpética. En el caso de la brivudina, como del famciclovir, la posología es suficientemente cómoda y fácil como para que los pacientes de más edad, frecuentemente afectados por más enfermedades y, consecuentemente, bajo diversos tratamientos, tengan un más fácil cumplimiento terapéutico, algo esencial en este tipo de terapias.

La brivudina tiene un buen nivel de tolerabilidad, en la línea de los antivirales ya registrados. Todo ello hace de la brivudina una buena alternativa a los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del herpes zóster, aunque no presenta características diferenciales que le hagan superior a ellos.

(2)*La CI_{50} es la concentración requerida para inhibir el 50% de la reproducción viral en el laboratorio.*

ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

CITOCINAS E INMUNOMODULADORES

El **pegfilgrastim** (Neulasta®, Amgen) es un conjugado de filgrastim, una forma recombinante del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), que regula la producción de neutrófilos en la médula ósea y actúa sobre la proliferación de células progenitoras de los neutrófilos, sobre su diferenciación y la activación funcional de las células finales. Ha sido registrado en España para la reducción de la duración de la **neutropenia** y de la incidencia de la neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Su administración a pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica mielosupresora, provoca la liberación de neutrófilos de nueva producción a la circulación sanguínea periférica desde el primer día. En términos clínicos, esto conduce a una reducción aproximadamente a la mitad de la duración de la neutropenia en los pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente (quimioterapia), así como de la incidencia de infecciones.

En general, los problemas básicos que plantea el uso de citocinas con fines farmacológicos son dos. El primero es que son moléculas que se eliminan con relativa rapidez. El segundo es que sus efectos biológicos son de interés sólo en determinadas áreas del organismo, provocando efectos adversos frecuentes. Son, por tanto, moléculas difíciles de manejar como medicamentos.

La técnica de la pegilación parece ser un buen instrumento para modular las propiedades farmacocinéticas de las citocinas y, por ende, el manejo clínico de este tipo de sustancias. El proceso consiste en "enganchar" cadenas de una longitud determinada de polietilenglicol (PEG, acrónimo de donde deriva el método) a la molécula de citocina (generalmente una estructura proteica de tamaño relativamente grande).

El tamaño del conjugado es determinante para la modulación de las propiedades físico-químicas y, consecuentemente, de su eliminación por parte del organismo. La pegilación suele afectar de forma exclusiva a las propiedades físico-químicas de la citocina, modificando generalmente su solubilidad. Sin embargo, no afecta a su estructura primaria, secundaria o terciaria.

Este proceso puede ser ajustado para mejorar no sólo la administración (reduciendo el número de administraciones requeridas), sino también la distribución de la citocina en el interior del organismo, incrementando así la eficacia y, eventualmente, reduciendo su toxicidad.

Como antecedente farmacotécnico del pegfilgrastim (o filgrastim pegilado), el peginterferón alfa 2b (interferón-2b pegilado) fue registrado en España en 2001 y es un conjugado covalente de interferón alfa-2b recombinante con monometoxi polietilenglicol.

La conjugación con polietilenglicol hace que el pegfilgrastim presente un peso molecular excesivamente grande como para permitir que sea filtrado en los glomérulos renales. Esto determina que no puede ser eliminado por vía renal, siendo la única vía de aclaramiento el metabolismo celular de los propios neutrófilos. Consecuentemente, en los pacientes neutropénicos este aclaramiento será menor que en los sujetos sanos, y ello determina que la eliminación del pegfilgrastim está, hasta cierto punto, autorregulado facilitando elevadas concentraciones de pegfilgrastim durante la fase de neutropenia, pero reduciendo dichas concentraciones a medida que la población de neutrófilos se normaliza.

La eficacia del pegfilgrastim parece estar en la misma línea que la conseguida con filgrastim, e incluso con una levemente menor incidencia de efectos adversos. La reducción del número de administraciones del medicamento (se pasa de una media de 11 a 1) también supone una mayor comodidad para los pacientes y una evidente reducción de costes.

Por consiguiente, el pegfilgrastim es un fármaco moderadamente innovador, al mejorar la farmacocinética y, con ello, la administración del medicamento.

APARATO LOCOMOTOR

ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS

La **diacereína** (Galaxdar®, Lácer) es un agente analgésico y antiinflamatorio, autorizado para el tratamiento sintomático de la **artrosis**. Se trata de un derivado diacetilado de la reína, que recuerda abiertamente al ácido acetilsalicílico. Su estructura química, que también recuerda claramente al núcleo antraquinónico de los senósidos (con potentes propiedades laxantes), justifica directamente también su efecto secundario más común, la diarrea.

La diacereína ha demostrado reducir la producción de interleucina 1 (IL-1), lo que ha sido asociado con una disminución de las acciones biológicas de esta última. En este sentido, la IL-1 parece tener un papel relevante en la inflamación a nivel sinovial, facilitando la destrucción ósea y del cartílago en el área articular, y además activa la producción de *colagenasa* en células sinoviales, fibroblastos y condrocitos en el espacio articular.

El paracetamol sigue siendo considerado generalmente como tratamiento de elección de la osteoartritis, debido a que en esta condición el componente doloroso suele predominar sobre el inflamatorio y la tolerabilidad del paracetamol es algo mejor que la de los AINE convencionales. No obstante, esta tendencia está cambiando paulatinamente con la mejor utilización de los AINE convencionales, así como con el desarrollo de terapias preventivas de la toxicidad digestiva de estos últimos. Igualmente, el asentamiento definitivo de los *coxibes* está modificando los hábitos médicos de prescripción en esta indicación.

Además de los AINE y los corticoides intra-articulares (en los cuadros resistentes y altamente dolorosos), la osteoartritis está siendo tratada con una serie de medicamentos genéricamente denominados *"Fármacos sintomáticos de acción lenta para la osteoartritis"* (SYSADOA, en la terminología inglesa: *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis*). A pesar de tener un lento comienzo de sus efectos clínicos (tardan en manifestarse entre cuatro y seis semanas), se puede apreciar un gradual incremento de su eficacia clínica, alcanzado un nivel similar o ligeramente inferior al de los AINE. Para compensar su lento inicio, la reducción sintomática alcanzada dura más tiempo que con estos últimos, permaneciendo incluso durante cuatro a ocho semanas tras la suspensión del tratamiento.

Entre estos últimos fármacos cabe citar al condroitin-sulfato y a la glucosamina, grupo al que se agrega ahora la diacereína. El papel terapéutico definitivo de la diacereína está aún por ser establecido en relación con el resto de los fármacos usados en esta misma indicación, aunque los datos clínicos parecen indicar un leve pero significativo efecto modificador sobre la progresión del deterioro articular en los pacientes con osteoartritis de cadera.

SISTEMA NERVIOSO

ANTIMIGRAÑOSOS

Frovatriptán (Forvey®, Menarini) es un antimigrañoso perteneciente a la serie de los triptanes. Ha sido autorizado en España para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los **ataques de migraña** con o sin aura.

Actúa como un agonista de los receptores serotonérgicos de tipo 5-HT1B/D, presentes en los vasos intracraneales que están dilatados durante los ataques de migraña, y en las terminaciones nerviosas del sistema trigeminal. La activación de estos receptores produce vasoconstricción, lleva a una inhibición de la liberación de neuropéptidos, y a una reducción de la transmisión de las vías dolorosas del trigémino.

Su eficacia y seguridad han sido adecuadamente contrastados. Sin embargo, no parece presentar ninguna característica específica que le haga destacable sobre el resto del grupo, ya bastante amplio (actualmente hay disponibles en España, con este último, siete triptanes).

Ante ello se ha sugerido que el perfil de interacciones potenciales podría ser un elemento diferenciador entre los diversos triptanes disponibles, ya que todos ellos, en mayor o menor medida, son susceptibles de interaccionar con otros medicamentos.

Sin embargo, el frovatriptán tampoco se diferencia de los restantes, dado que se metaboliza por el citocromo P450 (CYP), específicamente mediante el isoenzima CYP1A2, que se inhibe por cimetidina, ciprofloxacino, fluvoxamina o ticlopidina, entre otros fármacos. La biosíntesis de este isoenzima se induce por el tabaco (debido a la presencia de hidrocarburos aromáticos policíclicos en el alquitrán del tabaco).

En definitiva, una alternativa más a añadir en el tratamiento de los ataques agudos de migraña, pero sin ninguna particularidad digna de reseñar.

APARATO RESPIRATORIO

ANTIHISTAMÍNICOS DE USO SISTÉMICO

La **levocetirizina** (Xazal®, UCB Pharma) es un agente antialérgico indicado en el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad alérgica, como rinitis alérgica estacional o perenne, y **urticaria crónica idiopática**.

Actúa como antagonista de la histamina, al bloquear los receptores H1 de la misma, a nivel periférico. El fármaco no parece actuar de forma significativa en el Sistema Nervioso Central, dado que es prácticamente incapaz de penetrar en el mismo, a través de la barrera hemato-encefálica.

La levocetirizina es el isómero farmacológicamente activo de la cetirizina (R-cetirizina), dado que la dextrocetirizina (el isómero S) carece prácticamente de actividad farmacológica. Esto determina que la capacidad bloqueante de los receptores H1 sea dos veces superior a la de la cetirizina (mezcla racémica de isómeros R y S).

Su eficacia en la reducción de los síntomas asociados a los cuadros de rinitis alérgica estacional y perenne ha sido contrastada mediante adecuados ensayos clínicos, controlados con placebo, así como estudios comparativos con otros antihistamínicos, mostrando que la incidencia de efectos adversos es baja.

Aunque este conjunto de propiedades es positivo, no parece mostrar diferencias sustanciales con los últimos antihistamínicos autorizados en España, como la desloratadina o la rupatadina. Tampoco parece mostrar diferencias con la propia cetirizina, algo perfectamente previsible ateniéndonos a que el isómero dextro es completamente inactivo, lo que se traduce en una dosis de levocetirizina que es exactamente a la mitad de la cetirizina, sin ninguna otra ventaja aparente.

ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

ANTIALÉRGICOS OFTALMOLÓGICOS

La **olopatadina** (Oparanol®, Alcon Cusí) es un agente antialérgico con propiedades antihistamínicas (H1), utilizándose por vía tópica oftálmica. Ha sido autorizada para el tratamiento de **signos y síntomas oculares** de la **conjuntivitis alérgica estacional**.

La administración de antihistamínicos (H1) por vía oral suele proporcionar buenos resultados en la resolución de los cuadros de conjuntivitis alérgica. Aplicados de forma tópica oftálmica también producen buenos resultados, en especial en lo que se refiere al control del picor y del enrojecimiento conjuntival, síntomas cardinales de la conjuntivitis alérgica.

La olopatadina está química y farmacológicamente relacionada con la azatadina, loratadina, desloratadina y ciproheptadina. Es un fármaco eficaz en la reducción del picor y del enrojecimiento conjuntival, pero no parece presentar características diferenciales específicas sobre otros agentes antihistamínicos modernos.

Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas con ácido acetilsalicílico/salicitatos de administración sistémica y uso exclusivamente infantil, que no requieren prescripción médica

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 27 de junio de 2003 (Ref. 2003/08)

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano depende de la Agencia Española del Medicamento. Presidido por el profesor Alfonso Moreno, Catedrático de Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, este Comité tiene la importante responsabilidad de coordinar la Red Española de Farmacovigilancia y llamar la atención sobre la relevancia de las reacciones adversas de los medicamentos.

La administración de ácido acetilsalicílico (AAS) o salicilatos en niños y adolescentes durante una enfermedad viral, varicela o un proceso febril se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye (SR), una enfermedad poco frecuente pero grave caracterizada por cursar con encefalopatía grave y hepatopatía aguda.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, órgano asesor de la Agencia Española del Medicamento en materia de seguridad de medicamentos, en su reunión de 7 de mayo de 2003, propuso recomendaciones concretas a la Agencia Española del Medicamento con el fin de prevenir la aparición de Síndrome de Reye en relación con el uso de ácido acetilsalicílico/salicilatos en menores de 16 años (ver nota informativa de la Agencia Española del Medicamento 2003/06 de 14 de mayo, publicada en el número anterior de AFT).

Como consecuencia, la Agencia Española del Medicamento, ha adoptado las siguientes medidas relacionadas con las especialidades farmacéuticas de administración sistémica, que contienen AAS/salicilatos en su composición:

1. Suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen AAS/salicilatos, de uso exclusivamente infantil que no precisan prescipción médica. Estas especialidades son las que figuran en la tabla 1 que acompaña a esta nota informativa. Para el resto de especialidades farmacéuticas que contengan AAS/salicilatos y que no necesiten prescripción médica pero no sean de uso exclusivamente infantil, se contraindicará su uso en menores de 16 años.
2. Las especialidades farmacéuticas con AAS/salicilatos en su composición, de prescripción médica y administración sistémica, deberán incluir una contraindicación para su uso en menores de 16 años para el tratamiento de la fiebre, procesos víricos o varicela.

Todas estas medidas se recogen en la Circular 10/2003, de 27 de junio, de la Agencia Española del Medicamento, disponible en la página web de esta Agencia.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

El uso de medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico o salicilatos en niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye, por lo que, como medida preventiva, no se deben de utilizar en estas circunstancias.

Este síndrome es muy poco frecuente, únicamente aparece en niños o adolescentes y se caracteriza por daño cerebral y hepático. El riesgo asociado a la administración de ácido acetilsalicílico o salicilatos desaparece una vez que dejan de tomarse estos preparados.

Su médico y/o farmacéutico de aconsejará qué medicamentos puede utilizar para el tratamiento de la fiebre o de los síntomas de las enfermedades virales en menores de 16 años.

En la Circular 10/2003 se puede consultar un modelo de prospecto de información al paciente para las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) que contienen ácido acetilsalicílico en su composición (anexo III de dicha circular)

Código Nacional	Nombre comercial	Laboratorio	Indicaciones	Composición cuantitativa
973701	Acido acetilsalicílico Mundogen 125 mg	Mundogen Farma	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
712703	Aspinfantil 20 comp	Diviser Aquilea	Antipirético Analgésico	AAS: 125 mg
712760	Aspirina infantil 20 comp	Bayer	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
985168	Dolofarma niños 20 comp	Max Farma	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg Paracetamol 80 mg
784769	Mejoral infantil 20 comp	GSK comsumer healthcare	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
797910	Okal infantil 125 mg 2 comp	Puerto Galiano	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
797902	Okal infantil 125 mg 20 comp	Puerto Galiano	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
653329	Eucalyptospirine niños	Pfizer Consumer Healthcare	Procesos gripales con dolor	AAS: 250 mg

Tabla 1 | **Especialidades para las que se suspende la autorización de comercialización**

Finalmente, se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en:
http://www.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf

Falta de respuesta virológica prematura en pacientes con infección por VIH tratados con tenofovir en combinación con lamivudina y abacavir

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 31 de julio de 2003 (Ref. 2003/09)

Lamivudina (Epivir®), Abacavir (Ziagen®) y Tenofovir (Viread®) son tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, autorizados en la Unión Europea desde 1996, 1999 y 2002 respectivamente, indicados en la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) -órgano de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA)- ha sido informado sobre los resultados preliminares de un ensayo clínico desarrollado por GlaxoSmithKline, denominado ESS30009, en el que se ha observado falta de respuesta prematura en pacientes tratados con estos tres fármacos.

El ensayo ESS30009 es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la seguridad y eficacia de tenofovir (TDF) 300 mg/día frente a efavirenz (EFV) 600 mg/día cuando se combinan con una asociación a dosis fijas de 600/300 mg de abacavir (ABC)/lamivudina (3TC) (no comercializada), administrados en dosis única diaria a pacientes con infección por VIH-1 sin tratamiento previo.

En este estudio se han observado casos de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación tenofovir+lamivudina+abacavir (TDF+3TC+ABC). Se ha realizado un análisis intermedio de los resultados, en

	TDF+3TC+ABC	EFV+3TC+ABC
Pacientes con, al menos, 8 semanas de tratamiento	50/102 (49%)	5/92 (5%)
Pacientes con, al menos,16 semanas de tratamiento	30/63 (48%)	3/62 (5%)

Tabla 1 **| Nº de pacientes que cumplen con la definición de falta de respuesta virológica**

el cual se ha definido la falta de respuesta virológica según los siguientes criterios en relación con la carga viral:

- Cuando a las 8 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 log10 en los valores basales, o bien
- Cuando existe un incremento de 1 log10 sobre los valores más elevados en análisis posteriores a estos.

Los resultados observados en este estudio, respecto a estos criterios, han sido los siguientes:

Resultados similares se han observado en otro estudio, comunicado por Farthing y cols. en 20 pacientes que recibieron TDF+3TC+ABC (2nd annual meeting of the International Society of AIDS, Paris, Julio 2003).

Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta en los pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento con TDF+3TC+ABC.

Como consecuencia de esta nueva información, se han adoptado las siguientes medidas:

- Se ha interrumpido el brazo del ensayo clínico correspondiente al tratamiento con TDF+3TC+ABC en el estudio ESS30009.
- El CPMP ha solicitado a los laboratorios titulares de autorización de estos tres antivirales que investiguen la naturaleza de estos resultados mediante nuevos estudios.
- Se ha solicitado un informe final de este análisis intermedio del estudio ESS30009 y de otros estudios relevantes que se estén realizando.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- **Nuevos tratamientos (pacientes con o sin tratamiento previo)**: La combinación de abacabir+lamivudina+tenofovir no se debe utilizar como triple terapia, especialmente como dosificación única diaria, ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- **Pacientes con un control adecuado bajo la triple terapia con abacavir+lamivudina+tenofovir**: La situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación <50 copias/ml) y considerarse la modificación del régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.
- **Información para los pacientes**: Los pacientes actualmente en tratamiento con lamivudina (Epivir®), abacavir (Ziagen®) y tenofovir (Viread®) deben de ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Para consultar más información de estas especialidades: ficha técnica de Epivir@, Viread@ y Ziagen@ y prospecto de Epivir@, Viread@ y Ziagen@. También en la página web de la EMEA: http://www.emea.eu.int/.

Finalmente, se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en:
http://www.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf

Falta de respuesta virológica en pacientes con infección por VIH tratados con tenofovir en combinación con didanosina y lamivudina

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 23 de abril de 2003 (Ref. 2003/010).

Didanosina (Videx®), Lamivudina (Epivir®) y Tenofovir (Viread®), son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, indicados en el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estos medicamentos se autorizaron en la Unión Europea en 1992, 1996 y 2002 respectivamente.

Recientemente, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP)- órgano científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA)- ha tenido conocimien-

to de los resultados de un ensayo clínico comunicado por Jensek et al., en el que se ha observado una falta de respuesta prematura en pacientes tratados con la combinación de estos tres antirretrovirales.

El ensayo clínico comunicado por Jensek et al. es un estudio piloto de 24 semanas de duración realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la triple terapia con tenofovir (TDF) 300 mg, didanosina (DDI) 250 mg y lamivudina (3TC) 300 mg, administrados en una dosis única diaria a 24 pacientes con infección por el VIH que no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral previo.

En este estudio se ha observado una frecuencia elevada (91%) de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación tenofovir + didanosina + lamivudina (TDF+DDI+3TC), considerándose falta de respuesta virológica cuando a las 12 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 logl0 de los valores basales del RNA viral en plasma. Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta prematura.

Como consecuencia de esta nueva información el ensayo clínico se ha interrumpido y el CPMP ha solicitado información detallada del estudio antes mencionado y de otros que se encuentren actualmente en desarrollo Asimismo se ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización que realice una investigación sobre la naturaleza de estos resultados.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

* **NO DEBE DE INICIARSE NINGUN TRATAMIENTO** con la combinación de tenofovir + didanosina + lamivudina ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
* En los pacientes actualmente en tratamiento y con un control adecuado bajo la triple terapia con tenofovir + didanosina + lamivudina: la situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: <50 copias/ml) y valorar la necesidad de modificar el régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Los pacientes actualmente en tratamiento con tenofovir (Viread®), didanosina (Videx®) y lamivudina (Epivir®) deben de ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Estas recomendaciones coinciden con las publicadas en la Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento de julio de 2003 en relación con otra triple terapia diferente (tenofovir + lamivudina + abacavir) basadas en los resultados de otros dos ensayos clínicos2,3 (ver nota informativa 2003/09 de la AEM).

Para consultar más información de estas especialidades: ficha técnica de Epivir®, Videx® y Viread® y prospecto de Epivir®, Videx® y Viread®. También en la página web de la EMEA http://www.emea.eu.intl/.

Finalmente, se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en **http://www.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf**

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemsek et al. Comunicación oral, septiembre de 2003.
2. Farthing C, Khanlou H, Yeh V, et al. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), Lamivudina (3TC), y Tenofovir DF (TDF) in treatment narve HIV-infected patients (oral presentation). Presented at the 2 Intemational AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.
3. Gallant JE, Rodríguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis (oral presentation# H-1722a). Presented at the 43n Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003.

Del gen a la diana terapéutica

Enrique Portillo-Salido, Sergio Ovalle, Luz Romero, Ricard Sánchez-Arroyos, José Miguel Vela y Daniel Zamanillo

Actualmente, todos los fármacos empleados para el tratamiento de las distintas patologías humanas actúan sobre una o varias dianas de un conjunto de aproximadamente 400. Sin embargo, un mayor conocimiento de los 35.000 genes que componen el genoma humano permitirá ampliar este número, posiblemente, hasta al menos 5.000. El reto de las compañías farmacéuticas es el de descartar aquellas dianas para las que no merece la pena realizar la inversión que supone el proceso de desarrollo de un fármaco y focalizar los esfuerzos en las dianas bien validadas.

INTRODUCCIÓN

La finalización de la secuenciación del genoma humano ha supuesto lo que muchos ya han llamado el inicio de la era post-genómica (1, 2). El objetivo último de este esfuerzo es la posibilidad de disponer de nuevas dianas terapéuticas que nos permitan erradicar las enfermedades o al menos paliar sus efectos. Definimos como diana farmacológica a aquella molécula del organismo sobre la que actúa un determinado fármaco para ejercer su correspondiente acción farmacológica. Si ese efecto es terapéutico hablaremos de diana terapéutica.

Está claro que la información de la secuencia de los genes por si sola no explica los complejos patrones de expresión génica en la patología de un organismo. Los diseños experimentales que tratan de analizar la función de un gen y las interacciones de sus productos a escala genómica son denominados estudios de genómica funcional. Esta nueva perspectiva de análisis a nivel del genoma traerá enormes avances en la comprensión de la función génica y su relación causal con la enfermedad.

De este modo ya están siendo identificados un gran número de genes involucrados en diversas patologías, demasiados para que se utilicen cada uno de sus productos como diana en el costoso desarrollo de un fármaco. El auténtico "cuello de botella" en el proceso de descubrimiento de un fármaco es el de seleccionar una diana terapéutica adecuada de entre la gran cantidad de genes asociados a enfermedades que están siendo identificados (3). Para ello la diana necesita ser validada, es decir demostrar que puede ser modulada por fármacos para producir un efecto positivo en el hombre que alivie una determinada patología.

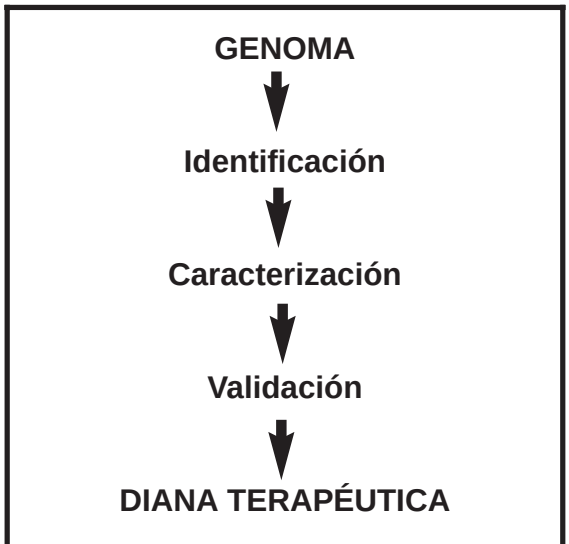


Figura 1 | **Del genoma se identifican aquellos genes que, de acuerdo a un diseño experimental, reflejan una determinada patología. Los genes identificados se caracterizan para conocer sus funciones, sus relaciones con otros genes y sus implicaciones en la patología. Los productos génicos (proteínas) deben ser susceptibles de ser modificados por fármacos y producir un efecto terapéutico (proceso conocido como validación).**

Enrique Portillo-Salido, Sergio Ovalle, Luz Romero, Ricard Sánchez-Arroyos, José Miguel Vela y Daniel Zamanillo
Departamento de Validación de Dianas Farmacológicas. Laboratorios Dr Esteve. Barcelona.

Correspondencia:
Daniel Zamanillo
Departamento de Validación de Dianas Farmacológicas. Parc Científic de Barcelona. Josep Samitier, 1-5. 08028 Barcelona.
Tel 93 403 71 70.
E-mail:dzamanillo@esteve.es

IDENTIFICACIÓN DE GENES ASOCIADOS A PATOLOGÍAS

Existen numerosas herramientas disponibles y gran cantidad de modelos patológicos para correlacionar una determinada enfermedad con ciertos genes. Sin embargo una simple asociación de la expresión de un gen con una patología no valida ese producto génico (proteína) como diana terapéutica, es simplemente el primer paso. Dependiendo del modelo utilizado y la eficacia y resolución de la herramienta aplicada podremos confiar más o menos en la validez de la proteína como diana terapéutica.

Selección del modelo patológico

La identificación de genes asociados a una patología exige la comparación de dos modelos experimentales que reflejen los estados sano y patológico. La mayor limitación de este enfoque es la elección de modelos que reflejen lo más fielmente en la especie humana los dos sistemas que se quieren estudiar. El caso ideal podría ser el acceso a tejidos humanos (biopsia, necropsia) de pacientes que padezcan o hayan padecido una determinada patología, lo cual no siempre es fácil (3). Otra alternativa es el uso de modelos animales que expresen espontáneamente determinadas patologías, o bien se les haya provocado el fenotipo patológico (por ejemplo mediante inducción física, química o manipulación genética).

Tecnología para la identificación

Las micromatrices (microarrays) de ADN nos permiten el análisis de la expresión génica a escala genómica y constituye hoy uno de los pilares en la identificación de genes involucrados en procesos patológicos (4). Actualmente se están realizando importantes avances que incorporan nuevas tecnologías para analizar directamente cambios en los niveles de proteínas que son, en último término, con quien interaccionan los fármacos. De este modo se han desarrollado enormemente las técnicas de electroforesis bidimensional, y ya se está hablando de los "chips" de proteínas o de los "arrays" de anticuerpos. Estas nuevas técnicas permitirán, del mismo modo que en las técnicas genómicas, el análisis simultáneo de gran cantidad de proteínas (e incluso el proteoma completo).

Las estrategias de mutagénesis química constituyen otra aproximación para la identificación de genes asociados a un determinado fenotipo. Se usan agentes químicos para producir un gran número de animales que llevan alguna mutación en el genoma. Aquellos "fenotipos" interesantes que reflejen el modelo patológico, son los que se analizan para buscar la mutación que lo ha provocado.

El uso de librerías de moléculas sintetizadas aleatoriamente permite también la identificación de productos génicos importantes para el desarrollo de un fenotipo previamente definido como patológico. Aquella molécula que ha provocado el cambio celular, tisular o de comportamiento que nos interese, es la que se analiza para saber sobre que diana ha actuado. Hoy en día se dispone de librerías de oligonucleótidos, de aptámeros o incluso de ribozimas (5), herramientas también utilizadas para validar dianas concretas como veremos más adelante.

Otras estrategias de identificación basadas en el conocimiento del genoma

Por otro lado, un mayor conocimiento del genoma humano pondrá de manifiesto las bases genéticas de la variabilidad en la población humana, lo que llevará a la identificación de gran número de posibles dianas terapéuticas. La mayoría de los cambios son debidos a los **SNPs** que corresponden a las siglas de la palabra inglesa *"single nucleotide polymorphisms"* que describe los polimorfismos en las poblaciones debidas a un solo nucleótido. El desarrollo de técnicas que permiten diferenciar SNPs de una manera automatizada permitirá la rápida comparación de la secuencia del genoma entre dos individuos lo que llevará a asociar determinados polimorfismos con el metabolismo de un fármaco, sus efectos adversos y su eficacia terapéutica.

Mediante clonaje posicional se pueden identificar genes asociados con una determinada enfermedad o rasgo a partir de su posición en el genoma con respecto a otros genes o marcadores genéticos. De este modo se han asociado, por ejemplo, el gen CF con la fibrosis quística (6) y el gen de la leptina con la obesidad (7).

CARACTERIZACIÓN DE GENES ASOCIADOS A PATOLOGÍAS

Una vez identificado un gen de interés hay que estudiarlo para conocer su implicación real en la patología y su interacción con otros genes. Se trata de relacionar el gen o proteína con una determinada función dentro del entorno global de la célula o el tejido.

Una primera aproximación podría ser el estudio de su **perfil de expresión en diferentes organismos, tejidos o células** en condiciones normales o patológicas. Aunque existe gran número de tecnologías diferentes para cuantificar la expresión génica, las más utilizadas son tres: *northern blotting*, la PCR cuantitativa a tiempo real y los estudios simultáneos de gran

cantidad de genes (*arrays, microarrays y chips* de ADN), que pueden permitir asociar el gen de interés a otros genes relacionados funcionalmente. El estudio de la distribución y abundancia de la proteína también nos dará información valiosa, dado que es sobre la proteína con quien interacciona la mayoría de los fármacos. En este caso, la técnica de *western blotting* es las más comúnmente utilizada.

Los estudios de **interacción proteína-proteína**, como la técnica de doble híbrido en levaduras (*yeast two-hybrid system*) permiten conocer con qué otras proteínas establece contacto la diana que se esté estudiando y definirla dentro de un entorno celular. Asimismo, esto permitirá la identificación de nuevas proteínas que podrían ser a su vez posibles dianas terapéuticas para el proceso patológico que estemos estudiando.

Las técnicas como la **hibridación in situ**, **autorradiografía e inmunohistoquímica** permiten localizar la proteína o mARN del gen de interés dentro del tejido completo ayudando a conocer su función. En los últimos años, los avances tecnológicos en microscopía acoplados a complejos programas informáticos han permitido un aumento en la fidelidad y facilidad de cuantificación de estas técnicas.

Para estudiar las rutas bioquímicas o de señalización celular en la que interviene la proteína identificada y la importancia de dichas rutas en la patología, se puede recurrir a técnicas que implican la **transfección de genes reporteros en líneas celulares** que detectan cuando se activa una determinada cascada intracelular. Un ejemplo de estas herramientas es la proteína fluorescente GFP (*green fluorescent protein*) y su aplicación para detectar activación de receptores acoplados a proteínas G (8).

Los estudios en **cultivos primarios** permiten abordar la función de ese gen o proteína de un manera mucho más sencilla que utilizando tejidos. La aplicación de una gran cantidad de técnicas de genómica funcional (muchas ya descritas brevemente en este artículo) pueden ser utilizadas para implicar al gen de interés en una determinada función o patología utilizando cultivos primarios.

VALIDACIÓN DE MOLÉCULAS ASOCIADAS A PATOLOGÍAS COMO DIANAS DE FÁRMACOS

Una vez que se ha asociado un determinado gen y/o proteína con un proceso fisiológico, hay que proporcionar el mayor número de evidencias posibles de que ese gen y/o proteína juega un papel importante en la patología a tratar y de que **su modulación por fármacos producirá un efecto positivo en el hombre**.

Según J. Drews (1), en el contexto de la investigación de fármacos, una diana debería satisfacer todos, o al menos unos cuantos, de los siguientes criterios para ser considerada como "validada":

- Su modulación por aproximaciones genéticas o farmacológicas debería acarrear cambios fenotípicos consistentes que estén en concordancia con los efectos terapéuticos deseados.
- Cualquier efecto debería ser dosis dependiente.
- El cambio fenotípico deseado debe ser inducible en al menos un modelo animal relevante. Si es posible, deberían usarse varios modelos animales y cada uno de ellos tendría que reflejar al menos algún aspecto importante de la patología humana correspondiente.
- La modulación de la diana no debería acarrear efectos tóxicos.

Esta lista, aunque probablemente no está completa, demuestra la complejidad del proceso de la validación de la diana si lo que se quiere es ir más allá de la mera especulación.

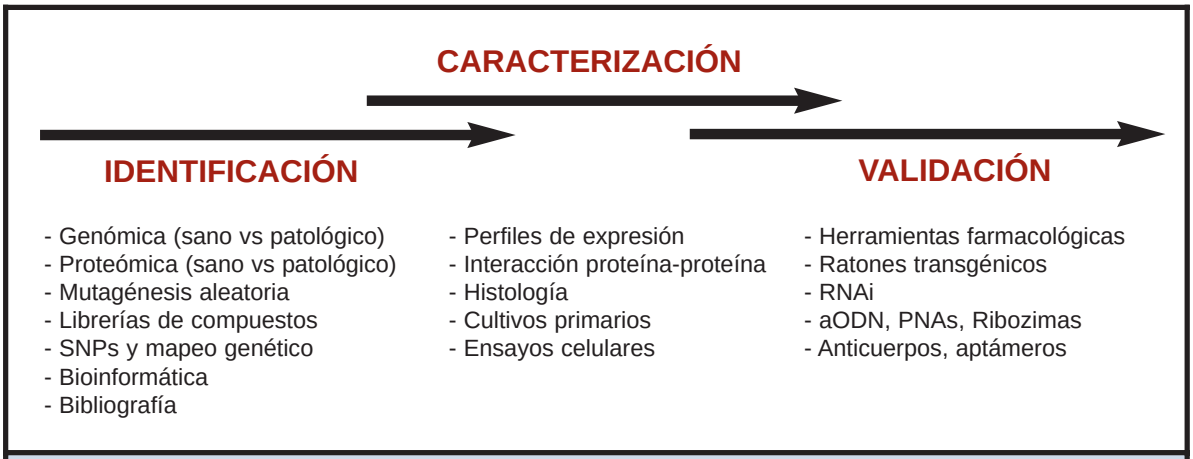


Figura 2 | **Flujo de trabajo para seleccionar del genoma de un organismo posibles dianas con aplicación terapéutica. Aunque se han agrupado las diferentes tecnologías en identificación, caracterización y validación, el proceso es continuo y el límite entre ellas no está bien definido.**

Herramientas para la validación de la diana terapéutica

Aunque la definición del término "diana validada" parece más o menos clara, no lo está qué técnicas son las adecuadas para "legitimar" la diana. Existen multitud de aproximaciones tanto *in vitro* (cultivo celular) como *in vivo* (modelos animales), las cuales se basan principalmente en la estrategia de alterar los niveles de expresión o la funcionalidad de una determinada proteína con el objeto de conocer su papel en un determinado proceso fisiológico y/o patológico. Básicamente, existen dos maneras de llevar a cabo esta modulación: actuando sobre el ARN mensajero (tanto a nivel de la transcripción como a nivel de la traducción) o directamente sobre la proteína. Para llevar a cabo esta modulación se han desarrollado una serie de técnicas que se citan en la *figura 3* y que se describen brevemente a continuación.

Las clásicas herramientas de validación son las **farmacológicas**: las moléculas bioactivas de bajo peso molecular que directa o indirectamente modulan la diana. Esta herramienta de validación es la más ampliamente extendida. En los últimos años, la aplicación sistemática de esta herramienta, se ha denominado **genómica química**, cuyo fin último es proporcionar un compuesto químico de bajo peso molecular por cada proteína codificada por el genoma para usar como sondas de la función celular y como posible cabeza de serie de un fármaco ("lead") (2).

Anticuerpos monoclonales. Tienen la ventaja de reconocer específicamente una sola diana proteíca. Sin embargo muy pocos anticuerpos monoclonales son efectivos inactivando funcionalmente la proteína a la cual se une.

Del mismo modo que las moléculas bioactivas de bajo peso molecular y los anticuerpos, los **aptámeros** son otras herramientas que unen proteínas. Se trata de ácidos nucleicos que unen proteínas concretas o dominios de proteínas (9), pueden ser generados contra una amplia variedad de clases funcionales de dianas y se unen preferentemente a los lugares de actividad biológica de la proteína diana.

Oligonucleótidos antisentido (aODN). Son oligodesoxinucleótidos químicamente modificados para aumentar su estabilidad y diseñados para ser complementarios al mARN de la molécula diana. La unión del aODN al mARN evita que sea leído por la maquinaria de traducción de la célula, bloqueando la síntesis de la proteína. Esta tecnología fue por primera vez aplicada en cultivos celulares hace ya más de 25 años (10). Esta herramienta puede administrarse por via intracerebroventricular, intratecal o intratumoral a un animal permitiendo la inhibición de la proteína/diana y posibilitando el estudio de su función en el animal entero. Sin embargo, su uso in vivo puede ser problemático: la absorción y distribución de aODNs a los tejidos diana puede ser difícil, algunas modificaciones químicas que aumentan la estabilidad pueden ser tóxicas y en ocasiones resulta laboriosa la optimización de la secuencia para que sean efectivos.

Ribozimas. Son moléculas de ARN que pueden actuar como enzimas. Son diseñados para reconocer, unir y cortar un específico ARN mensajero a través de una hibridación específica de pares de bases, impidiendo la traducción del mARN. En este caso el factor limitante de la técnica es la administración y la especificidad de la sonda.

PNAs. Constituye otra alternativa a la tecnología "antisentido" (11). Se trata de análogos artificiales oligonucleótidos que contienen un esqueleto de poliaminas a los cuales se unen las bases y pueden bloquear la síntesis de proteínas tanto a nivel de transcripción como de traducción. Tiene la ventaja de ser menos tóxico y resistentes a la degradación enzimática.

Los factores de transcripción modificados, como las **proteínas de "dedos" de Zn**, constituyen también herramientas que actúan sobre los ácidos nucleicos impidiendo su expresión. Tienen la ventaja de ser los compuestos intrínsecamente más estables pero la desventaja de que el sitio de reconocimiento génico tiene que estar accesible, por lo que es necesario tratar con la enzima ADNasaI. Del mismo modo que en las herramientas anteriores la administración de los factores de transcripción modificados dentro de la célula puede ser problemática, a no ser que ocurra a través de un vector recombinante.

Otra de las tecnologías que más se ha desarrollado recientemente es la basada en la **manipulación genética de ratones**, que permiten eliminar (*knock-out*), sustituir (*knock-in*) o introducir un gen nuevo en el genoma de ratón para poder estudiar su función. Estos ratones son herramientas de un valor inestimable en la disección funcional de procesos biológicos relevantes en un gran número de enfermedades humanas incluyendo alteraciones inmunológicas, cáncer, trastornos neurológicos y cardiovasculares, obesidad y muchas otras (12). En los últimos tiempos se están obteniendo resultados espectaculares en los que un determinado gen se puede eliminar o sobreexpresar en un momento dado del organismo adulto, así como hacerlo solo en determinados tejidos (animales transgénicos condicionales). Hasta hace poco la obtención de este tipo de ratones transgénicos ha sido muy laboriosa y de hecho el proceso

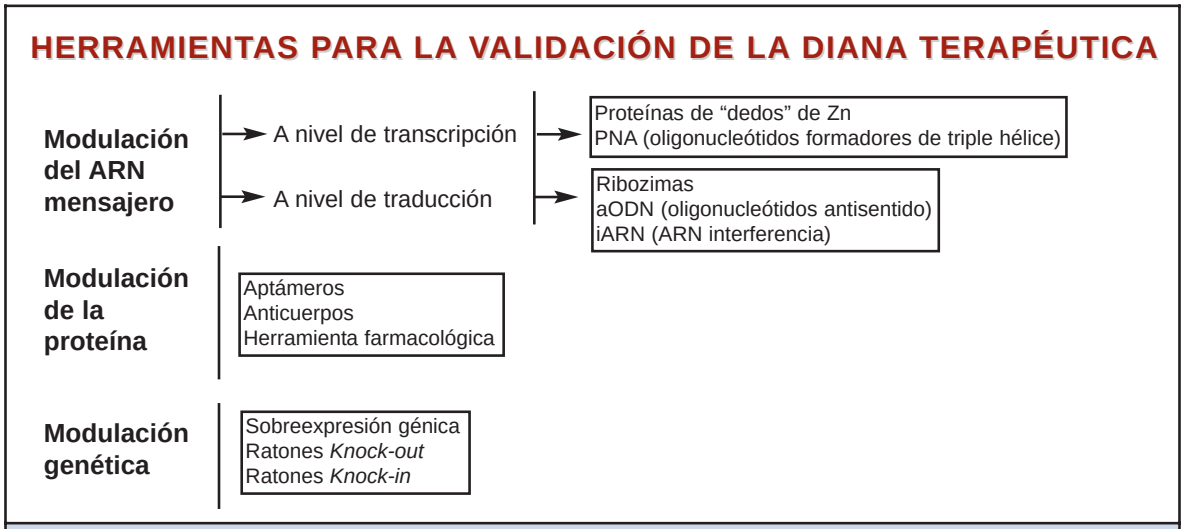


Figura 3 | **Tecnologías que pueden aplicarse en la validación de una diana agrupadas según el su mecanismo de actuación.**

duraba más de dos años. Hoy en día se pueden llegar a obtener en tan solo seis meses.

Por último, una de las técnicas más recientemente desarrolladas para la validación de dianas ha sido la de **ARN interferencia** (ARNi). Se trata de un mecanismo de silenciamiento génico descubierto originalmente en organismos inferiores como nemátodos y *Drosophila* (13,14). Este mecanismo es activado por RNA de doble cadena (dsARN). Una vez en la célula, el dsARN se procesa en fragmentos de 21-22 nucleótidos de dsARN, denominados ARN de interferencia de pequeño tamaño (*small interfering* ARN, *siARN*), que son usados por la célula de una manera específica a la secuencia que portan para reconocer y eliminar el ARN complementario. Muchos investigadores piensan que los agentes ARNi pueden proporcionar eficacia terapéutica, sin embargo la terapia ARNi tiene el problema común de todos los agentes basados en la estructura de ácidos nucleicos: la absorción y distribución efectiva al tejido diana. A pesar de ello, algunos grupos de investigación trabajando en cáncer ya lo utilizan de una manera rutinaria *in vivo* para validar proteínas con utilidad terapéutica.

CONCLUSIÓN

El proceso que lleva a considerar un producto génico como diana terapéutica es largo y laborioso. El reto para las compañías farmacéuticas es evaluar y seleccionar las mejores dianas de la manera más eficiente en cada caso. Para ello se debe intentar aplicar en cada momento el conjunto de tecnologías más apropiadas dependiendo del gen que se esté estudiando y de la patología que se quiera tratar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jürgen Drews (2003). Strategic trends in the drug industry. Drug Discovery Today. 8 (9): 411-420.
2. Dormán, G., Krajcsi, P. and Darvas F. (2001). Chemical library approaches to target validation in the post-genomic era. Current Drug Discovery. October issue.
3. Coleman, R.A. & Clark K.L. (2003). Target validation using human tissue: from gene expression to function. Targets, 2: 58-64.
4. Howbrook, D.N., van der Valk A.M., O'Shaughnessy M.C., Sarker D.K., Baker S.C., Lloyd A.W.. (2003). Developments in microarray technologies. Drug Discovery Today. 8 (14): 642-651.
5. Nelson, L.D., Suyama, E., Kawasaki, H. and Taira, K.. (2003). Used of random ribozyme libraries for the rapid screening of apoptosis- and metastasis-related genes. Targets, 2 (5): 191-200.
6. Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J.L.. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science, 245: 1066-1073.
7. Friedman, J.M. & Halaas, J.L. (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature, 395 (6704): 763-770.
8. Kallal, L., Benovic, J.L. Using green fluorescent proteins to study G-protein-coupled receptor localization and trafficking. Trends Pharmacol. Sci. (2000); 21:175-80.
9. Burgstaller, P. Girod, A, Blind, M.. (2002). Aptamers as tools for target priorization and lead identification. Drug Discov. Today 7, 1221-1228.
10. Zamecnik, P.C. and Stephenson, M.L. (1978). Inhibition of Rous sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75, 280-284.
11. Fraser, G.L., Holmgren, J., Clarke, P.B.S. & Wahlestedt, C. (2000). Antisense Inhibition of ?-opioid receptor gene function in vivo by peptide nucleic acids. Molecular Pharmacology, 57: 725-731.
12. Zambrowicz, B.P. & Sands, A.T. (2003). Knockouts model the 100 best-selling drugs-Will they model the next 100? Nature Reviews Drug Discovery, 2: 38-51.
13. Fire, A. et al., (1998). Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in C. elegans. Nature 391, 806-811.
14. Sharp, P.A. (2001) RNA interference. Genes Dev. 15, 485-490.

Historia de la Quina

Belén Matía Hernando, Paloma Hernando Helguero y Luis Hernando Avendaño

El descubrimiento de la Quina, fue importante, por ser el primer medicamento específico capaz de actuar sobre la causa de una enfermedad suprimiéndola. Esta enfermedad, la Malaria o Paludismo, es una patología infecciosa transmitida por la picadura del mosquito del género "Anopheles" que sigue siendo en la actualidad, en los países menos desarrollados, causa de muerte de mas de tres millones de personas al año.Los primeros en utilizar la Quina como remedio para el paludismo fueron los Indígenas precolombinos de ciertas zonas de Perú, que mantenían el remedio en secreto.Los Jesuitas fueron los primeros en conseguir la revelación del secreto y gracias a ellos fueron tratados los primeros pacientes de origen europeo primero en Perú y luego en Europa.

LA LEYENDA

Sobre quienes fueron los primeros enfermos que recibieron el tratamiento con la corteza de la Quina se ha escrito mucho y con poco rigor histórico. Lo bello de algunas leyendas ha contribuido a que en el inicio del siglo XXI, incluso en la literatura científica, la historia de la Quina tenga más de imaginación que de historia verdadera.

Se ha considerado como primera referencia con pretensión de dato histórico, la carta de un comerciante genovés llamado Bollo, mencionado por Sebastián Bado en su segundo libro sobre la Quina (1663). En esta carta, sin fijar la fecha, se dice que estando enferma de tercianas la condesa de Chinchón, un español se dirigió al Virrey diciendo que era conocedor de un remedio con el que su esposa seguramente sanaría. Se recurrió a éste, consiguiendo una rápida curación con sorpresa y gran contento de todos.

Otra leyenda, relata que estando en 1639 Don Juan López de Cañizares, Corregidor de Loza, enfermo de fiebres intermitentes, un Jesuita misionero le sugirió tomar un remedio usado por él para una fiebre semejante por consejo de un cacique indio del pueblo de Malacatos que había abrazado la fé católica con el nombre de Pedro Leiva, alrededor de 1600. Curado el Corregidor con la infusión de la corteza del árbol llamado de Calenturas, sería él quién se la recomendara años después a la segunda esposa del Virrey de Perú Doña Francisca Henríquez de Rivera, enferma de las mismas fiebres, ambas leyendas coinciden en el gran entusiasmo que produjo la curación de la condesa quien pronto reveló cual era el remedio y distribuyó grandes cantidades de corteza de Quina para facilitársela a muchos enfermos.

Estas leyendas han sido noveladas, en Francia por la Condesa de Genlis, y en España han dado lugar a un poema dramático por José María Pemán en 1939: "La Santa Virreina" que fue representado con éxito por María Guerrero en Madrid. Todo lo anteriormente dicho carece de valor histórico pero sirve para confirmar que el Paludismo existía en América antes de la llegada de los españoles, el conocimiento de la Quina como remedio por parte de los indígenas y que fue un español, con toda probabilidad un jesuita, quien consiguió por primera vez la revelación del secreto que estos guardaban celosamente.

LA REALIDAD HISTÓRICA

Los estudios sobre el tema, realizado por varios autores (Rompel, Paz Soldán, Haggis, Hernando y Jaramillo Arango) consideran que todo lo referido a la condesa y su curación con los polvos de la corteza del Árbol del Cuarango es, en palabras del último citado, "una ficción" por no contar con datos históricos seguros en su apoyo y disponer

Dedicatoria:
In Memóriam de Don Teófilo Hernando Ortega, uno de los mejores conocedores de la Historia de la Quina, su biznieta, su nieta y su hijo escriben este artículo.

Correspondencia:
Luis Hernando Avendaño
Portillo del Pardo 34
28023 - Madrid
C.e.:luishernandoa@telefonica.net

ANASTASIS
CORTICIS PERVVIÆ,
SEV
CHINÆ CHINÆ
DEFENSIO,
SEBASTIANI BADI GENVENSIS
Patrij vrinsque Nosochomij olim Medici,
Et
Publicæ Sanitatis in Ciuitate Consultoris.
Contrà
VENTILATIONES
IOANNIS IACOBI CHIFLETII,
GENITVSQVE
VOPISCI FORTVNATI PLEMPII,
Illustrium Medicorum.
Opus in tres libros distinctum, & in eis Documenta Medicina, & Philosophiæ.
ILLVSTRISSIMÆ D.
THERESIÆ SPINVLÆ, SAVLI.
GENVÆ, Typis Petri Ioannis Calenzani, M. DC. LXIII.

Figura 1 | **Reproducción de la Portada del libro de Sebastián Bado : "Anastasis Corticis peruviae sev chinae chinae defensio". Génova 1663.**

de otros que lo desmienten.

Entre estos últimos merece especial mención el Diario Oficial del Conde de Chinchón, redactado por su Secretario Don Juan Antonio Suardo y conservado en el Archivo Real de Indias, en el que se registra todo lo ocurrido durante la estancia de diez años de los Virreyes en Perú y donde no se mencionan las terciarias de la Condesa. No es menos importante que el Padre Calancha, cuando dedica a la Quina grandes elogios en su escrito en 1633, no mencione como relevante el caso de la Virreina.

INTRODUCCIÓN DE LA QUINA EN EUROPA

Muchos han sido considerados como introductores de la Quina en este continente.

Pero se puede afirmar que la Quina fue traída por primera vez a Europa por el Padre Alfonso Messías Venegas, y llegó a Roma en 1632 después de un viaje de dos años y fue poco después llevada a España, probablemente por el mismo Padre que era de Jaén, se creé que él u otro miembro de la Orden la trasladó también a Bélgica.

PRIMEROS ESCRITOS ACERCA DE LA QUINA

Una carta del Padre General de la Compañía, Muzio Vitelleschi, al Provincial de Perú Nicolás Durán Mastrelli se considera el primer documento escrito sobre la Quina. Esta carta se conoce solo por referencias (Torres Saldamando 1882) pero no ha podido ser encontrada por los estudiosos, ni en el Archivo Nacional de Lima ni en la Biblioteca Nacional de Perú donde se dice fue luego trasladada.

El segundo documento es la mención por el Padre Calancha en su libro "Crónica moralizada", Barcelona 1638, donde se dice: "Dase un árbol que llaman de calenturas en tierras de Loja, con cuyas cortezas de color canela, hechas polvo y dados en bebida al peso de dos reales, quitan las calenturas y tercianas... han hecho en Lima efectos milagrosos".

Es también importante la carta escrita por Villarrobel en 1639 y publicada por Bado en 1663: "el primer experimento hecho en España se realizó en Alcalá en Don Miguel de Barreda". *(Figura 1).*

A esta carta sigue la hoja: "Schedula Romana" atribuida a Pietro Paolo Puccerini, boticario del Colegio Romano, que contiene instrucciones detalladas de la manera de usar la Quina, y de la que se conocen dos tiradas 1649 y 1651.

LA QUINA EN ESPAÑA

Verosímilmente la Quina llegó a España en 1632 traída por el mismo Jesuita que la llevó a Roma, o por otro miembro de la Compañía.

Juan de Vega que había sido médico de los Virreyes de Perú, tuvo un papel importante en la divulgación del tratamiento del paludismo con Quina en Sevilla.

Gaspar Bravo de Sobremonte fue otro de los defensores de la Quina en España, y también Pedro Miguel de Heredia, uno de los médicos de máxima significación del siglo XVII en nuestro país. Gaspar Caldera de Heredia consagra a la Quina un largo capítulo en su libro publica-

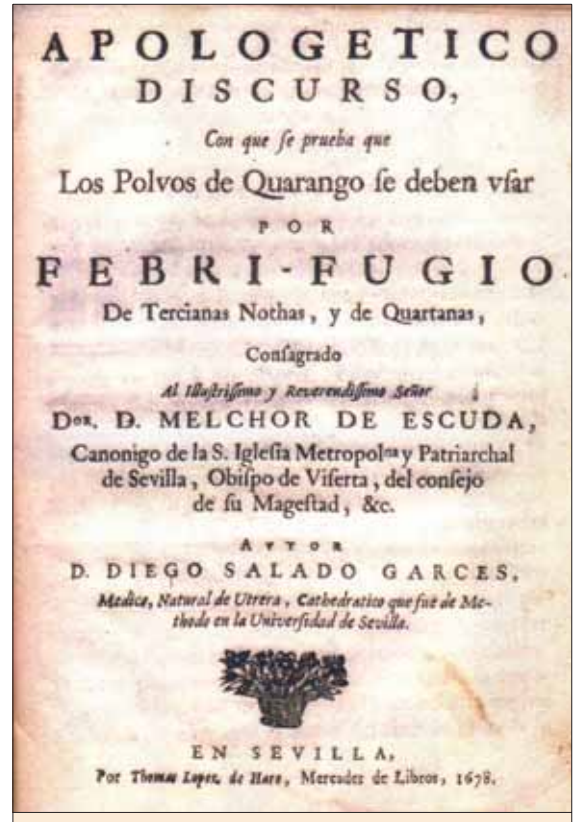

APOLOGETICO
DISCURSO,
Con que se prueba que
Los Polvos de Quarango se deben vſar
POR
FEBRI-FUGIO
De Tercianas Nothas, y de Quartanas,
Conſagrado
Al Illuſtriſſimo y Reuerendiſſimo Señor
Dor. D. MELCHOR DE ESCUDA,
Canonigo de la S. Igleſia Metropolitana y Patriarchal de Sevilla, Obiſpo de Viſerta, del conſejo de ſu Mageſtad, &c.
AVTOR
D. DIEGO SALADO GARCES,
Medico, Natural de Utrera, Cathedratico que fue de Methodo en la Univerſidad de Sevilla.
EN SEVILLA,
Por Thomas Lopez de Haro, Mercader de Libros, 1678.

Figura 2 | **Reproducción de la Portada del libro de Diego Salado Garcés: "Apologético discurso con que se prueba que los polvos de quarango se deben usar por febri-fugio de tercianas nothas, y de quartanas". Sevilla 1678.**

REPROBACION
DEL
PERNICIOSO ABVSO
DE LOS POLVOS
DE LA CORTEZA DE EL QVARANGO,
O CHINA CHINA,
ILVSTRADA CON MVCHAS EFICACES RAZONES,
Y OBSERVACIONES LEGALES,
Que demuestran su mucha pernicie cierta, y su lavilidad,
dirigida á su total exterminio, en quanto
especial febrifugio.
A que se junta vn provechosissimo Manifiesto de las muchas
virtudes de las salutiferas, y sulphureas aguas de los Baños de
Ledesma, adornado de innumerables observaciones,
y advertencias, para saber como, quando, y quienes
pueden prosperamente vsar de ellos.
EXPLICANSE LOS MOTIVOS, QVE TIENE,
para su exterminio, y reprobacion de su abuso.
AVTOR
EL DOCTOR DON JOSEPH COLMENERO,
Graduado por la Vniversidad de Valladolid, y olim Opositor á sus
Cathedras, aprobado por el Real Protomedicato, Medico de
diversos Partidos, Graduado de Licenciado, y Doctor en esta
Vniversidad de Salamanca, Cathedratico de Partido,
de la de Simples, de Anathomia, de Methodo, de
Pronosticas, de Visperas, y actual
Primario en ella.
CON LICENCIA EN SALAMANCA:
Por Eugenio Antonio Garcia. Año de 1697.

Figura 3 | **Reproducción de la Portada del libro de José Colmenero: "Reprobación del pernicioso abuso de los polvos de la corteza de el quarango o china china". Salamanca 1697.**

do en 1663, en él Caldera se pone de parte de los innovadores y escribe las siguientes palabras: "La medicina tiene nuevos lustres no por otra razón sino por lo que los hombres la han acrecentado de nuevos remedios hallados por la observación y la experiencia. Se debe siempre mirar no solo lo que se cita como nuevo, sino en la razón con que se dice, por que no todo lo alcanzó aquella antigüedad".

Es de resaltar que Diego Velázquez de Silva en 1660 enfermó y murió de paludismo, sin que pensaran en utilizar la Quina ninguno de los prestigiosos médicos que lo atendieron, ello parece hablarnos de lo poco extendido de su uso en aquella época y del miedo a emplear el remedio en personas principales.

Diego Salado Garcés publicó en 1678 un libro: "Apologético Discurso con que se prueba que los polvos de quarango se deben usar por febrifugios de tercianas nothas y de quartanas" *(Figura 2)*, y otro en 1679 "Las Estaciones". Hernando fue el primero en llamar la atención sobre estos textos pocos conocidos y que aportan datos valiosos sobre la historia de la Quina. En el primero de los libros mencionados hace un elogio breve y acertado de la Quina, señala varios de los nombres por los que es conocida y cita a los españoles que han escrito sobre el tema anteriormente, también contesta a las objeciones más frecuentes que se habían hecho sobre su uso, señala sus dosis y la manera de administrarla y declara "... se debían admitir el uso de los polvos de quarango, decimos mas, que no solo faltando, pero aún estando en contra de la razón (galénica), se deben usar por la experiencia, por que ésta se le aventaja".

No faltaron por otra parte detractores de la Quina y entre ellos destacó José Colmenero que publicó un libro en 1697 en contra de su uso *(Figura 3)*; en los años posteriores muchos autores se alzaron en contra de la actitud derrotista de Colmenero entre los que destacaremos a Juan Muñoz Peralta, Primer Presidente de la Primera Real Academia de Medicina que hubo en España, la de Sevilla. *(Figura 4)*.

LA QUINA EN OTROS PAÍSES EUROPEOS

ITALIA.- En Italia, puerta de entrada de la Quina en Europa se empezó a usar con poca suerte, en sentir de Canezza debido a los pocos conocimientos botánicos de quienes la enviaban que posiblemente confundían los árboles.

Trece años después, nuevas remesas de cortezas, enviadas por el Jesuita Tafur, (1645) se emplearon con más éxito. Tafur era discípulo del Cardenal Juan de Lugo, alto cargo de la Compañía, este enfermó de malaria, se trató con los polvos de la corteza y contribuyó luego a enseñar su manejo y a difundirla por lo que en algunos textos se le da su nombre: "Polvos del Cardenal" *(Figura 5)*.

BÉLGICA.- Bélgica ha disputado la primacía del empleo de la Quina en Europa a Italia y España. Se ha defendido que fue en Bélgica donde primero llegó la Quina traída por Miguel Belga, acompañante del Virrey de Perú que sucedió al conde de Chinchón, pero es seguro que la Quina llegó antes a este país, así lo dice Sturmio, holandés residente en Lovaina: "en Bruselas y en Amberes se les llama polvos de los Jesuitas, por haber sido los Padres de la Compañía de Jesús los primeros en traerlos".

ESCRVTINIO
PHISICO MEDICO
DE VN PEREGRINO ESPECI-
FICO DE LAS CALENTVRAS
INTERMITENTES, Y OTROS
Achaques.
MOTIVADO DE VN LIBRO
QVE ESCRIVIA EL
DR. D. JOSEPH
COLMENERO,
DIGNISSIMO CATHEDRATICO
de Prima en la Facultad Medica de la
Insigne Vniversidad de
Salamanca.
POR
DON JVAN MVÑOZ, Y PERALTA,
Medico de la muy Noble, y Leal Ciudad de Sevilla,
y Cathedratico, que fue, de Visperas en
su Vniversidad.
Defecerunt scrutantes scrutinio.
Psalm. 63.
Con Licencia en Sevilla:
Por JVAN DE LA PVERTA,
En las Siete Reboadas.
Año de 1699.

Figura 4 | **Reproducción de la Portada del libro de Juan Muñoz Peralta: "Escrutinio phisico médico de un peregrino específico de las calenturas intermitentes y otros achaques motivado de un libro que escribía el Dr. D. Joseph Colmenero". Sevilla 1699.**

Figura 5 | **Retrato del Cardenal Juan de Lugo. Superior de los Jesuitas en Italia en el siglo XVII. (Anónimo).**

FRANCIA.- Se ha dicho que fue el Cardenal de Lugo el primero en llevar la Quina a Francia pero parece más probable que llegara de Bélgica, inicialmente fue mal recibida pero a partir de 1677 se aceptó plenamente cuando el inglés Talbor (Talbot) logró curaciones tan significadas como la del Delfín de Francia, luego Luis XIV y la del Cardenal de Richelieu. El éxito conseguido en Luis XIV fue tan grande que ordenó la publicación del secreto a Nicolás de Blegny: "Le Remède anglois pour la guerison des fièvres" (París 1677) *(Figura 6)*.

GRAN BRETAÑA.- la Quina llega a Inglaterra en 1655 con el nombre de "Polvo de los Jesuitas" y tuvo inicialmente detractores y defensores, entre los primeros jugó un papel importante el haber sido traída por católicos a un país de predominio protestante, lo que llevó a denominarla: "Los Polvos del Anticristo". La defendieron grandes médicos como Willis y Sydenham entusiasta de la planta hasta el punto de denominarla "Árbol Vitae".

Pero el que más contribuyó a la difusión de la Quina en Gran Bretaña fue Roberto Talbor (Talbot), mancebo de una botica de Cambridge, que usó en el tratamiento de la Malaria un remedio secreto a quién en 1672 dedicó un libro: "A rational account of the Causse & Cure of Agues", Londres 1672. En Inglaterra curó a Carlos II y ya se han comentado los grandes éxitos que tuvo en Francia.

ALEMANIA.- Una tesis de Rothman (1633) es el primer texto que menciona la Quina en la medicina Alemana.

HOLANDA.- En 1684 Jones escribe "Arcanum tamborianum" donde aconseja la corteza peruviana como preventivo de las fiebres palúdicas.

LA QUINA DESDE EL SIGLO XVIII A LA ACTUALIDAD

En el siglo XVIII la Quina fue utilizada en todos los países por muy pocos médicos, debido a las acusaciones injustas de sus detractores en el siglo anterior, la falta de habilidad en su empleo y por que no siempre las remesas enviadas de Perú correspondían a la corteza del árbol adecuado, o no eran de buena calidad.

En los siglos XIX y XX se realizaron investigaciones sobre la Quina, se descubrió su alcaloide y se obtuvieron una serie de medicamentos para tratar el Paludismo, algunos no provenientes de la Quina.

Los alcaloides de la Quina, que tienen utilidad terapéutica son la Quinina y la Quinidina (isómero óptico de la Quinina). En su estructura destaca el anillo de quinolina origen de nuevos fármacos de síntesis químicas ampliamente utilizados actualmente: cloroquina, mefloquina, primaquina y pirimetamina.

Hoy en día se sabe que para tratar la malaria hay que actuar en las distintas etapas por las que transcurre el ciclo vital del Plasmodium:

a) Cura clínica: evitamos los síntomas al eliminar las formas asexuadas del parásito, cuando están dentro de los eritrocitos.
b) Cura radical: se suprimen tanto las formas asexuadas sanguíneas como las tisulares.
c) Profilaxis clínica: cuando se administran los fármacos antes, durante y después de un posible contacto.
d) Profilaxis casual: actúa directamente sobre el hígado, evitando la invasión de los glóbulos rojos y la transmisión posterior a los mosquitos.
e) Gametocitocidas: se destruyen las formas sexuadas eritrocíticas.

La quinina actúa como cura clínica, y como gametocitocida (casos a y e).

La quinina sigue teniendo sus indicaciones en el caso de cepas resistentes.

LE
REMEDE
ANGLOIS
POUR LA GUERISON
DES FIEVRES;
PUBLIÉ PAR ORDRE DU ROY.
Avec les Observations de Monsieur le Premier Medecin de Sa Maiesté, sur la composition, les vertus, & l'usage de ce Remede.
Par NICOLAS DE BLEGNY, Chirurgien ordinaire du Corps de Monsieur, & Directeur de l'Academie des Nouvelles Découvertes de Medecine.
A PARIS,
Chez L'AUTHEUR, prés le Palais Royal, devant l'Opera.
& Chez La Veufve d'ANTOINE PARTOUR, Marchand Libraire, devant le Pont-neuf, au coin de la rue Dauphine, à la Devise Royale.
M. DC. LXXXII.
AVEC PRIVILEGE DU ROY.

Figura 6 | **Reproducción de la Portada del libro de Nicolás de Blegny: "Le Remede anglois pour la guerison des fievres" París 1682.**

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

Coordinado por Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando (ITH), Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

STOP A LA PROGRESIÓN DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

Próximamente se comercializará en Europa y en los EEUU, el dutasteride® (GlaxoSmithKline), un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa que previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), además de producir una mejora sintomática de larga duración.

Los resultados procedentes del análisis de tres ensayos clínicos en fase III de dos años de duración y que implican un total de 4325 pacientes indican que el dutasteride® reduce el volumen prostático desde el primer mes, y a los 24 meses el volumen disminuye un 28,4% respecto al 1,8 % del placebo. Además, reduce el riesgo de retención aguda urinaria y la cirugía relacionada con la HBP un 57% y un 48%, respectivamente, respecto al placebo.

Este producto competirá en el mercado con el finasteride® (Merck & Co´s Proscar), el hasta ahora único inhibidor de la 5-alfa reductasa aprobado. En términos de eficacia y seguridad los dos fármacos parecen similares, causando algunos efectos secundarios sexuales. Sin embargo, la ventaja del nuevo producto es que tiene un rápido inicio de acción, mejorando algunos síntomas en apenas un mes de tratamiento. Con el finasteride® se requieren seis meses. Una posible explicación a esta aparente diferencia, dicen los expertos, es el doble modo de acción del dutasteride®, que bloquea las dos isoenzimas 1 y 2 de la 5-alfa reductasa, enzimas responsables de convertir la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), principal andrógeno implicado en el desarrollo de la HBP. El dutasteride® se tolera bien y, además, podría ser comercializado también para tratar la calvicie masculina.

Eva Alés
ITH, UAM

RADIOCIRUGÍA PARA LA EPILEPSIA

La Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana (IUSM), con el doctor DesRosiers al frente del proyecto, es una de las seis instituciones de los EE.UU. que están participando en el ensayo clínico de un nuevo proceso quirúrgico no invasivo, para eliminar los ataques epilépticos de la epilepsia resistente al tratamiento farmacológico.

Hasta ahora, el único abordaje posible para estos casos era la cirugía invasiva. El estudio planteado consiste en un nuevo protocolo radioquirúrgico que utiliza radiación gamma localizada en el área cerebral afectada.

Del total de pacientes que padecen esta enfermedad, aproximadamente el 20% pueden someterse a cirugía convencional, pero más del 90% de éstos últimos mantiene secuelas que afectan negativa y significativamente su calidad de vida. La radiocirugía elimina muchos de los riesgos que supone la cirugía tradicional, ya que no es un método invasivo. Además, el tiempo de intervención y recuperación se reduce drásticamente, implicando, por lo general, una sóla noche de ingreso en el hospital.

Los recientes avances en neurorradiología han hecho posible un conocimiento más preciso de la función de las diferentes regiones del cerebro, permitiendo tratamientos más avanzados y menos invasivos, para ciertos tipos de pacientes con epilepsia, como el que expongo aquí.

Esperanza Arias
ITH, UAM

LA HERCEPTINA PROVOCA FALLO CARDÍACO

Investigadores del Instituto Salk (La Jolla, CA, USA) y de la Universidad de California en San Diego (UCSD; CA, USA) han encontrado la posible explicación al fallo cardíaco derivado del uso de la herceptina en el tratamiento del cáncer de mama.

Este fármaco, actúa a nivel de un receptor epidérmico de la tirosina kinasa humana, la proteína Her2, que se expresa en grandes cantidades en células cancerosas de mama. Estudios realizados en ratones, han demostrado que la proteína murina ErbB2, con gran homología con la Her2, es necesaria para el correcto funcionamiento cardíaco.

Estas conclusiones derivan de la producción de ratones transgénicos a los que se les ha deleccionado el gen erbB2 a nivel ventricular, (ya que la delección completa del gen impedía la supervivencia de los ratones); el examen cardíaco de estos ratones transgénicos durante los seis meses siguientes a su nacimiento, reveló la presencia de cardiopatías similares a las desarrolladas por los pacientes humanos tratados con herceptina, (agrandamiento del corazón, y disfunción contráctil).

Correspondencia:
Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4.
28029 Madrid.

Este hallazgo, ya ha supuesto el atribuir un papel cardio-protector a la neurorregulina, la proteína que estimula al receptor Her2, y además ayudará a encontrar el modo de proteger a los pacientes frente a la cardiopatía provocada por la herceptina.

Jonathan Rojo
ITH, UAM

CÁNCER Y ANGIOGÉNESIS

El uso de moléculas inhibidoras de la angiogénesis se basa en tratar de impedir el suministro de sangre al tumor con el fin de frenar o impedir su crecimiento. En esta dirección se están desarrollando fármacos como el SU5416, que inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante el bloqueo de la acción del VEGF-R; el interferón α2b, efectivo contra el raro y destructivo tumor pediátrico angioblastoma; o la Avastina, efectiva en el carcinoma metastático de célula renal.

Sin embargo algunas terapias antiangiogénicas no responden en la fase clínica a las expectativas generadas. Según Joanne Yu del Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre de Toronto, una posible explicación parcial puede ser que los tumores con p53 inactivo, los cuales suponen el 50% de los cánceres humanos, son relativamente resistentes a la hipoxia generada con estos fármacos.

La clave podría estar en administrar, junto con otras terapias, distintas moléculas antiangiogénicas ya que, como afirma William Figg del National Cancer Institute: "la angiogénesis es un proceso complejo y no está gobernado por un solo factor de crecimiento. Si sólo se apunta a una de esas proteínas, el tumor encontrará otra vía para continuar creciendo". A este respecto los clínicos están incorporando cada vez más el uso de antiangiogénicos al tratamiento clásico con radioterapia y quimioterapia.

Silvia Lorrio González
ITH, UAM

NUEVAS ALTERNATIVAS PARA EL CONTROL DE LA INFLAMACION

Tradicionalmente, el control de la inflamación y el dolor se ha acompañado del riesgo de ocasionar úlceras y sangrado gastrointestinal debido al uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que inhiben indiscriminadamente las ciclo-oxigenasas (COX) 1 y 2.

La COX-1 se relaciona con un efecto protector gastrointestinal, por lo que su inhibición causa los problemas ya mencionados, en tanto la COX-2 constituye el verdadero objetivo en el control de la inflamación, ya que se presenta solo en los tejidos afectados mediando dichos procesos.

La identificación de la COX-2 permitió producir un analgésico seguro, es decir, un fármaco capaz de inhibirla selectivamente. Así se ha logrado desarrollar medicamentos como el rofecoxib y el celecoxib, que reducen el riesgo de sufrir trastornos gastrointestinales, aunque su uso no elimina totalmente la posibilidad de sufrir problemas gástricos. Por otro lado, estudios recientes han relacionado estos fármacos con un aumento en la incidencia de los eventos trombóticos. Dicho efecto puede ser debido a la disminución en la producción de la prostaglandina I_2 la cual actúa fisiológicamente como una sustancia vasodilatadora, lo que finalmente determina un efecto pro-trombótico.

Por lo anterior, se deben tener en cuenta la variedad de efectos favorables o desfavorables producidos por los AINEs (inhibidores selectivos de las COX o no), lo que hace necesario la selección por parte del clínico del tratamiento mas apropiado para su paciente, sopesando la relación riesgo/beneficio, en el momento de implantar un tratamiento. Esto mismo genera la necesidad de estudios que aclaren la relación de los eventos adversos cardiovasculares y estos fármacos además de conocer el efecto que pueda tener la inhibición de dicha enzima a largo plazo.

Camilo Orozco
ITH, UAM

NIVELES ELEVADOS DE HOMOCISTEÍNA ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Recientes estudios epidemiológicos y clínicos demuestran que la presencia de niveles séricos elevados de homocisteína (hiperhomocisteinemia) incrementan el riesgo de demencia, incluída la asociada a la enfermedad de Alzheimer.

La hiperhomocisteinemia es una consecuencia de la deficiencia en ácido fólico que contribuye a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, el ictus y el Alzheimer. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que el ácido fólico, nutriente encontrado en verduras de hoja verde, hígado, riñón, granos enteros y nueces, podría prevenir la enfermedad, retardarla o disminuirla.

Un estudio realizado por Kruman y colaboradores demuestra que la deficiencia en ácido fólico y los niveles elevados de homocisteína incrementan la vulnerabilidad de las neuronas de hipocampo en cultivo a la muerte neuronal inducida por β-amiloide y promueve la degeneración neuronal en ratones transgénicos que sobre-expresan la proteína precursora de β-amiloide. Así, la muerte neuronal se dispararía cuando la extensión del daño en el ADN alcanzara un umbral crítico. En este contexto, el

ácido fólico es esencial para el crecimiento y la reproducción celular de manera que la disminución de ácido fólico y el incremento de homocisteína dificulta la reparación del ADN, reduce el umbral de daño requerido para disparar la muerte neuronal y acelera la acumulación del ADN dañado por el estrés oxidativo inducido por el envejecimiento y la acumulación del β-amiloide.

Los resultados de Kruman, así como los datos epidemiológicos y clínicos mencionados al inicio, tienen una gran relevancia en el tratamiento de esta patología, ya que cabría esperar que un suplemento en la dieta de ácido fólico redujera el riesgo de enfermedad de Alzheimer, independientemente de que existan otros factores de riesgo como las variantes genéticas asociadas a esta enfermedad.

Mónica Sobrado
ITH, UAM

CURACIÓN DE LESIONES MEDULARES, DE LA FICCIÓN A LA REALIDAD

Encontrar un remedio para curar las lesiones del sistema nervioso, es uno de los retos neurocientíficos más anhelados pero más difíciles de lograr. Esto se debe fundamentalmente a la limitada capacidad de regeneración del sistema nervioso de los mamíferos adultos.

Con el fin de paliar las devastadoras consecuencias de las lesiones nerviosas, se han utilizado diferentes estrategias experimentales, pero la única que ha resultado efectiva ha sido el empleo de transplantes de glía envolvente olfatoria, en lesiones de médula espinal. Este tipo de células se encarga fisiológicamente de aislar a los axones olfatorios del entorno inhibidor del SNC, permitiendo su crecimiento y el establecimiento de contactos sinápticos con las neuronas. Por ello se han usado en modelos realizados en ratas adultas donde se seccionaba completamente la médula espinal. En ellos el transplante de la glía envolvente olfatoria ha dado como resultado una reparación funcional y estructural de la médula espinal seccionada, siempre y cuando estos transplantes se realizasen inmediatamente después de la lesión (fase aguda). Además se ha visto que estas células son capaces de reparar las lesiones desmielinizantes del SNC en modelos animales de esclerosis múltiple. Estos resultados abren una puerta de esperanza al tratamiento de las lesiones del sistema nervioso, contando además con la ventaja de poder realizar los transplantes autólogamente evitando así los posibles problemas de rechazo.

Jonathan Rojo
ITH, UAM

LOS PATÓGENO OPORTUNISTA S. AUREUS TIENE LOS DÍAS CONTADOS

Un ensayo clínico en fase III realizado recientemente en Estados Unidos, ha demostrado la eficacia de una vacuna contra el *Staphylococcus aureus*. Esta vacuna contiene polisacáridos procedentes de S. aureus y confiere inmunidad parcial y protección frente a infecciones por este germen. La vacuna estaría potencialmente indicada principalmente en pacientes con insuficiencia renal avanzada sometidos a diálisis, pero también en personas sometidas a cirugía cardíaca u ortopédica, así como en pacientes con un elevado riesgo de infección.

En pacientes con insuficiencia renal, es muy difícil la curación de infecciones por *S. aureus* con el tratamiento habitual, debido a que son pacientes inmunocomprometidos y a que el germen ha desarrollado resistencia al tratamiento con meticilina y vancomicina.

La preparación de esta vacuna incluye polisacáridos capsulares de *S. aureus* tipo 5 y tipo 8, conjugados con exotoxina no tóxica recombinante de Pseudomonas aeruginosa, para aumentar su poder inmunogénico.

La eficacia, entre la 3 y la 40 semana después de la inyección de una única dosis, fue del 57%, mientras que a partir de la semana 40, y simultáneamente a la reducción en los niveles de anticuerpos, la protección se redujo hasta un 23%. A pesar de estos resultados tan esperanzadores, la FDA ha solicitado que se realice al menos otro estudio en fase III antes de aprobarla, puesto que se pretende que la vacuna se muestre efectiva incluso 54 semanas después de su aplicación.

A pesar de que la vacuna tiene una eficacia no demasiado duradera, es la única que ha mostrado un efecto contra un patógeno oportunista como el *S. aureus*. En mi opinión, esta vacuna constituye una de las mejores expectativas para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* en pacientes inmunodeprimidos, ya que el tratamiento a base de antibióticos puede deteriorar aún más su calidad de vida.

Marcos Aldea
ITH, UAM

MICROPROCESADORES EN TERAPÉUTICA DE LA DIABETES

¿Quién podría pensar hace una década que una máquina podría reemplazar al páncreas en el control de la glucemia? Desde el descubrimiento de la insulina (1921), el control de la glucemia de pacientes diabéticos no ha experimentado avances en relación a su eficacia y la disminución de los efectos secundarios y adversos asociados a insulina. Tanto las formulaciones farmacéuticas y las vías de administra-

ción han sido objeto de intensas investigaciones a fin de que los pacientes toleren y cumplan la terapia de la mejor manera posible. Así, las formulaciones de administración bucal, sublingual, transdérmica, rectal ó intranasal, entre otras, no han podido mejorar la biodisponibillidad y facilidad de administración. Sin embargo, la tecnología nos entrega ahora aerosoles acondicionados con microprocesadores que son capaces de dispensar insulina por vía pulmonar en función de las necesidades específicas de cada paciente y cada momento. De acuerdo a esto, hoy contamos con formulaciones de insulina en aerosol líquida y en polvo, con sistemas de administración que le permiten disponer de la adecuada dosificación sin necesidad de utilizar métodos invasivos y traumáticos. Además, estas nuevas vías de administración han permitido el desarrollo de nuevos análogos de insulina de larga y corta duración, con propiedades farmacocinéticas mejoradas y las cuales permitirán un control homeostático de la glucemia tanto en los períodos pre, post e interprandiales; aumentando de esta manera, la eficacia del tratamiento con la consecuente disminución de los costos. ¿cuánto queda, para que un microprocesador realice un seguimiento continuo de la glucosa y mantenga los niveles de insulina adecuados a cada momento?

Jorge Fuentealba
ITH, UAM

DEFINITIVO GOLPE A LA MALARIA

Me asombra la idea de que una de las enfermedades más devastadoras en el hombre, la malaria, que infecta al año a 500 millones de personas y puede llegar a causar hasta 2,7 millones de muertes, pueda llegar a ser controlada con un novedoso fármaco llamado G25. Se trata de un nuevo compuesto, perteneciente a un grupo de moléculas diseñadas para interferir en la biosíntesis de la fosfatidilcolina por analogía con la colina.

El desarrollo de nuevas terapias se hace necesario debido a las resistencias creadas a fármacos como la cloroquina (quinina).

Durante los últimos años, se han desarrollado diferentes estrategias. El Dr. Patarroyo centró sus esfuerzos en conseguir una vacuna eficaz frente a la malaria, la Spf66/QS-21, cuya eficacia no está siendo la deseada.

Otro camino en la lucha contra el paludismo es el uso de ingeniería genética dirigida al vector. En este sentido se ha conseguido la incorporación del gen SM1 al genoma del mosquito, impidiendo que el parásito llegue a la glándula salivar del vector, lo que implica una menor transmisión de la enfermedad.

Sin embargo, parece que el uso del G25 es el tratamiento que más éxito podría tener, porque ataca directamente al parásito. El G25 inhibe la síntesis del fosfátido de la membrana que es vital para que el parásito infecte las células. A pesar de estos esperanzadores datos, es necesario primero probarlo en el hombre, y después encontrar una forma cómoda de administración profiláctica del fármaco, como se ha venido haciendo con la cloroquina.

Todos los esfuerzos son pocos para acabar con esta devastadora enfermedad, a la que el G25 podría dar el golpe definitivo.

Juana María González
ITH, UAM

SIBUTRAMINA: ¿SE PUEDE PERDER PESO SIN RIESGO?

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que se ha mostrado capaz de inducir una reducción de peso dosis-dependiente y potenciar los efectos de una dieta baja en calorias, por un periodo de hasta un año. Produce un considerable incremento de la liberación de neurotransmisores, especialmente a nivel del centro de control del apetito, generando sensación de saciedad. Además, incrementa el gasto energético mediante la activación de los adrenorreceptores β_3 presentes en el tejido adiposo.

Este perfil farmacológico, su buena tolerabilidad y su probada eficacia en ensayos clínicos ha colocado a la sibutramina en el reducidísimo grupo de agentes antiobesidad aprobados por la FDA. Actualmente está aprobado en aproximadamente 40 países en Norte y Suramérica, Europa y África y desde 1998 se han registrado más de 3 millones de prescripciones. Este éxito también se debe a que la prevalencia de la obesidad se ha incrementado. Además, el impacto del sobrepeso sobre la salud es tan notorio que la obesidad ha sido ya clasificada como un problema grave de salud pública.

Sin embargo, una voz de alarma sobre este fármaco llegó a nuestro país a principios de este año. El Ministerio de Sanidad ya ha remitido a las Comunidades Autónomas una circular para advertirles de la necesidad de controlar la administración de este fármaco, después de que Italia haya decidido suspender cautelarmente su comercialización al relacionarlo con dos muertes de origen cardiovascular. En el mercado español sólo existe una especialidad farmacéutica basada en el principio activo sibutramina: Reductil®.

Gloria Arroyo
ITH, UAM

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología	
1. DATOS PERSONALES	
NOMBRE	
DOMICILIO	
POBLACIÓN	**CÓDIGO POSTAL**
TELÉFONO	**E-MAIL**
FIRMA	**FECHA**

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA (Para la Secretaría de la SEF)			
BANCO O CAJA DE AHORROS:			
ENTIDAD	**OFICINA**	**D.C**	**NÚM. CUENTA**
AGENCIA		**CALLE**	
Nº	**D.P.**	**POBLACIÓN**	
PROVINCIA		**TITULAR DE LA CUENTA:**	
D.N.I.			
Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la ***SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA.*** Les saluda atentamente			
NOMBRE		**FIRMADO**	
FECHA			

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF	
- Entregar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos socios Numerarios y/o de Honor. - Ser aceptado provisionalmente por la Junta Directiva. - Que su admisión sea ratificada por mayoría simple en la Asamblea Ordinaria.	
Cuotas anuales: Socio ..... 30 Euros	Socio Joven (hasta 30 años).....15 Euros
Remitir a: Sociedad Española de Farmacología. C. Aragón 312 4º 5ª. 08009 Barcelona (socesfar@socesfar.com)	

la SEF informa

Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
c/ Aragón 312, 4º 5ª
Barcelona 08009
Telf./Fax: 93 487 41 15
e-mail: socesfar@socesfar.com
http://www.socesfar.com

Congresos

CONGRESOS

Socios Corporativos

ALMIRALL PRODESFARMA
LAB. ANDROMACO
AVENTIS PHARMA
BIOIBÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM
LABORATORIOS DR. ESTEVE
FAES FARMA
FARMAINDUSTRIA
GRUPO FERRER
GLAXO SMITHKLINE
IPSEN PHARMA
LABORATORIOS LÁCER
LILLY
LABORATORIOS MADAUS
LABORATORIOS MENARINI
MERCK SHARP DOHME
NOVARTIS FARMACÉUTICA
PFIZER
PHARMACIA SPAIN
LABORATORIOS ROVI
LABORATORIOS SALVAT
SCHERING PLOUGH
GRUPO URIACH

7-12 de Marzo de 2004

The Molecular Mechanisms in Lymphatic Function and Disease Gordon Research Conference. Four Points Sheraton, Harbortown, Ventura, California, USA

http://grc.org/programs/2004/lymphat.htm

24-27 de Marzo de 2004

105th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) Fontainebleau Hilton Resort, Miami Beach, Florida, USA.

http://www.ascpt.org/

2-3 de Abril de 2004

BPS Spring 2004
3rd BPS Focused Meeting
Obesity: Potential Pharmacological Targets
Clore Laboratory, University of Buckingham

No tiene dirección de internet

25-29 de Enero de 2004

47th Annual Western Pharmacology Society Meeting 'Integrating Industrial and Academic Pharmacology'. Honolulu, HA.

http://www.westernpharmsoc.org/

28-31 de Enero de 2004

Chromatin structure and gene expression mechanisms as therapeutic targets. European Conference Center (Luxemburgo)

http://www.transduction-meeting.lu

16-19 de Febrero de 2004

4th World Asthma Meeting. Bangkok, Tailandia.

www.wam2004.com

11-13 de Marzo de 2004

Vascular NO: From Bench to Bedside. Hannover, Alemania.

http://www.vascular-no.org/

18-19 de Marzo de 2004

BPS Spring 2004
2nd BPS Focused Meeting
Transporters and Drug Resistance. Cambridge.

No tiene dirección de internet

4-6 de Abril de 2004

European Opioid Conference Visegrad, Hungría.

http://www.eocweb.com/

16 de Abril de 2004

ASPET-Ray Fuller Symposium - Pharmacotherapy of Obesity: Tools and Targets for the 21st Century. Washington, DC

http://www.aspet.org/public/meetings/Fuller_obesity_prog.htm

17 de Abril de 2004

2nd RGS Protein Colloquium
April 17, 2004 Washington, DC

http://www.aspet.org/public/meetings/RGS_Program.htm

21-26 de Mayo de 2004

American Thoracic Society 2004 · ORLANDO INTERNATIONAL CONFERENCE
Orlando, Florida U.S.A.

http://www.thoracic.org/ic/ic2004/conference.asp

20-23 de Junio de 2004

13th World Congress for Bronchology. Barcelona.

www.wcb2004.com

8-11 de Julio de 2004

7th International Symposium on Chelating Agents in Biomedicine,Toxicology and Therapeutics Pilsen, Czech Republic.

http://www.conference.cz/chelators/

1-6 Agosto 2004

VII World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004, Brisbane, Australia.

http://www.cpt2004.com

4-8 de Septiembre de 2004

14th European Respiratory Society Annual Congress. Glasgow, Scotland.

http://www.ersnet.org/2/9/9_1.asp

2-7 Julio 2006

XV World Congress of Pharmacology 2006, Beijing, China.

http://www.cnphars.org

2008

VIII World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008, Quebec, Canadá.

17-21 de Abril de 2004

Experimental Biology 2004. Washington, DC

http://www.aspet.org/public/meetings/eb04.html

26-28 de Abril de 2004

VII congreso de la Sociedad Francesa de Farmacología. Strasbourg

http://www.pharmacol-fr.org/strasbourg2004/

6-9 de Junio de 2004

Nitric Oxide, Cytokines & Inflammation: An International Symposium. Rio de Janeiro, Brasil.

http://www.ioc.fiocruz.br/nitricoxide2004/

6-8 de Julio de 2004

BPS Summer - Joint Meeting with the Danish Society for Pharmacology and Toxicology
University of Bath

14-17 de Julio de 2004

EPHAR 2004 European Federation of Pharmacological Societies
Porto, Portugal.

http://www.ff.up.pt/spf/ephar2004/index2.html

22-25 de Agosto de 2004

Congrès 2004 de la Société Internationale de Pharmacoépidémiologie: Bordeaux

http://www.pharmacoepi.org/

9-10 de Septiembre de 2004

BPS Autumn Joint Meeting with the British Toxicology Society. University of Liverpool.
"Adverse Reactions to Drugs and Chemicals: Studies from Molecules to Man"

http://www.ioc.fiocruz.br/nitricoxide2004/

17-23 Julio 2010

16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark.

http://www.iuphar2010.dk

Becas y premios

BECA DE FORMACION FARMACOLOGICA

La Fundación "Juan Esplugues" ha realizado una meritoria actividad en el campo de la Formación de Personal Investigador en el campo de la Farmacología. Así, desde su creación ha financiado estancias postdoctorales de los siguientes farmacólogos:

1991.-Mª Angeles Martínez Cuesta.-Wellcome Research Laboratorios (Beckenham, Reino Unido)
1993.-Mª Pilar Fernández Rodríguez.-The Mount Sinai Medical Center (New York, EE.UU.)
1995.-Mª Dolores Barrachina Sancho.-Center for Ulcer Research (California, EE.UU.)
1997.-Mª Elena Castro Fernández.-Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido)
1999.-Sara Calatayud Romero.-Imperial College of Medicine (Londres, Reino Unido)
1999.-Lucrecia Moreno Royo.-Facultad de Medicina (Valencia; España)
2000.-Brian Normanly.-Facultad de Medicina (Valencia; España)
2000.-Consuelo Climent Bolta.- Facultad de Medicina (Valencia; España)
2001.-Belén Beltrán Niclos.-The Wolfson Institute (Londres, Reino Unido)
2003.-Magdalena Martínez Losa.-Centre for Inflammation Research, Respiratory Medicine Unit (Edimburgo, Reino Unido)

La Fundación "Juan Espulgues" convoca la 8ª Beca de Formación Farmacológica (ver anuncio en este mismo número de la revista AFT) con las siguientes bases:

*El objetivo de la beca es permitir a postgraduados menores de 35 años, con una experiencia de al menos un año en Farmacología Experimental o Clínica, perfeccionar sus conocimientos en un centro internacional de prestigio.
*La beca está dotada con 1.500 euros mensuales, mas 600 euros como bolsa de viaje al inicio de la beca.
*El periodo para el que se concede la beca será para una estancia entre tres y seis meses, prorrogable por el Patronato de la Fundación, hasta un máximo de un año.
*El plazo de presentación de solicitudes finaliza el 31 de mayo de 2004.

Becas

12 International Symposium on Chromaffin Cell Biology, (12-ISCCB)

La SEF ha concedido 2 becas de Asistencia al 12 International Symposium on Chromaffin Cell Biology (Isla de la Palma, 20-25 septiembre del 2003), organizado por el Dr. Ricardo Borges del Departamento de Farmacología de la Universidad de la Laguna a la Dra. Mercedes Vilarroya y al Dr. Luis Gandia ambos de la Universidad Autónoma de Madrid.

II Curso Práctico en Análisis Farmacocinético Poblacional: Programa NONMEM

La SEF ha concedido 2 becas de Asistencia al Curso práctico en análisis farmacocinética poblacional (Leioa, 17-21 noviembre del 2003), organizado por la Dra. Rosario Calvo del Departamento de Farmacología de la Universidad del País Vasco la Laguna a la Dra. Itziar Soengas (Universidad del País Vasco) y al Dr. José Antonio González Correa (Universidad de Málaga).

La célula cromafín internacional se da cita en La Palma

Ricardo Borges y Mónica S. Montesinos

Las células cromafines de la médula suprarrenal tienen como misión principal el liberar catecolaminas y otras sustancias (ATP, neuropéptidos, cromograninas) al torrente circulatorio en respuesta a diversos estímulos fisiológicos, principalmente en respuesta al estrés. La célula cromafín constituye un excelente modelo en el que explorar desde los mecanismos implicados en la biogénesis de las vesículas secretoras, hasta los procesos de acoplamiento estimulación-secreción de neurotransmisores.

Ricardo Borges y Mónica S. Montesinos
Unidad de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
38071 La Laguna (Tenerife)

Recientemente se ha celebrado en La Palma, el "12th International Symposium on Chromaffin Cell Biology" (12-ISCCB) en el que se han dado cita unos 150 científicos de todo el mundo con intereses comunes en los mecanismos implicados en la síntesis, almacenamiento y liberación de neurotransmisores. Entre los temas tratados en este 12-ISCCB, cabría destacar los siguientes:

a) La señal celular del calcio (receptores y trasiegos iónicos)

Tullio Pozzan (Padova, Italia) presentó nuevos y altamente resolutivos métodos desarrollados principalmente en su laboratorio para la medición de los niveles de Ca^{2+} en diversas organelas intracelulares (entre otras el Golgi, el retículo endoplásmico o la mitocondia), habiendo desarrollado mediante técnicas de biología molecular diversas proteínas que, combinadas con técnicas de FRET, permitirán estudiar los movimientos de Ca^{2+} en células excitables. Aaron Fox (Chicago, EE.UU.) habló sobre mecanismos reguladores de la actividad de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, habiendo explorado el efecto de la palmitoilación sobre los procesos de inactivación que afectan particularmente a algunos subtipos de canales de Ca^{2+}. En la misma línea, Emilio Carbone (Turín, Italia) describió sus estudios sobre los mecanismos de reguladores de los canales de Ca^{2+} del subtipo L por los productos de exocitosis de la propia célula cromafín, un mecanismo autoregulador del proceso de liberación de neurotransmisores.

La sesión dedicada al estudio de canales iónicos también incluyó nuevas perspectivas respecto a los procesos de desensibilización de los receptores nicotínicos neuronales (Andrea Nistri, Trieste, Italia), del papel de la RIC-3 en la regulación de la expresión en membrana de los receptores nicotínicos (Manuel Criado, Univ. Miguel Hernández, Alicante), de la regulación al alza o a la baja de los canales de sodio presentes en la membrana de la célula cromafín (Toshihiko Yanahita, Miyazaki, Japón), y de la co-expresión del bien conocido intercambiador Na^{+}/Ca^{2+} junto a un intercambiador $Na^{+}/Ca^{2+}/K^{+}$ en células cromafines bovinas (Lung-Sen Kao (Taipei, Taiwan).

b) Cromograninas y gránulos cromafines

Peng-Loh (Bethesda, EE.UU.) presentó el trabajo realizado en su laboratorio relacionado con el papel de la cromogranina A, la principal proteína intragranular, en la regulación de la síntesis de los propios gránulos cromafines. Las cromograninas no solo son importantes en la síntesis y maduración de los gránulos cromafines sino que también parecen desempeñar un importante papel en algunos tipos de hipertensión arterial, probablemente a través de derivados como la catestatina (Daniel O'Connor, San Diego, EE.UU.) o en los procesos de inmunidad innata (Marie Hèlène Metz-Boutigue, Estrasburgo, Francia). La importancia real de la

cromogranina A no se conoce todavía, sin embargo, comienzan a aparecer nuevos datos que muestran que sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con tumores neuroendocrinos (Angelo Corti, Milán, Italia), lo que podría servir como un marcador biológico de este tipo de tumores.

Algunos aspectos de la dinámica de los gránulos secretores durante el proceso exocitótico fueron presentados por José María Trifaró (Otawa, Canadá), quien presentó sus trabajos sobre la importancia de la miosina V como motor en el tráfico vesicular; y Antonio García (Madrid, España), que mostró datos sobre el papel de las organelas intracelulares (retículo endoplásmico y mitocondria fundamentalmente) en la regulación de los niveles citosólicos de calcio y, por ende, como reguladores del proceso de secreción de catecolaminas.

c) Exocitosis

La disponibilidad de nuevas metodologías para el estudio de los mecanismos de la exocitosis de neurotransmisores y posibilidad de combinación de éstas fue uno de los temas más atractivos de este simposio. Robert Chow (Los Angeles, EE.UU.) utiliza la microscopía de fluorescencia de última generación (total internal reflection fluorescent microscopy; TIRFM) para comparar el papel que representan los componentes intravesiculares en células cromafines y en células β pancreáticas, en la cinética del proceso exocitótico. En esta misma línea de investigación, Guillermo Alvarez de Toledo (Sevilla, España) ha obtenido resultados similares aprovechando las ventajas de disponer de un modelo de ratón transgénico que carece de heparina en los gránulos de sus mastocitos, habiendo demostrado que la matriz intragranular está directamente implicada en los pasos tardíos del proceso de exocitosis.

Aunque actualmente es generalmente aceptada la llamada "hipótesis SNARE" para explicar la aproximación y atraque de las vesículas secretoras a la membrana plasmática, los mecanismos íntimos que conducen a esta aproximación vesicular y la regulación de las diferentes proteínas implicadas en este proceso no están totalmente esclarecidos. Christian Rosenmund (Gotinga, Alemania) presentó sus datos relacionados con la complexina, una proteína asociada al complejo SNARE. En esta misma línea, Robert Burgoyne (Liverpool, Reino Unido) presentó un amplio estudio sobre el papel de la proteína MUNC-18, como un elemento regulador de la exocitosis. Igualmente, Manfred Lindau (Cornell, EE.UU.) ha combinado técnicas de capacitancia y amperometría para estudiar el comportamiento del poro de fusión en células excitables y no excitables y la posible interrelación existente entre algunos componentes solubles y algunas proteínas de la matriz vesicular. Manfred también presentó un nuevo sistema de monitorización del proceso exocitótico basado en el uso de pequeñas matrices de electrodos de amperometría, que permitiría la detección de un solo punto de secreción (liberación del contenido de una sola vesícula secretora) en la membrana celular.

La regulación de los movimientos de las vesículas secretoras está siendo estudiado también por Ronald Holz (Ann Arbor, EE.UU.) que utiliza microscopía de fluorescencia (TIRFM) como método para cuantificar el papel del ión Ca^{2+} y del ATP en la velocidad de movimiento de los gránulos secretores dentro de las células, así como en la liberación exocitótica de los mismos.

En esta sesión de exocitosis, Erwin Neher (Gotinga, Alemania) nos presentó sus datos basados en el uso de ratones transgénicos (knock-out) y en técnicas de sobreexpresión de proteínas para estudiar el papel que desempeñan diferentes proteínas implicadas en la redistribución intracelular de las vesículas de secreción entre los diferentes contingentes de las mismas (vesículas de reserva; vesículas rápidamente liberables), en la velocidad de tránsito de las vesículas entre los diferentes contingentes y en los sensores de Ca^{2+}, concluyendo que la iniciación del complejo SNARE y el ensamblaje con complexina y sinaptotagmina conduce a la formación de dos contingentes de vesículas diferentes, de rápida y de lenta liberación.

Finalmente, Marie France Bader (Estrasburgo, Francia) presentó sus datos sobre la implicación de los lípidos de la membrana en el proceso de exocitosis. De acuerdo a sus datos, la formación de microdominios de lípidos y enzimas como la PLD1 desempeña un papel decisivo en las últimas etapas de la exocitosis.

d) Nuevas tecnologías

La era de la nanotecnología y los microchips también ha llegado a la célula cromafín. Al menos esta es la opinión que transmitieron Kevin Gillis (Columbia, EE.UU.) y Jan Behrends (Munich, Alemania) quienes han desarrollado sistemas de medición mediante multi-matrices acopladas a las técnicas de amperometría, "patch-clamp" y fluorimetría, lo que nos abre unas interesantes perspectivas en el estudio de la biología de la célula cromafín para los próximos años.

Otra innovación interesante fue la presentada por Eugene Mosarov (Cornell, EE.UU.) quien utiliza técnicas de amperometría para determinar los niveles intracelulares de catecolaminas en situaciones de reposo y en respuesta a diferentes estímulos. Estos niveles intracelulares de aminas estarían regulados por su acumulación en las vesículas secretoras y por su captación a través de diversos sistemas transportadores. Un minucioso estudio de estos sistemas transportadores fue presentado por Susan Amara (Portland, EE.UU.) quien ha contribuído al conocimiento de muchos de estos transportadores, así como al esclarecimiento de su regulación por diferentes kinasas y fosfatasas.

En esta sesión de nuevas metodologías se presentaron también datos sobre el aislamento, cultivo y uso de células enterocromafines (Christian Prinz, Munich, Alemania), el uso de técnicas de bioluminiscencia

para determinaciones dinámicas (Carlos Villalobos, Valladolid, España) y un modelo virtual de célula cromafín (Akira Warashina, Niigata, Japón).

e) Comunicaciones voluntarias

El simposio contó con la participación de 85 investigadores que presentaron sus datos en forma de paneles, algunos de los cuales se acompañaron de demostraciones mediante ordenador o de demostraciones de equipos de trabajo. Estas comunicaciones fueron agrupadas en 8 sesiones temáticas, y los autores tuvieron la oportunidad de presentar y defender sus datos en breves sesiones de discusión de los mismos.

f) Mesas redondas y "Wine & Beer Clubs"

Considerando que una de las mayores dificultades con que nos encontramos siempre en un congreso científico es el poder mantener un adecuado grado de atención de los participantes a lo largo de una larga y dura jornada de trabajo, la organización de este simposio programó una serie de sesiones vespertinas que permitiesen la discusión de temas de interés general en forma de mesas redondas. Una de ellas estuvo dedicada al delicado tema de los cultivos celulares, con el objetivo de discutir los métodos utilizados por los diferentes investigadores y, sobre todo, de buscar soluciones a los problemas más comúnmente encontrados durante el cultivo de las células cromafines. La segunda mesa redonda desarrollada versó sobre el presente y futuro de la proteómica en el campo de la célula cromafín y, más específicamente, en estudio de los mecanismos implicados en el proceso de estimulación-secreción.

Una curiosa y muy interesante innovación realizada en este simposio fue la celebración de los llamados "Wine and Beer Clubs", en los que, en un ambiente totalmente informal, acompañados de cerveza, vino y queso de la tierra, se discutieron diversos temas científicos de amplio interés. Dona Wong (Belmont, EE.UU.) organizó uno de ellos para hablar sobre el proceso de síntesis de las catecolaminas; Luis Gandía (Madrid, España) y Remco Westerink (Utrecht, Holanda) organizaron otro dedicado al acoplamiento estimulación-secreción; Karen Helle (Bergen, Noruega) y Sushil Mahata, (San Diego, EE.UU.), uno dedicado a los péptidos derivados de la cromogranina; y Luis M. Gutiérrez (Alicante, España) y José Mª Trifaró (Ottawa, Canadá) otro dedicado al estudio del citoesqueleto. Quizás lo más destacable en este tipo de reuniones informales fue una no organizada previamente en la que José Francisco Gómez (Tenerife, España) y Eugene Mosarov (Cornell, EE.UU.) aglutinaron a su alrededor a un grupo de investigadores interesados en el análisis de los eventos amperométricos.

Este ambicioso programa científico, desarrollado en el ambiente paradisíaco de la isla de La Palma fue complementado con un excelente programa social, en el que se incluyó un concierto de Benito Cabrera y el cuarteto "Capriccio', así como una visita guiada al observatorio del "Roque de los Muchachos".

Finalmente, queremos agradecer a la Sociedad Española de Farmacología su contribución en la organización este simposio, materializada mediante la concesión de dos bolsas de viaje para asistencia de miembros de la Sociedad al mismo.

Crónica del congreso de Cádiz

Antonio G. García

Cuando el pasado 8 de octubre saludé al profesor Eduardo Cuenca en el vestíbulo del Parador Hotel Atlántico, le recordé el congreso que organizó en 1976, también en Cádiz, y al que también tuve la oportunidad de asistir, un poco más joven, cierto es. Ahora, un discípulo del profesor Cuenca, el profesor Juan Gibert-Rahola, cierra el periplo de los congresos de la SEF por toda la geografía nacional, y por algunos países vecinos, y volvemos a la "Tacita de Plata", 27 años después. ¿Somos más y mejores farmacólogos que entonces? ¿es mejor nuestra Sociedad Española de Farmacología? Quizás algunos datos nos ayudarán a responder estas preguntas.

El congreso comenzó con una mesa redonda sobre docencia farmacológica, que catalizó Josep Baños. Que si el autoaprendizaje, que si las simulaciones en ordenador, que si la denostada clase magistral, que si la práctica directa en el animal, que si la demostración, que si el seminario desvirtuado en forma de clase, que si la enseñanza fundamentada en problemas, que si la integración… Al final de una larga tarde del miércoles, cuatro horas de animado y amistoso debate, concluimos que todas las formas y técnicas pedagógicas eran buenas, hasta la clase teórica, siempre que fueran magistrales, que se practicaran con entusiasmo y entrega.

Quizás porque creo en ellos a ciegas, destaco un apunte sobre los minicongresos de estudiantes, que ya se hacen en la Miguel Hernández, País Vasco, Santiago de Compostela (Lugo), La Laguna, Complutense y la Autónoma de Madrid (UAM). Concepción Peiró resumió la experiencia de Medicina de la UAM, donde hace 25 años, los profesores Pedro Sánchez, Jesús Marín y yo iniciamos una gratificante actividad pedagógica que ha ido sustituyendo gradualmente a las prácticas regladas del laboratorio. Con un tutor (profesor, doctorando, postdoctorando), grupos de 3 a 5 alumnos se dedican a analizar, a lo largo del curso, un problema farmacoterápico, cuyos resultados presentan en forma de paneles o comunicaciones, en el marco de un congreso que se celebra en mayo. El comité organizador está formado por 10 alumnos y un profesor que les asesora, pero que no condiciona sus decisiones. El comité organizador sigue todos los pasos que habitualmente se dan en cualquier congreso científico convencional, desde la búsqueda de recursos (el presupuesto oscila entre 1 y 2 millones de las antiguas pesetas), hasta los contactos con los conferenciantes invitados, buenos científicos nacionales y extranjeros. Cabe destacar el aumento de comunicaciones (90 en 2003), 40% de los cuales eran de 10 Universidades ajenas a la UAM. José Javier Meana expuso la experiencia de Medicina de la UPV, cuyos alumnos de farmacología eligen entre trabajos prácticos de laboratorio, que realizan ellos mismos y presentan en forma de un congreso similar al de la UAM. Lo interesante de esta modalidad congresual es que todos los alumnos participan en algún tipo de experimento, de farmacocinética, de modelos animales de conducta, órgano aislado. Yo tuve ocasión de asistir a este congreso de estudiantes y me pareció muy interesante. Parece claro que cualquier actividad pedagógica que coloque al alumno en el centro del proceso de aprendizaje, y que participe activamente en el mismo, va a tener éxito, pues como dice el proverbio chino: "si lo oigo lo olvido, si lo veo lo recuerdo, si lo hago lo aprendo".

El congreso en cifras aparece resumido en las tablas 1 y 2. Asistimos 300 participantes de 13 comunidades autónomas que presentaron 213 conferencias, paneles, ponencias en mesas redondas y comunicaciones orales. El sistema nervioso fue el protagonista absoluto, con 81 comunicaciones. Y ello a pesar de que la SENC (Sociedad Española de Neurociencia) había tenido su congreso en el mes de septiembre. La SENC siempre "roba" asistentes a la SEF; por

Antonio G. García
Instituto Teófilo García
Depto. de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina, UAM

ello debería hacerse un esfuerzo en el calendario para evitar la cercanía de fechas en la celebración de ambos congresos.

Al nervioso le siguió el cardiovascular, tema que también se cultiva con abundancia en España. Las 30 comunicaciones que hubo, sin embargo, no reflejan la riqueza de esta temática en España. Echamos de menos las comunicaciones de muchos y excelentes grupos cardiovasculares. Ojalá que podamos disfrutar de sus comunicaciones en el congreso número 26 de la SEF, en septiembre del 2004 en Salamanca.

Fue interesante constatar que se presentaron 44 comunicaciones de Farmacología Clínica, 11 de I+D de fármacos y ensayos clínicos, 13 de farmacocinética, 8 de farmacogenética, 8 de estudios de utilización de medicamentos y 4 de farmacovigilancia y reacciones adversas *(tabla 1)*. Resulta esperanzador que cada vez se presenten más estudios de farmacología clínica en los congresos de la SEF. Esperemos que en España se siga la juiciosa tendencia internacional de borrar esa frontera artificial entre farmacología básica y farmacología clínica. De hecho, la IUPHAR ya se denomina "Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica". Ojalá que nuestros amigos de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la mitad de los cuales son socios de la SEF, se decidan a celebrar sus congresos y actividades de forma coordinada con los de la SEF. Así todos nos enriqueceremos y beneficiaremos, y seremos más fuertes a nivel internacional. Las interesantes mesas redondas sobre novedades terapéuticas en I+D de fármacos, iniciadas en Toledo el año pasado, tuvieron continuidad en Cádiz. Es una medida acertada, pues nos acerca a la investigación que practica en España la industria farmacéutica nacional y multinacional, y los farmacólogos de la industria farmacéutica se sienten así más atraídos por nuestros congresos. El del medicamento es un mundo variopinto al que pertenecemos profesionales muy diversos. La SEF goza de justa fama de sociedad científica abierta que acoge a todos. Sería interesante conectar más con el mundo de la química médica, y celebrar algún que otro congreso conjunto con esta sociedad. Creo recordar que ya se ha hecho este experimento en el pasado.

Por comunidades autónomas destaca Andalucía con 48 comunicaciones, seguida de Cataluña con 41, Madrid con 34, el País Vasco con 27 y Valencia con 17 *(tabla 2)*. Teniendo en cuenta la población, sobresale el importante desarrollo de la farmacología en el País Vasco, que estuvo muy bien representado tanto en comunicaciones orales como en mesas redondas, conferencia y paneles. También se nota el resurgir de la farmacología catalana, que estuvo muy bien representada por centros universitarios de medicina y farmacia y del CSIC. Faltó, sin embargo, representación de la farmacología madrileña, tanto de la Universidad Complutense, como de la Autónoma y Alcalá de Henares. Esperamos ver a estos excelentes farmacólogos, y a mis paisanos de Murcia, en Salamanca. Seguro que a Luis San Román y a sus colaboradores les agrada verles por aquellas tierras castellanas. Y seguro que les va a tratar bien, a ellos y a todos.

El congreso gaditano fue excelente y el ambiente inmejorable, tanto científica como lúdicamente. Juan Gibert-Rahola y sus colaboradores hicieron un buen trabajo. Pienso que los paneles que presentan nuestros jóvenes farmacólogos constituyen la verdadera columna vertebral del congreso, y que deberían cobrar más protagonismo en Salamanca, con más tiempo de presencia a pie de panel de sus autores, y con sesiones paralelas de discusión temática de los paneles, por ejemplo, dolor, apoptosis, vasos,

Tabla 1 | **Número de comunicaciones distribuidas por temas, presentadas en el XXV Congreso de la SEF**

Sistema nervioso	81
Cardiovascular	30
Digestivo	14
Cáncer	11
Inflamación-infección	13
Respiratorio	5
I+D Ensayos clínicos	11
Farmacocinética	13
Farmacogenética	8
Estudios de utilización de Medicamentos	8
Farmacovigilancia	4
Docencia e investigación	15
TOTAL	213

Los números se refieren conjuntamente a los paneles, mesas redondas, conferencias y comunicaciones orales

corazón, SNC, digestivo, respiratorio. En congresos no muy grandes, tamaño del nuestro (unos 300 participantes) es posible organizar estas sesiones de discusiones temáticas en las que panelistas y audiencia mantienen vivas discusiones que generan nuevas ideas y colaboraciones entre laboratorios. En estas sesiones paralelas, los panelistas, generalmente jóvenes becarios, cuentan en tan solo 3 minutos su hallazgo fundamental y un moderador estimula a continuación el coloquio. Tengo experiencias muy gratas de esta forma de dar más protagonismo a los paneles.

La dinámica horaria del congreso tuvo altibajos que perjudicaron a los ponentes preprandiales, concretamente los de las comunicaciones orales. Las mesas redondas, muy interesantes y ricas en contenidos, fueron sin embargo excesivamente prolijas. Ello alargó algunas sesiones de comunicaciones orales desde la 1 hasta las 3 y media de la tarde, con la consiguiente merma de la audiencia, que pereció por consunción hipoglucémica. No comprendo por qué algunos moderadores creen que lo educado es no advertir a los ponentes de su sesión, que su tiempo es tan importante como el de la audiencia; lo educado es avisarles cuando falten 2 minutos y cortar su ponencia a la hora justa y sin apelación posible. Así se hace en todo el mundo.

Entre otras muchas actividades sociales, Juan Gibert-Rahola nos ofreció un divertido espectáculo de chirigotas acompañado de un delicioso jerez y del famosísimo pescaíto frito gaditano. Cuando terminó escuché unas sorprendentes opiniones de un congresista, que consideraba que el nivel científico de los trabajos presentados en el congreso era bajo. Me sorprendió aún más su afirmación de que si se eleva el nivel científico de los congresos acudirían más farmacólogos de peso. Quizás, le contesté, es que has pasado de puntillas por los 213 paneles, comunicaciones orales, mesas redondas y conferencias. Yo, le dije, que he asistido con deleite y entrega a todos los actos científicos del congreso, puedo asegurarte que ya he visto muchos de los paneles, ponencias y comunicaciones de este congreso publicados en excelentes revistas de farmacología, neurociencia, fisiología, bioquímica, biología molecular y estoy seguro que otros muchos, la mayoría, estarán en evaluación o en prensa en esas revistas, y que los veremos publicados antes del congreso número 26 de Salamanca. Necesitamos hacer un esfuerzo mayor, es cierto. Pero no reconocer el enorme aumento de la calidad científica que ha experimentado nuestra Sociedad Española de Farmacología es empecinarse en ignorar la realidad. También debemos oír la llamada de nuestro presidente, y acudir masivamente a los congresos europeos (EPHAR, Oporto, julio de 2004), a la IUPHAR y a los Congresos Internacionales de Farmacología Clínica. La SEF está creciendo en número (se aceptaron en Cádiz nada menos que 60 socios nuevos) y en calidad. Además, la eficaz gestión de la actual junta directiva ha colocado a la tesorería en una situación que permite a la SEF apoyar económicamente a los jóvenes investigadores para que acudan a esas citas de la farmacología internacional. Nuestra recién estrenada Fundación Española de Farmacología (FEF) permitirá manejar con más flexibilidad y eficacia esos fondos.

Muchas gracias amigos gaditanos por ese magnífico Congreso número 25 de la SEF que nos habéis ofrecido, y gracias a los salmantinos por acogernos en el 26 Congreso de 2004. Nos vemos, todos, en Salamanca en septiembre de 2004.

Tabla 2 | **Número de comunicaciones por comunidades autónomas, presentadas en el XXV Congreso de la SEF.**

Andalucía	48
Baleares	5
Canarias	6
Cantabria	9
Castilla La Mancha	2
Castilla León	10
Cataluña	41
Extremadura	8
Galicia	8
Madrid	34
Navarra	1
País Vasco	27
Valencia	17
Otros países	2

Los números se refieren conjuntamente a los paneles, mesas redondas, conferencias y comunicaciones orales

Junta directiva de la SEF

En el trancurso de la Asamblea de la Sociedad Española de Farmacología se procedió a la renovación parcial de la Junta directiva según marcan los estatutos. Los cargos renovados correspondieron a los de Vicepresidente, Tesorero y tres vocales para los cuales fueron elegidos los Dres:

Vicepresidente:
Dr. Francisco Zaragozá
(Universidad de Alcalá de Henares)
Tesorero:
Dr. Antoni Farré
(Laboratorios Esteve)
Vocales:
Dra. María Isabel Loza
(Universidad de Santiago de Compostela)
Dr. Antonio Quintana
(Universidad del País Vasco)
Dr. Juan José Ballesta
(Universidad Miguel Hernández)

Foto 1 | **Junta directiva de la SEF durante el XXV Congreso de la SEF**

Premio Farmacoloaía 2003

En el marco del XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología que se celebró en Cádiz del 8 al 11 de octubre, se entregó el Premio en Farmacología 2003. Promovido de forma conjunta por la Sociedad Española de Farmacología (SEF) y Almirall. Se trata del primer galardón que reconoce la calidad de un proyecto de investigación a desarrollar en el campo de la Farmacología en España.

Dotado con 9.000 euros, el proyecto ganador ha sido el titulado "Efectos cardiovasculares y antitrombóticos de los isómeros Cis y Trans del resveratrol. Estudio comparativo" del Dr. Francisco Orallo, de la Universidad de Santiago de Compostela. Este proyecto se realizará durante el periodo 2003-2004 y sus resultados se presentarán durante la celebración del próximo congreso de la Sociedad Española de Farmacología.

Francisco Orallo Cambeiro es doctor en Farmacología por la Universidad de Santiago de Compostela, habiendo obtenido el Premio Extraordinario del Doctorado por su tesis Estudio farmacológico de nuevas piridazinonas e hidrazino-piridazinas como potenciales agentes antihipertensivos, con la que inicia una nueva y dilatada actividad investigadora sobre la farmacología del sistema cardiovascular. Ha publicado numerosos artículos científicos al respecto en revistas especializadas, algunas de gran índice de impacto y de muy reconocido prestigio.

Durante el acto, se hicieron públicos los resultados del Premio en Farmacología 2002, cuya presentación corrió a cargo de la Dra. María J. Sanz, de la Universidad de Valencia.

| **Dr. Francisco Orallo**

| **Dra. María J. Sanz**

Sara Calatayud

El óxido nítrico (NO) se detectó inicialmente como un mediador endógeno de origen endotelial que poseía actividad vasodilatadora (1) e inducía una potente inhibición de la adhesión al endotelio de leucocitos neutrófilos (2) y plaquetas (3). Posteriormente se observó que su papel fisiológico iba mucho más allá del sistema cardiovascular y se caracterizó su función como mediador en el sistema nervioso central y como neurotransmisor no-adrenérgico no-colinérgico del sistema nervioso periférico. Además, el NO ejerce un importante papel como agente inmunomodulador, y su biosíntesis en células inflamatorias es parte de los mecanismos inespecíficos de defensa frente a microorganismos y células tumorales (4).

El NO es una molécula pequeña que se sintetiza a partir del átomo de nitrógeno de la guanidina terminal de la L-arginina. Su síntesis se lleva a cabo por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), de la que se han caracterizado tres isoformas distintas en función de la célula de origen, de diversas características bioquímicas y de su carácter constitutivo o inducible. Inicialmente se identificaron dos enzimas constitutivas (cNOS) dependientes de Ca^{2+}/calmodulina en neuronas y células endoteliales: NOS neuronal (nNOS) y NOS endotelial (eNOS) respectivamente. La tercera es la NOS inducible (iNOS), que se expresa en respuesta a citocinas y endotoxinas en varios tipos celulares y cuya actividad es independiente del calcio. Las tres isoformas de la NOS están codificadas por tres genes distintos, y cada una exhibe un patrón único de expresión y diferentes mecanismos de regulación, lo que determina patrones especializados de síntesis de NO (5). Los efectos del NO se han estudiado mediante la inhibición de su síntesis con análogos estructurales de la L-arginina o mediante fármacos donantes de NO, algunos de los cuales han venido utilizándose en la clínica durante décadas (nitroglicerina, nitroprusiato sódico). Nuestro grupo de investigación centró su interés en el estudio de la implicación del NO en la regulación de la función del tracto digestivo.

SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA

Observamos inicialmente que la síntesis endógena de NO en condiciones fisiológicas no regulaba directamente la función secretora de ácido de la mucosa gástrica (6). Sin embargo, comprobamos que el óxido nítrico poseía actividad hiposecretora cuando, por circunstancias que suponen una ligera alteración de la homeostasia como son una endotoxemia de carácter leve o episodios breves de hipotensión o de hipertermia, su síntesis se veía incrementada (7). Este carácter hiposecretor del NO también se pone de manifiesto cuando se proporciona óxido nítrico al organismo de manera exógena mediante la administración de fármacos donantes del mismo (8).

INTEGRIDAD MUCOSA GÁSTRICA

La síntesis endógena de NO se ha revelado fundamental para el mantenimiento de la integridad mucosa gástrica. En un interesante estudio, Whittle et al (9) observaron que la integridad de la mucosa del estómago dependía de la acción coordinada de prostaglandinas, neuropéptidos sensoriales y óxido nítrico, de forma que podía inhibirse la función de cada uno de ellos por separado sin apreciarse alteraciones mucosas si bien la inhibición simultánea de dos de ellos suponía el desarrollo de lesiones gástricas. Nosotros observamos que esta acción gastroprotectora del NO se ponía también de manifiesto, e incluso cobraba mayor relevancia, en la endotoxemia. En esta situación, la mucosa se hace más resistente a la acción gastrolesiva de agentes como el etanol o los AINEs, y ello parece conseguirlo incrementando la síntesis de NO (10; 11). Es importante destacar que esta acción beneficiosa del óxido nítrico endógeno también se imita mediante la administración exógena de donantes de NO. En concreto, vimos que la aplicación de los parches transdérmicos de

| Entrega del premio a Sara Calatayud

nitroglicerina, utilizados normalmente en la terapia cardiovascular, protegía de forma muy significativa la mucosa gástrica frente a la acción deletérea de la indometacina, el etanol o las sales biliares (10; 12).

La acción gastroprotectora del NO frente a los AINEs fue la que captó principalmente nuestra atención, ya que estos fármacos están entre los fármacos más ampliamente prescritos y la mayor limitación para su uso son las complicaciones gastrointestinales que suelen acompañar al tratamiento (13; 14). Las ulceraciones que provocan los AINEs en la mucosa digestiva son en parte debidas a una reducción en el flujo sanguíneo que llega a la mucosa. El óxido nítrico endógeno y exógeno es capaz de prevenir la hipoperfusión mucosa inducida por la indometacina y esta acción no se debe a un efecto vasodilatador inespecífico del NO, sino que este mediador parece contrarrestar algún efecto del AINE que responde del descenso del flujo mucoso gástrico (11; 12). Estudios experimentales sugieren que la formación de lesiones gástricas por el uso de estos agentes antiinflamatorios depende en gran medida de la acumulación de células inflamatorias en la mucosa (15; 16). Éste es un fenómeno temprano tras la administración de los AINEs, y se ha sugerido que contribuye a la patogénesis del daño mucoso gástrico por dos vías relacionadas que pueden motivar una reducción en el flujo sanguíneo (17). Primeramente, los factores que provocan la adhesión de los neutrófilos al endotelio también inducen su activación y la consecuente liberación de especies reactivas de oxígeno capaces de dañar el endotelio vascular (18). En segundo lugar, la adhesión de neutrófilos al endotelio puede conllevar la obstrucción de capilares y la formación de isquemias focales. De hecho, la reducción en el flujo mucoso que aparece tras la administración de AINES se ha relacionado con la aparición de trombos blancos en la microcirculación gástrica (19). Es por tanto relevante que en nuestros experimentos in vivo con microscopía intravital, las dosis gastroprotectoras de nitroglicerina indujesen una inhibición casi completa de la adhesión de leucocitos al endotelio de las vénulas mesentéricas tras la superfusión con indometacina (12). Dichas dosis de nitroglicerina no modificaban el flujo sanguíneo ni la presión arterial, lo que nos indica que la acción anti-inflamatoria de este donante de NO se debía a una potente acción antiadhesiva del óxido nítrico.

El principal mecanismo de acción de los AINEs es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y, por tanto, de la síntesis de prostaglandinas (20). Se han descrito dos isoformas de esta enzima, la COX-1 y la COX-2. En líneas generales, la COX-1 es constitutiva y está presente, por ejemplo, en el endotelio, el estómago y el riñón, mientras que la COX-2 se induce en respuesta a citocinas proinflamatorias y endotoxina en células in vitro y en los focos inflamatorios in vivo (21). La mayoría de los AINEs clásicos inhiben ambas, por lo que se pensó que la acción anti-inflamatoria de estos agentes era atribuible a su habilidad para inhibir la COX-2 mientras que los efectos secundarios de los AINEs serían debidos al bloqueo de la COX-1 (22). Nosotros hemos visto que, en contradicción con esta hipótesis, la inhibición específica de la COX-1 no reproduce la respuesta inflamatoria que induce la indometacina en el tracto digestivo. Tampoco lo consigue el bloqueo específico de la COX-2. Sí que se observa, sin embargo, cuando se administran de forma conjunta los inhibidores específicos de COX-1 y COX-2, lo que indica que la acción pro-inflamatoria de los AINEs no selectivos es realmente dependiente de la COX y que se precisa la inhibición de las dos isoformas para que ésta tenga lugar (23). Éstos resultados sugieren que, como se ha demostrado en otros estudios (24), la acción gastrolesiva de los AINEs clásicos se debe a la inhibición de ambas, COX-1 y COX-2, mientras que los inhibidores específicos de cada una de ellas no resultan ser gastrolesivos.

El desarrollo de estos estudios nos ha resultado muy interesante dado que abordan temas de gran actualidad en farmacología. La reciente incorporación de los inhibidores específicos de la COX-2 a la terapia anti-inflamatoria ha supuesto una novedad importante, y la eficacia y tolerancia reales de estos fármacos son motivo de una importante discusión en la actualidad. Por otro lado, hay gran expectación con respecto a las posibilidades de los llamados CINODs (COX inhibiting nitric oxide donors).

TRÁNSITO DIGESTIVO

El NO tiene un importante papel como neurotransmisor inhibidor de los nervios periféricos no-adrenérgicos no-colinérgicos (25). En el tracto digestivo, el NO neuronal media la relajación del fundus gástrico en respuesta a la ingesta de comida y líquidos, lo que facilita la acomodación del bolo alimenticio en el lumen gástrico (26). Por otro lado, el óxido nítrico induce relajación pilórica (27), evento necesario para que tenga lugar el vaciado gástrico. En nuestros estudios observamos que el papel preponderante del NO endógeno en el vaciado gástrico de sólidos nutrientes es favorecer el paso del bolo alimenticio desde el estómago al duodeno mediante la dilatación del esfínter pilórico y que, la reducción en la síntesis de NO por una regulación negativa de la expresión de la NOS neuronal a este nivel, parece responsable del retraso en el vaciado gástrico que se observa en circunstancias de endotoxemia (28).

La acción inhibidora de la endotoxina sobre el vaciado gástrico coexiste con un efecto estimulante del tránsito intestinal y de la excreción fecal, y esta acción de la endotoxina sobre el tránsito en territorios más distales se correlaciona con una mayor síntesis de NO (29; 30). Pensamos que el óxido nítrico facilita el avance del bolo alimenticio-fecal en el intestino tras su liberación desde neuronas motoras inhibitorias que inducen la relajación descendente del músculo circular (31).

SUMARIO

En nuestras investigaciones, nos hemos encontrado al óxido nítrico regulando numerosas funciones y respuestas del tracto digestivo. Por un lado hemos visto su implicación en el mantenimiento de la integridad mucosa gástrica reduciendo la presencia de factores deletéreos como el ácido así como preservando el aporte sanguíneo a la mucosa y la integridad de la microcirculación gástrica. Por otro lado hemos visto que una modulación territorio-específica de su síntesis inducida por la endotoxemia es en parte responsable de las alteraciones del tránsito inducidas por este agente. La reducción en la zona antropilórica motiva una paralización del bolo alimenticio en el estómago y el incremento en el territorio intestinal favorece la eliminación de los contenidos intestinales. Interpretamos que éste es también un mecanismo de defensa que el organismo pone en marcha rápidamente al detectar la infección y que tiende a minimizar el acceso del agente patógeno.

Por tanto, nuestras evidencias y las de muchos otros indican que el NO, además de ser un mediador importante en el control fisiológico de la función gastrointestinal, es también un resorte en el que el organismo se apoya para defenderse de los cambios impuestos por agentes exógenos (farmacológicos, patógenos,...) e intentar preservar la homeostasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmer RM, Ferrige AG and Moncada S. Nature 327: 524-526, 1987.
2. Kubes P, Suzuki M and Granger DN. Proc Natl Acad Sci U S A 88: 4651-4655, 1991.
3. Radomski MW, Palmer RM and Moncada S. Lancet 2: 1057-1058, 1987.
4. Moncada S, Palmer RM and Higgs EA. Pharmacol Rev 43: 109-142, 1991.
5. Forstermann U and Kleinert H. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 352: 351-364, 1995.
6. Barrachina MD, Whittle BJ, Moncada S and Esplugues JV. Br J Pharmacol 114: 8-12, 1995.
7. Esplugues JV, Barrachina MD, Beltran B, Calatayud S, Whittle BJ and Moncada S. Proc Natl Acad Sci U S A 93: 14839-14844, 1996.
8. Barrachina D, Calatayud S, Esplugues J, Whittle BJ, Moncada S and Esplugues JV. Eur J Pharmacol 262: 181-183, 1994.
9. Whittle BJ, Lopez-Belmonte J and Moncada S. Br J Pharmacol 99: 607-611, 1990.
10. Barrachina MD, Calatayud S, Canet A, Bello R, Diaz dR, Guth, PH and Esplugues JV. Eur J Pharmacol 281: R3-R4, 1995.
11. Calatayud S, Canet A, Bello R, Hernandez C, Marti M and Barrachina MD. Br J Pharmacol 139: 263-270, 2003.
12. Calatayud S, Sanz MJ, Canet A, Bello R, de Rojas FD and Esplugues JV. Br J Pharmacol 127: 1111-1118, 1999.
13. Hawkey CJ. Lancet 353: 307-314, 1999.
14. Mitchell JA and Warner TD. Br J Pharmacol 128: 1121-1132, 1999.
15. Wallace JL, Keenan CM and Granger DN. Am J Physiol 259: G462-G467, 1990.
16. Wallace JL, Arfors KE and McKnight GW. Gastroenterology 100: 878-883, 1991.
17. Wallace JL and Granger DN. TIPS 13: 129-131, 1992.
18. Vaananen PM, Meddings JB and Wallace JL. Am J Physiol 261: G470-G475, 1991.
19. Kitahora T and Guth PH. Gastroenterology 93: 810-817, 1987.
20. Vane JR. Nat New Biol 231: 232-235, 1971.
21. Vane JR, Bakhle YS and Botting RM. Annu Rev Pharmacol Toxicol 38: 97-120, 1998.
22. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ and Vane JR. Proc Natl Acad Sci U S A 90: 11693-11697, 1993.
23. Calatayud S, Mitchell JA, Perretti M, Giuliano F and Warner TD. Eur J Pharmacol 440: 71-77, 2002.
24. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK and Vergnolle N. Gastroenterology 119: 706-714, 2000.
25. Fiorucci S, Santucci L, Gerli R, Brunori PM, Federici B, Ugolini B, Fabbri C and Morelli A.Pharmacol Ther 11: 619-630, 1997.
26. Desai KM, Sessa WC and Vane JR. Nature 351: 477-479, 1991.
27. Allescher HD and Daniel EE. Dig Dis Sci 39: S73-S75, 1994.
28. Calatayud S, Garcia-Zaragoza E, Hernandez C, Quintana E, Felipo V, Esplugues JV and Barrachina MD. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol 283: G1360-G1367, 2002.
29. Martinez-Cuesta MA, Barrachina MD, Beltran B, Calatayud S and Esplugues J. J Pharm Pharmacol 49: 988-990, 1997.
30. Calatayud S, Barrachina MD, Quintana E, Ibiza S and Esplugues JV. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 367: 51-55, 2003.
31. Foxx-Orenstein AE and Grider JR. Am J Physiol 271: G433-G437, 1996.

Expresión de la proteína tipo fosducina (PhLP) en cultivos de astrocitos: regulación funcional por diferentes quinasas

Carlos Montero, Pilar Sánchez-Blázquez y Javier Garzón

El descubrimiento de la proteína fosducina en las células fotorreceptoras de la retina (1) y la posterior identificación en diversos tejidos de otras proteínas de estructura similar a las cuales se denominó Proteínas tipo Fosducina (PhLP), reveló la existencia de una familia proteica capaz de actuar como reguladores funcionales de las proteínas G.

Carlos Montero, Pilar Sánchez-Blázquez y Javier Garzón
Neurofarmacología.
Instituto Cajal, CSIC. 28002 Madrid

La isoforma larga de esta proteína, $PhLP_{LONG}$, es expresada de forma abundante en muchos órganos, incluido entre ellos el cerebro (2). Las fosducinas son fosfoproteínas citosólicas caracterizadas por unirse con gran afinidad a los dímeros βγ de las proteínas G, impidiendo su unión con la subunidad Gα y consecuentemente la reasociación del heterotrímero activo (Gαβγ). De esta manera se produce una disminución funcional de la señalización mediada por las proteínas G, que en el caso concreto del sistema visual es esencial para evitar la ceguera producida por sobrexcitación de los fotorreceptores (3, 4). La importancia de esta vía de señalización propició el estudio de la sustitución competitiva de la fosducina por la subunidad Gα demostrándose que únicamente la forma defosforilada de fosducina era capaz de unirse competitivamente a los dímeros Gβγ (5). Posteriormente, en sistemas reconstituidos, se pudo observar que la PhLP también experimentaba un ciclo de fosforilación-defosforilación, siendo la forma defosforilada la responsable de la sustitución competitiva de la Gα (6).

La fosducina presenta un peso molecular de aproximadamente 33 kDa, un carácter ácido por la presencia de ácidos glutámico y aspártico, y un alto contenido en aminoácidos azufrados (cinco cisteínas, nueve metioninas). Su estructura está compuesta por dos dominios. En el extremo N-terminal se encuentra una región de 63 aminoácidos que conforma la zona de unión a la subunidad Gβ. Dicha unión es responsable de un cambio conformacional en la estructura de esta proteína que induce al secuestro de la Gβγ desde la membrana al citosol y la reducción de la señalización intracelular (7). La serina situada en posición 73 del extremo N-terminal es un punto esencial en esta regulación al constituir un lugar de fosforilación que permite el acceso de diferentes quinasas incluso estando la fosducina asociada a Gβγ (8). La fosforilación reduce drásticamente la afinidad entre ambas proteínas cambiando la configuración del extremo N-terminal y facilitando la liberación del dímero Gβγ. Esto es requisito imprescindible para que la subunidad Gα-GDP reconstituya el heterotrímero (Gαβγ) permitiendo la transmisión de la señal receptorial.

Como hemos mencionado $PhLP_{LONG}$ presenta una gran similitud con fosducina. Está constituida por 297 aminoácidos y contiene sitios análogos de fosforilación, lo que sugiere una función similar a la desarrollada por la fosducina, pero a nivel de otros órganos, particularmente el sistema nervioso. En este sentido nuestro grupo ha demostrado que tras activación del receptor opioide por agonistas, $PhLP_{LONG}$ se une a Gβγ libres para impedir en una primera fase que sean ciertas quinasas (GRK) las que se unan para fosforilar estos receptores. Se produciría por tanto, una fase de rápida recuperación de la función normal y responsable de la **taquifilaxia** y de la **tolerancia aguda** a los opioides (9). En un estado de activación sostenida de receptores la $PhLP_{LONG}$ sería fosforilada por PKA y no se uniría a Gβγ, con lo que la fosforilación de receptores tendría lugar (fase de lenta recuperación a estado de función normal y responsable de de la **tolerancia a largo plazo**). Dada la importancia del ciclo de fosforilación-defosforilación en la función de $PhLP_{LONG}$ hemos planteado el presente trabajo con el objetivo de demostrar su presencia en cultivos de astrocitos para posteriormente analizar su regulación por distintas quinasas.

Para inmunodetectar la $PhLP_{LONG}$ se generó un anticuerpo policlonal frente a una secuencia peptídica (GPKGVINDWRKFK) presente en la región N-terminal (9). Este anticuerpo reconoce mediante técnicas de *wester-blot* a las proteínas recombinantes fosducina y $PhLP_{LONG}$, así como la existencia de esta última proteína en cerebro de ratón y en astrocitos de rata. Los cultivos primarios se obtienen a partir de corteza de ratas neonatas (P0-P1), separándose las meninges de los hemisferios cerebrales. Las cortezas, libres de meninges, se lavan con medio BME (EAGLE), se someten a un proceso de filtración separándose así vasos sanguíneos, agregados celulares y otros desechos que podrían interferir en la obtención de un cultivo puro. La suspensión de astrocitos de corteza se siembra en frascos de culti-

vo, manteniéndose en un incubador a 37ºC, en atmósfera de 5% CO_2 saturada de vapor de agua. Una vez alcanzada la confluencia (8-10 días), los astrocitos se purifican adicionalmente mediante agitación orbital durante 12 horas a 37ºC eliminando las células de precursores O-2A y, parcialmente, la microglía. Posteriormente son resembrados en cubres para su estudio mediante microscopía confocal (Leica TCS 4D). Los cultivos celulares son identificados como astrocitos mediante un marcaje inmunofluorescente con Proteína Ácida Fibrilar Glial , GFAP.

Los astrocitos fueron fijados en paraformaldehido 4% y bloqueados usando albúmina sérica bovina (BSA) 1%. Se incubaron con el anticuerpo frente a $PhLP_{LONG}$ (1:3000) durante 2 horas en un buffer fosfato salino 0,1 M, Tritón 0.1%, albúmina sérica bovina 1%. Para visualizar la señal se empleó un anticuerpo secundario (1:2000) unido a un fluoróforo rojo (Alexa-594, Molecular Probes, UK). Para establecer la presencia de serinas fosforiladas empleamos un anticuerpo denominado 16b4 (Calbiochem, 0.1 µg/ml), por ser el que mejor reconocía el entorno de la serina fosforilada en la $PhLP_{LONG}$, revelado con un anticuerpo secundario unido a un fluoróforo verde (Alexa-488, Molecular Probes, UK). El análisis inmunocitoquímico muestra un marcaje específico de la proteína en la membrana y el citosol. Las imágenes de colocalización obtenidas con el microscopio confocal, en situación basal, descarta la presencia de PhLP fosforilada en cultivos de astrocitos.

La activación del receptor opioide delta por el agonista [D-Pen2,D-Pen5]Enkephalin, (DPDPE), (0.1-10 µM) indujo de forma dosis-dependiente la fosforilación de la $PhLP_{LONG}$. La microscopía confocal nos muestra que una dosis de 1 µM de agonista induce un aumento en la fosforilación proteica tiempo dependiente. Así, a un intervalo de 2 horas tras el inicio del tratamiento la imagen observada era muy similar a la obtenida en condiciones basales. Por el contrario, al aumentar el intervalo a 6 horas y 24 horas la fosforilación de diversas proteínas es evidente, en particular la fosforilación de la serina presente en la $PhLP_{LONG}$ queda de manifiesto por el color amarillo de la colocalización. Estos resultados sugieren que al igual de lo descrito para fosducina, $PhLP_{LONG}$ es susceptible de fosforilación en sistemas fisiológicos.

Con el fin de establecer la participación de diferentes quinasas, Proteína quinasa A (PKA), Proteína quinasa C (PKC), Proteína quinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina (CAMK II), y Casein quinasa 2 en la fosforilación de $PhLP_{LONG}$ hemos tratado simultáneamente los cultivos con DPDPE (1 µM durante 24 horas) y dosis crecientes de inhibidores específicos o preferenciales de estas quinasas. Los compuestos seleccionados fueron H7-dihydrochloride (1-(5-Isoquinoli nesulfonyl)-2-methylpiperazine), H8-Dihydrochloride (N-[2-(Methylamino)ethyl]-5-isoquinoli nesulfonamide), DRB (5,6-Dichloro-1b-Dribofuranosyl benzimidazol),KN-93 (2-[N-(2-hydroxyethyl)]-N-(4-methoxybenzenesulfonyl)] amino-N-(4-chlorocinnamyl)-N-methylbenzy lamine) y AIP II (Ant-A3K/V10F-AIP). En todos los casos la dosis máxima fue elegida en función de que no produjera alteraciones en la morfología ni en la supervivencia de las células.

Tras la incubación de las células con el agonista junto con inhibidores de la PKA/PKC, H8 y H7, se observó una reducción significativa de la fosforilación de $PhLP_{LONG}$ obteniendo un descenso importante a la dosis de 100 nM para ambos inhibidores. Al inhibir la casein quinasa 2 con el DRB se produjo una disminución muy acusada de la fosforilación apenas apreciándose puntos de colocalización. Los resultados más contundentes los obtuvimos al inhibir la CAMK II. Empleamos para ello dos inhibidores. En presencia de KN-93 (10-30 nM) la fosforilación de la $PhLP_{LONG}$ disminuía drásticamente, llegando a ser prácticamente nula a una concentración de 100 nM. Finalmente, en presencia de AIP II (10 nM), otro inhibidor de la misma enzima, no se observa la fosforilación inducida por DPDPE.

Las imágenes de la colocalización se analizaron informáticamente mediante un programa de análisis de imagen (AIS), que nos aportó datos significativos de la influencia de cada una de las quinasas sobre la fosforilación de la PhLP. Los datos obtenidos indican la participación de múltiples quinasas en la fosforilación de $PhLP_{LONG}$ siendo el orden de potencia CAMK II > Casein quinasa 2 > PKA > PKC. Este ciclo de fosforilación-defosforilación parece cumplir un papel esencial en la regulación funcional de la PhLP en cultivos de astrocitos, de forma análoga a lo descrito en sistemas reconstituidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee, RH.; Fowler, a.; McGinnis, JF.; Lolley, RN.; Craft, CM. The Journal of Biological Chemistry 1990;265: 15867-73
2. Thibault, C.; Fenmg Wang, J; Charmas, R.; Mirel, d.;Barhite, S.;Miles, MF. Biochimica et Biophysica Acta 1999; 1444: 346-54
3. Lee, RH.; Ting, TD.; Lieberman, BS.; Lolley, RN.; Ho. YK. The Journal of Biological Chemistry, 1992;267:25104-12
4. Willardson, BM.; Wilkins, JF.; Yoshida, T.; Bitensky, MW. Proceedings of the National Academy of Science, USA 1996; 93. 1475-9
5. Gaudet, R.; Savage, JR.; McLaughlin, JN.; Willardson, BM.; Sigler, PB. Molecular Cell 1999; 3:649-60
6. Ruiz-Gómez, A.; Humrich, J.; Murga, C.; Quitterer, U, Lhse, MJ, Major, FJR. The Journal of Biological Chemistry 2000; 275: 29724-30
7. Hawes, BE.; Touhara, K.; Kurose, H.; Lefkowitz RJ.; Inglese, J. The Journal of Biological Chemistry 1994; 269: 29828-30
8. Lee , RH.; Brown, BM.; Lolley, RN. The Journal of Biological Chemistry 1990; 265: 15860-6
9. Garzon, J.; Rodriguez-Diaz, M.; Lopez-Fando, A.; Garcia-Espana, A.; Sanchez-Blazquez, P. Neuropharmacology. 2002 May;42(6):813-28

Inhibitory effect of roflumilast on MUC5AC expresion in human A549 cells

Mata M., Martinez-Pastor B., Iranzo A., Montesinos J.L., Suchankova J. and Morcillo E.J.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se puede definir fisiológicamente como una mezcla entre enfisema (lesión caracterizada por la destrucción de la pared alveolar, y la perdida de la elasticidad pulmonar con la consecuente obstrucción de las vías aéreas) y bronquitis crónica obstructiva (obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de un proceso inflamatorio).

Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, así por ejemplo en el Reino Unido entre el 15-20 % de los varones y el 10% de las mujeres mayores de 45 años desarrollan esta patología. Es causa de la muerte de aproximadamente el 6% en hombres y el 4% en mujeres, y genera un considerable gasto publico debido a las frecuentes hospitalizaciones que genera (Barnes, 1999).

En líneas generales esta enfermedad se caracteriza por una infiltración neutrofílica sin hiperreactividad de vías aéreas, ni respuesta a broncodilatadores ni esteroides y un considerable incremento en la síntesis de moco con la pertinente obstrucción de vías aéreas. El principal agente causal de la enfermedad es el humo del tabaco (Barnes 1999). El mecanismo por el cual el humo del tabaco, o cualquier otro estímulo desencadenante de la enfermedad, incrementa la secreción de moco parece estar relacionado con la activación de las terminaciones nerviosas colinérgicas que inervan el epitelio tanto a nivel local como espinal, así como por la acción directa de mediadores inflamatorios como la elastasa neutrofílica, De modo que con el tiempo acaba produciéndose una hiperplasia tanto de las células caliciformes como de las glándulas subepiteliales bajo la influencia de factores de crecimiento desconocidos. Este proceso inflamatorio de naturaleza crónica se caracteriza por una elevada infiltración neutrofílica debido a la liberación de agentes quimiotácticos como la IL-8 o LTB-4 por los macrófagos alveolares, lo que resulta en la liberación de mediadores fibrogénicos responsables del desarrollo de una fibrosis de las vías aéreas. Por otra parte se produce un desajuste en el balance proteasas-antiproteasas, lo que conlleva al desarrollo del enfisema. La combinación de todos estos factores acaba desencadenando la obstrucción de las vías aéreas periféricas.

Como ya hemos dicho, la EPOC se caracteriza por una excesiva producción de moco a nivel bronquial. Los medicamentos disponibles para paliar esta excesiva producción de moco resultan ineficaces (Rubin 2002). Debido a ello en este trabajo nos hemos planteado analizar el efecto de un inhibidor de las fosfodiesterasas de tipo IV (PDE IV) sobre la producción de moco en un modelo in vitro desarrollado sobre bronquio humano. Como estímulo desencadenante de la producción de moco hemos utilizado el Epidermal Growth Factor (EGF) dada su implicación en la síntesis de mucinas a través de la inducción de la diferenciación de células caliciformes (Takeyama et al. 1999). A su vez hemos analizado los efectos de un corticoide, la dexametasona, dada su capacidad de inhibir la síntesis de mucinas (Blesa et al. 2003). Como indicador de la síntesis de mucinas hemos escogido el gen MUC5AC debido a que es el de expresión mayoritaria en vías aéreas (Ordoñez et al. 2001). Los cambios en la expresión de dicho gen se analizaran tanto a nivel de transcripción (Real Time RT-PCR) como de traducción (Western-blott y ELISA) tanto a nivel de proteína presente en tejido, como de proteína liberada al medio de cultivo.

Nuestro primer objetivo en este trabajo fue el de estudiar la cinética de activación del gen muc5AC en dicho modelo. El bronquio una vez disecado se secciona en cubos de aproximadamente 3 mm3 y se distribuye en placas de cultivo de 24 pocillos en medio de cultivo RPMI suplementado con antibióticos, hepes 1 mM y suero bovino fetal al 10%. Se consideraron 5 intervalos temporales: 30´, 60´, 3 horas, 12 horas y 24 horas. Los resultados obtenidos muestran un claro incremento en la expresión de dicho gen tanto a nivel de transcripción (30´), como de traducción (3 horas) para la proteína presente en el tejido como la liberada al medio de cultivo.

A continuación nos planteamos demostrar que los cambios en la síntesis de mucinas observados hasta el momento se debían a la acción del EGF. Para ello utilizamos un antagonista específico del receptor del EGF, el tirfostín AG99 a una dosis de 0,01 mM. Dicho antagonista inhibió totalmente la sobreexpresión del gen muc5AC tanto a nivel de transcripción como de traducción (datos no mostrados).

Una vez caracterizado el modelo nos planteamos analizar el efecto del roflumilast y la dexametasona sobre la síntesis de mucinas. Los dos fármacos se adicionaron 15 minutos antes de la

estimulación con EGF a una dosis de 1 µM. Los resultados muestran una clara inhibición de la activación del gen muc5AC tanto a nivel de transcripción como de traducción.

Finalmente en este trabajo nos planteamos estudiar los mecanismos a través de los cuales estos fármacos inhibían la síntesis de mucinas. Dado que el tejido bronquial constituye un entorno altamente heterogéneo decidimos estudiar dichos mecanismos en un modelo de células epiteliales aisladas. De entre todas las líneas celulares presentes en la literatura nos decantamos por la línea celular A549, ampliamente utilizada en modelos de producción de mucinas (Bereger et al. 1999). Nuestro primer objetivo fue el de demostrar que dicha línea se comportaba de manera similar a nuestro modelo de bronquio humano *in vitro*. Para ello se estimuló con EGF a 25 ng/ml encontrando un claro incremento en la expresión del gen muc5AC tanto a nivel de transcripción como de traducción, que era revertido tanto por la administración de roflumilast como de dexametasona (datos no mostrados).

El receptor para el EGF es una tirosin-cinasa de membrana cuya estimulación se traduce en la fosforilación de diversas proteínas citoplasmáticas. Debido a ello nos pareció oportuno analizar la fosforilación total de residuos de tirosina por western-blott. Encontramos un marcado incremento en la fosforilación de diversas proteínas como consecuencia de la estimulación con EGF. Tanto el roflumilast como la dexametasona produjeron una alteración radical en el patrón de fosforilación de dichas proteínas. A continuación nos planteamos estudiar la implicación de la MAPK p38 en nuestro modelo. La técnica escogida fue el western-blott y utilizamos un anticuerpo capaz de reconocer a dicha proteína únicamente cuando esta está fosforilada (activa). Los resultados de estos experimentos muestran un claro incremento en la activación de dicha MAPK a los 15 minutos de estimulación con EGF que era totalmente revertida por la administración de los dos fármacos.

La estimulación del receptor para el EGF en último término desemboca en la producción de dicho receptor a través de un mecanismo de retroalimentación positiva. Debido a ello nos pareció oportuno analizar la cantidad de receptor presente en nuestros cultivos. Para ello la técnica escogida fue el western-blott. En estos experimentos encontramos un marcado incremento en la producción de dicho receptor en el grupo tratado con EGF que queda revertido por la administración tanto de roflumilast como de dexametasona.

La activación de la ruta del EGF induce la activación del factor nuclear-kappa B (NF-κB) que lleva en último término a la diferenciación de células caliciformes y la producción de moco (Takeyama et al. 1999). Debido a ello nos planteamos analizar el papel de dicho factor en nuestro modelo. Para ello la técnica escogida fue el EMSA. Nuestros resultados indican que se produce un marcado incremento en la activación del NF-κB a las dos horas de estimulación con EGF que quedaba sensiblemente disminuido tanto en el grupo tratado con roflumilast como en el grupo tratado con dexametasona.

El roflumilast es un inhibidor selectivo de las PDE IV. Como consecuencia de dicha inhibición es capaz de producir un incremento en los niveles citoplasmáticos de AMPc. Nuestro último objetivo en este trabajo fue el de analizar si dicho incremento podría estar relacionado con la inhibición de la activación del receptor para el EGF. Para ello tratamos nuestros cultivos de células epiteliales con dibutiril AMPc (un análogo estructural del AMPc) así como con un inhibidor selectivo de la proteína cinasa A (PKA) el H89 previa estimulación con EGF. Nuestros resultados indican una marcada inhibición en la activación de la síntesis del gen MUC5AC tanto en el grupo tratado con dibutiril AMPc como en el grupo tratado con H89, lo que sugiere la implicación del AMPc en la inhibición de la síntesis de mucinas producida por la estimulación con EGF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes, Peter J. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 1999, Science Prss Ltd.
2. Berger, J. T., Voynow, J. A., Petres, K. W. and Rose, M. C. Respiratory carcinoma cell lines. MUC genes and glycoconjugates. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1999, 20: 500-10.
3. Blesa, S., Cortijo, J., Mata, M., Serrano, A., Closa, D., Santangelo, F., Estrela, J. M., Suchankova, J., Morcillo, E. J. Oral N-Acetylcysteine attenuates the rat pulmonary inflamatory response to antigen. Eur. Respir. J. 2003, 21(3): 394-400.
4. Ordoñez, C.L., Kashayar, R., Wong, H.H., Ferrando, R.E., Wu, R., Hyde, D.M., Hotchkiss J.A., Zhang, Y., Novikov, A., Dolganov, G., and Fahy, J.V., Mild and moderate asthma is asociated with goblet cell hiperplasia and abnormalitis in mucin gene expression. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2001, 163: 517-23.
5. Rubin, B. K. Pharmacologic approach to airway clearance: Mucoactive agents. Respir. Care. 2002, 47(7): 818-22.
6. Takeyama, K., Dabbagh, K., Lee, H-M., Agustí, C., Lausier, J.A., Ueki, I.F., Grattan, K.M. and Nadel, J.A. Epidermal Growth factor systems regulates mucin production in airways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96: 3081-86.

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 FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA (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 (original y dos copias) a:

Prof. Antonio García García.
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.
Arzobispo Morcillo 4; 28029 Madrid.

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). Se enviarán los originales, y no fotocopia. Las tablas 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 una hoja independiente, **así como en formato digital** (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, con una **resolución de 300 ppp** (puntos por pulgada).

Cómo enviar un artículo

Al remitir un artículo por correo ordinario para su publicación en AFT debe comprobar que el sobre incluye el siguiente material:

a) Tres copias del artículo con sus correspondientes figuras y tablas
b) Un disco con el artículo e imágenes grabado en formato word
c) Carta dirigida al Director, en los términos expresados con anterioridad.

XXVI

CONGRESO
de la Sociedad Española de Farmacología

SALAMANCA

26-29 SEPTIEMBRE 2004

Secretaría Técnica

ACCIÓN MÉDICA

c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 Madrid
Tfno.: 91 536 08 14 - Fax: 91 536 06 07
E-mail: congresosmadrid@accionmedica.es