

Actualidad en *Farmacología* *y Terapéutica*

AFT VOL.2 N°3

SEPTIEMBRE 2004

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Énfasis en el fármaco

*Mecanismo neuroprotector de la galantamina
en las demencias tipo Alzheimer y vascular*

Casos farmacoterápicos

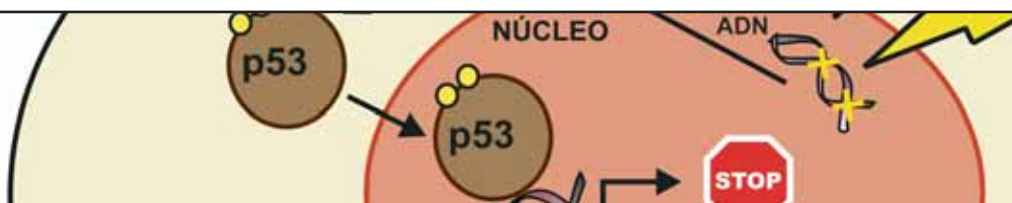
Fronteras en terapéutica

Cultura y fármacos

Evolución histórica del tratamiento de la diabetes mellitus

I+D+i de fármacos

*P53, nuestro Guardián,
cumple 25 años*



**Análisis del riesgo de los medicamentos veterinarios presentes
en los alimentos**



CONVOCATORIA DE BECAS PREDOCTORALES

CURSO 2004 - 2005

La Fundación Teófilo Hernando convoca su habitual concurso anual para la solicitud y concesión de becas para la formación científica de personal investigador y la realización de la tesis doctoral en farmacología.

Requisitos para concurrir

Si ha obtenido su licenciatura (o va a obtenerla) en una carrera biomédica (Medicina, Farmacia, Veterinaria, Biología o Química/Bioquímica), durante los cursos académicos 2001-2002, 2002-2003 ó 2003-2004, con un expediente académico superior a 2, y desea iniciar una carrera científica, realizando su tesis doctoral, en un ambiente científico de excelencia, altamente competitivo a nivel internacional, puede optar a esta beca.

Documentación exigida y plazo de presentación

Para optar a esta beca debe enviar su curriculum vitae, fotocopia de su expediente académico, fotocopia del DNI, una carta con una declaración de las motivaciones que le conducen a iniciar una carrera científica, y dos cartas de presentación de profesores o investigadores con los que haya estado relacionado y que conozcan su historial académico y/o científico, a la siguiente dirección, sede de la Fundación:

Profesor Antonio G. García
Fundación Teófilo Hernando
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid
C/ Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
Tel y fax. 91 497 31 20

Plazo de presentación

El plazo de presentación de la documentación terminará el **30 de septiembre** de 2004.

Resolución

La resolución de esta convocatoria se dará a conocer antes del 11 de Octubre de 2004.

Seguro

Los becarios estarán cubiertos por un seguro médico y de accidentes concertado por la Universidad Autónoma de Madrid.

Duración

La duración de las becas será de un año a partir de la resolución de esta convocatoria. Las becas serán prorrogables en años sucesivos (hasta un máximo de 4 años), tras la evaluación del trabajo realizado.

Financiación

La beca está dotada con 900 euros brutos mensuales. Estas becas están reconocidas por la Universidad Autónoma de Madrid, teniendo una consideración similar a las convocadas por otras instituciones públicas (Ministerio de Educación y Cultura y Comunidad Autónoma de Madrid)

Lugar de trabajo

El lugar de trabajo es el Instituto Teófilo Hernando (ITH), Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, C/ Arzobispo Morcillo, 4, 28029 Madrid. La fecha prevista para la incorporación del becario al ITH es el 18 de Octubre de 2004.

* En la presente convocatoria, uno de los becarios seleccionados desarrollará su trabajo científico en un laboratorio de química orgánica, implicándose en un proyecto de síntesis y evaluación biológica de heterociclos. Por este motivo, se valorará positivamente la experiencia previa del candidato en síntesis orgánica, así como el aspirante posea un proyecto fin de carrera o el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) ya terminados.

La excelencia investigadora del ITH está avalada por más de 200 publicaciones en revistas biomédicas norteamericanas y europeas de gran exigencia y calidad.

Para más información sobre las actividades del ITH, puede consultar la dirección:

<http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/BecasFTH.htm>



Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
T. 914 973 121
F. 914 973 120
c.e. ith@uam.es





Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR
Antonio García García (Madrid)

REDACTOR JEFE
Luis Gandía Juan (Madrid)

SUBDIRECTORES
Francisco Abad Santos (Madrid)
Manuela García López (Madrid)

CONSEJO DE REDACCIÓN
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 Carrencà (Barcelona)
Francisco Orallo Cambeiro (Santiago de Compostela)

PRODUCCIÓN
Arturo García de Diego

DISEÑO, MAQUETACIÓN Y EDICIÓN
Infarmex, S.L.

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN
Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES
Patricia Gómez Torres
Teléfono: 914 973 121
Fax: 914 973 120
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 AFT es de 25 euros/año.
Dep. Legal: M-22693-2004
Frecuencia: trimestral
Tirada: 5.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
c/ Aragón 312, 4º 5ª
Barcelona 08009
Telf./Fax: 93 487 41 15
correo-e: 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 21/20
correo-e: ith@uam.es
http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesfar.com

<p>Junta Directiva de la SEF Presidente: Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón Vicepresidente: Francisco Zaragoza García Secretario: Amadeu Gavaldà Monedero</p>	<p>Tesorero: Antoni Farré Gomis Vocales: Carlos Félix Sánchez Ferrer María Isabel Loza García Antonio Quintana Loyola Juan José Ballesta Paya</p>	SEF Fundaciones Comités médicos
<p>FTH (Fundación Teófilo Hernando) Consejo de Patronato Presidente: Pedro Sánchez García Vicepresidente: Antonio García García Secretario: Manuela García López Vocales: José María Arnaiz Poza Luis Gandía Juan Luis Hernando Avendaño María Hernando Avendaño Paloma Hernando Helguero</p>	<p>FEF (Fundación Española de Farmacología) Consejo de Patronato Presidente: Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón Vicepresidente: Francisco Zaragoza García Secretario: Amadeu Gavaldà Monedero Tesorero: Antoni Farré Gomis Vocales: Esteban Morcillo Sánchez José Aznar López Pedro Sánchez García</p>	

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS
Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca, Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Fera Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmau (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), 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 Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), 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 Villarroja Sánchez (Madrid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

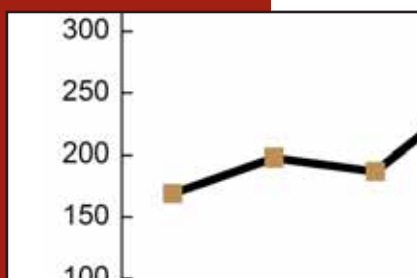
COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS
Anestesiología y reanimación: Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid);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

VOL. 2 N°3

ÍNDICE



Actualidad en Farmacología y Terapéutica



163



168

159 *Editorial del Presidente de la SEF*
EPHAR 2004

161 *Editorial del Director*
Sorprendente medicación antiepiléptica

163 *Editorial invitado*
La agencia de EECC y la gestión de los EECC en el Hospital Clínic de Barcelona. Dr. Joan Rodés. **163**
Nuevos horizontes terapéuticos en la artrosis. Dr. Josep Vergés. **165**

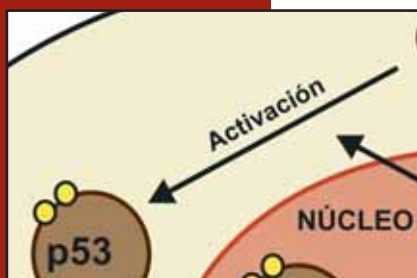
168 *Farmacoterapia*
Análisis del riesgo de los medicamentos veterinarios presentes en los alimentos.

176 *Énfasis en el fármaco*
Mecanismo neuroprotector de la galantamina en las demencias tipo Alzheimer y vascular.

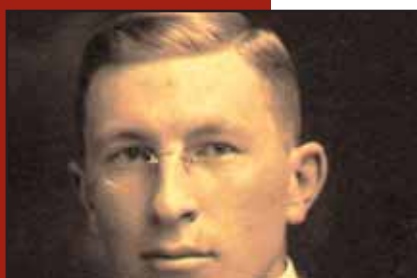
181 *Casos farmacoterápicos*
Una mujer de 85 años acude a urgencias con un cuadro de neumonía que se trata con cefixima 400.

184 *Ensayos clínicos comentados*
Estudio VALUE: eficacia similar de valdesartán y amlodipino en el tratamiento de la hipertensión en pacientes de alto riesgo.

SEPTIEMBRE 2004



195



207



219

186 *Nuevos medicamentos*
Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medicamentos aprobados en España recientemente.

192 *Farmacovigilancia*
Recogemos aquí tres notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS.

195 *I+D+i de fármacos*
P53, nuestro Guardián, celebra sus bodas de plata.

204 *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.

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

207 *Cultura y fármacos*
Evolución histórica del tratamiento de la diabetes mellitus.

215 *La SEF informa*
Congresos. 217
Listado de socios corporativos. 218
Cursos y másters. 218
Programa del XXVI Congreso de la SEF. 219
Premio en Farmacología 2003. 222
Crónica del GEN XXIV. 226

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



Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica

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



SUSCRIPCIÓN GRATUITA A LA REVISTA AFT	
Apellidos	Nombre
Domicilio	C.P.
Localidad	Provincia
N.I.F.	Teléfono
Correo-e	Teléfono trabajo
Hospital/Universidad	Servicio/Departamento
Especialidad	
Sus datos son de carácter personal y serán tratados de acuerdo con lo que dispone la normativa en vigor sobre Protección de Datos. Puede hacer uso de su derecho de oposición, acceso, rectificación, cancelación y revocación de sus datos enviando un correo-e a: ith@uam.es	



Felipe Sánchez de la Cuesta 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.

EPHAR 2004

Una vez pasadas las vacaciones estivales comenzamos de nuevo las actividades de la Sociedad Española de Farmacología. Como noticias más destacadas tendríamos que señalar la extraordinaria aportación de farmacólogos españoles al Congreso de la EPHAR celebrado en Oporto entre los días 14 y 17 de Julio.

Ha sido sin duda la más alta participación española en Congresos Internacionales. Se presentaron 94 comunicaciones en forma de pósters y 6 intervenciones como ponencias, lo que supone un total de 100. Igualmente se celebró un Simposium satélite sobre "Serotonina" inmediatamente después del Congreso y también hubo una importante participación española con 8 pósters y 4 intervenciones como ponentes. Dado el elevado número de comunicaciones y participantes la Fundación Española de Farmacología decidió incrementar hasta 15 las bolsas de viaje concedidas a los asociados con una dotación de 600 euros cada una.

El 50 Congreso de la EPHAR se celebrará en Manchester en el 2008 y la SEF han iniciado a través del Prof. Tamargo diversas gestiones para solicitar el Congreso del año 2012 en la ciudad de Granada. Estamos convencidos que el enorme atractivo que tiene Granada será definitivo en el momento de la decisión.

Como noticia destacada dentro de las actividades propias de la Sociedad queremos notificar que el premio Farmacología dotado con 9000 Euros y patrocinado por Almirall Prodesfarma ha recaído en el Doctor Joaquin Jordán Bueso por el proyecto de investigación "Implicación farmacológica de la mitocondria en las rutas celulares y moleculares relacionadas con la enfermedad de Parkinson". Aunque sea un tópico establecido, no tengo más remedio que resaltar que la elección ha sido extraordinariamente difícil, por la cantidad y calidad de los proyectos presentados.

También quisiera resaltar como una de nuestras actividades más destacadas, dedicada especialmente a nuestros socios más jóvenes, la realización del " II Curso de pre-

paración para monitores de ensayos clínicos", que se celebrará en Madrid entre los días 4 y 8 de Octubre en el salón de sesiones que la Organización Médica Colegial tiene en la Calle Villanueva nº 11, tercera planta. El mismo tendrá carácter intensivo con un horario de 9.00 a 13:00 horas y de 16.00 a 18.00 hasta completar un total de 30 horas. La coordinación y dirección del curso correrá a cargo del doctor José Aznar y la Doctora Montserrat Abadía y el plazo de inscripción tal y como se comunicó oportunamente a todos los socios, con el envío de un programa inicial finaliza antes del 24 de Septiembre, siendo el coste de la inscripción de 700 Euros, aunque para los miembros de la SEF será solo de 150 euros, subvencionando el resto la Fundación Española de Farmacología.

Por último quisiera animaros a participar en el XXVI Congreso de nuestra Sociedad que se celebrará en Salamanca entre los días 26 y 29 de Septiembre. Sin duda alguna la realización de los congresos es la actividad más importante que tiene nuestra Sociedad, porque nos permite intercambiar diversos puntos de vista sobre nuestras actividades investigadoras y también porque son días de convivencia que ayudan a establecer puentes y lazos de amistad, entre nuestra cada vez más numerosa familia farmacológica.

Por este motivo el Presidente del Congreso Prof. Luis San Román se está preocupando de prepararnos una estancia muy agradable.

Hasta Salamanca os saluda muy afectuosamente.

Felipe Sánchez de la Cuesta
Presidente de la SEF



Madrid (4 a 8 Octubre de 2004)

OBJETIVO

Capacitar a los asistentes de una formación, que les permita posteriormente poder desarrollar su futuro profesional como monitores de ensayos clínicos, adaptando este curso a las necesidades reales del sector, donde están representados la industria farmacéutica, empresas de servicio e instituciones publicas o privadas especializadas en la investigación clínica.

DIRIGIDO A

Este curso va dirigido a licenciados y profesionales del área de salud, que deseen orientar su actividad profesional en el campo de la investigación clínica.

PROGRAMA DEFINITIVO

INTRODUCCIÓN GENERAL AL ENSAYO CLÍNICO

- Bases pre-clínicas del ensayo clínico y fases de desarrollo.
- El ensayo clínico como culminación del proyecto de desarrollo de I+D de un nuevo medicamento

LEGISLACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO - MARCO LEGAL DEL ENSAYO CLÍNICO

- Real decreto sobre EC en medicamentos - adaptación a las Directivas Europeas. Dictamen único.
- Requisitos para la realización de un EC (PEI, etc.)
- Ensayos clínicos en poblaciones especiales
- Farmacovigilancia:
 - Objetivos generales
 - Marco legislativo de la farmacovigilancia
 - Sistema Español de farmacovigilancia
 - Farmacovigilancia en el ensayo clínico
- Ensayos clínicos en atención primaria
- Buenas Prácticas Clínicas - aspectos más relevantes
- Marco legislativo en la Unión Europea para el registro de medicamentos - aspectos más relevantes
- Ley de protección de datos. Su influencia en la investigación clínica

GESTIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

- Preparación y desarrollo del ensayo clínico
 - Protocolo del estudio
 - Cuaderno de recogida de datos
 - Archivo del Investigador. Preparación práctica de un modelo de archivo
 - Entrenamiento previo al estudio y reunión de investigadores. Caso práctico
 - Costes y presupuesto del ensayo clínico
- Monitorización del ensayo clínico:
 - Designación del monitor
 - Responsabilidades y obligaciones del monitor
 - Visitas pre-estudio, inicio, seguimiento y cierre del estudio. Preparación práctica de una visita de monitorización
 - Laboratorio centralizado
 - Manejo de reacciones adversas
 - Gestión del fraude en el ensayo clínico
- Aspectos logísticos del ensayo clínico
- Inspecciones y auditorías
- Gestión de datos: base, recogida y transmisión de los datos mediante un sistema común y/o electrónico
- Análisis de los datos e informes intermedios y finales
- CROs en el ensayo clínico

ANÁLISIS DE CASOS PRÁCTICOS

- Constituir un CEIC y evaluar un protocolo + anexos
- Valorar y evaluar el cumplimiento de un protocolo + cuaderno de recogida de datos

COORDINADORES DEL CURSO

Dr. José Aznar
Dra. Montserrat Abadía
Dr. José Antonio Matilla

ORGANIZACIÓN

Fechas: 4 a 8 octubre de 2004
Horario: de 16:00 a 18:00 horas
Lugar: Villanueva nº11

PRECIO

No socios SEF: 700 Euros
Socios SEF: 150 Euros

INSCRIPCIONES

Sociedad Española de Farmacología
C/ Aragón 312, 4º, 5ª. 08009 Barcelona
Tel./Fax: 034-93-4874115. **correo-e:** socesfar@socesfar.com

Con el patrocinio de:



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.
 UAM.

Sorprendente medicación antiépiléptica

Hoy disponemos de un par de docenas de fármacos antiépilépticos: acetazolamida, carbamacepina, clonazepan, clorazepato, diazepam, etosuximida, etotoina, felbamato, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, mefenitoína, metosuximida, oxcarbacepina, primidona, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valproato, vigabatrina y zonisamida.

Tanta medicación, con distintos mecanismos de acción, huele a ineficacia. No es verdad; su eficacia clínica está más que contrastada. Aún así, solo un 60% de pacientes responden a la medicación. Por ello aún hay mucho campo para la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos antiépilépticos.

Los fármacos antiépilépticos actúan sobre canales iónicos, sobre transportadores para neurotransmisores y sobre enzimas que sintetizan o degradan ciertos neurotransmisores. Actuando sobre una o más de estas dianas, los fármacos modifican el patrón de descarga de ráfagas de potenciales de acción, reduciendo la sincronización en conjuntos neuronales localizados. El resultado es la inhibición de la propagación de descargas anormales a lugares distantes, un requisito para que se produzcan las crisis convulsivantes. Si no hay propagación no hay crisis.

El canal de sodio dependiente de voltaje es el responsable de la fase rápida ascendente y despolarizante del potencial de acción. En pocos milisegundos el canal es capaz de activarse, inactivarse y desensibilizarse; ello permite el disparo de ráfagas de potenciales de acción fisio-

lógicas, pero también de otras patológicas que originan focos epileptógenos. Los bloqueantes de canales de sodio, por ejemplo la lamotrigina, fenitoína, carbamacepina, oxcarbacepina y zonisamida bloquean selectivamente las descargas epileptogénicas sin afectar las ráfagas de potenciales de acción normales. En base a este mecanismo de acción no me sorprende el efecto antiépiléptico de la lamotrigina. Lo que me sorprende es su reciente aprobación para el tratamiento del trastorno bipolar. ¿Qué tiene que ver el canal de sodio con esta enfermedad? ¿Son también eficaces los demás fármacos antiépilépticos que bloquean este canal? Cabe preguntarse también si la lamotrigina hace su trabajo en el trastorno bipolar a través de un mecanismo de acción no relacionado con el canal de sodio. Atractivas preguntas que exigen respuestas. Mientras llegan, la lamotrigina se erige como una novedosa herramienta terapéutica en el campo de la enfermedad bipolar con las indicaciones de prevención de episodios depresivos, tratamiento de las fases agudas de la enfermedad y en pacientes "cicladores rápidos" resistentes a otros tratamientos. Salvo excepciones, los episodios depresivos no se pueden tratar con antidepresivos convencionales, pues aumentan el

riesgo de episodios de manía, riesgo que no comparte la lamotrigina.

La gabapentina es otro ejemplo de indicaciones inesperadas. Si el poderoso inhibidor GABA es deficitario en la epilepsia, parecía lógica la estrategia de la reposición. Se pensó en un análogo que cruzara la barrera hematoencefálica y se llegó a la gabapentina. Sin embargo, aunque de probada eficacia antiepiléptica, el fármaco no posee efecto alguno sobre el receptor GABA_A. Si se une a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio sensibles a voltaje, como también lo hace su análogo estructural pregabalina. Esta unión se correlaciona bien con el efecto antiepiléptico. Los canales de calcio de alto umbral de activación, particularmente los N y los P/Q, controlan la liberación de neurotransmisores, un proceso exquisitamente dependiente del calcio. Estos canales están implicados también en el control de la transmisión de la señal nociceptiva, incrementando las respuestas sinápticas excitadoras a nivel del asta posterior de la médula espinal. Así, el aumento de la expresión de la subunidad $\alpha_2\delta$ puede contribuir a la hiperactividad de las vías del dolor en los síndromes de dolor neuropático; de esta forma podría explicarse la probada eficacia de la gabapentina en estos cuadros. Es interesante que la Comisión Europea Reguladora del Medicamento haya aprobado un derivado de gabapentina, la pregabalina, para el tratamiento del dolor neuropático periférico y como terapia combinada para tratar crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes que sufren epilepsia. También inhiben los canales de calcio otros fármacos, por ejemplo, el fenobarbital, la lamotrigina o el levetiracetam; no está claro si esta inhibición está involucrada en su efecto antiepiléptico, ni si estos fármacos son eficaces en el dolor neuropático.

Me pregunto si un subtipo determinado de canal de calcio está asociado a un subtipo de epilepsia. En la eficiencia de la etosuximida para tratar la crisis de ausencia puede andar la respuesta. El fármaco bloquea los llamados canales de calcio de bajo umbral, también llamados T, en neuronas talámicas. Estos canales se comportan como verdaderos marcapasos que disparan ráfagas de potenciales de acción de bajo umbral de voltaje. Su bloqueo por la etosuximida evita estas descargas. La zonisamida también bloquea canales T y es eficaz

frente a la crisis de ausencia. Sin embargo, la lamotrigina, que no los bloquea, también es muy eficaz en la crisis de ausencia. ¿Una excepción a la regla o una hipótesis equivocada?

Existen otras medicaciones que actúan sobre el sistema neurotransmisor inhibitor del GABA. Así, las benzodiazepinas y el fenobarbital son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_A; facilitan la unión del GABA a su receptor, aumentando así el tiempo de apertura del canal de cloruro asociado al mismo. La tiagabina bloquea el transportador para el GABA, aumentando su concentración y eficacia sináptica, y la vigabatrina inhibe la GABA-transaminasa, disminuyendo la degradación del neurotransmisor. Por otra parte, el felbamato bloquea el lugar de unión de la glicina en el denominado receptor NMDA para el glutamato. Esta es una línea de investigación intensa, que pretende amortiguar los efectos excitadores del glutamato.

Estos apuntes no han pretendido dar una visión exhaustiva sobre los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos, todavía oscuros en la mayoría de los casos. He destacado algunos hallazgos recientes que me han llamado la atención. Los interesados pueden acudir a una revisión reciente (Nature Reviews/Neuroscience 5, 553,2004).

Antonio G. García
Director



**Begoña Gómez¹,
Xavier Carné² y
Joan Rodés³.**

1. Servicio de Farmacia. Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció.

2. Servicio de Farmacología Clínica. Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció.

3. Director General.

La agencia de ensayos clínicos y la gestión de los ensayos clínicos en el Hospital Clínic de Barcelona

La Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció (UASP) del Hospital Clínic de Barcelona engloba los Servicios de Farmacia y Farmacología Clínica, junto con los Servicios de Medicina Preventiva, Epidemiología y Salud Pública, Salud Internacional y Evaluación de Servicios Sanitarios. Una de las principales misiones que realiza la UASP es el soporte a la investigación clínica del centro. Dentro de ella, la Agència d'Assaigs Clínics (AAC) -Agencia de Ensayos Clínicos- es un instrumento clave.

La Agència d'Assaigs Clínics es un servicio original puesto en marcha por la Corporació Sanitaria Clínic (CSC) en 1997 para apoyar la investigación clínica, y, en particular, las labores que preceptivamente lleva a cabo el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la institución, comité compuesto por 27 miembros y que se reúne quincenalmente.

Realiza además una labor de soporte a la investigación clínica de todos los profesionales de la CSC y de la industria farmacéutica en el área de la gestión de los ensayos clínicos, de acuerdo con la definición del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero de 2004. Otros miembros de la UASP llevan a cabo la misma tarea en el área de los proyectos de investigación clínica que no se ajustan a dicha definición. Como es preceptivo, los proyectos con animales de experimentación son evaluados por un comité "ad hoc".

La Agencia se halla ubicada en un espacio adjunto al Servicio de Farmacia, en el que se encuentran despachos, habilitados con ordenadores con un programa especial para la gestión de los ensayos, espacio para el almacenaje de la medicación, incluida la que debe conservarse en nevera, un área de trabajo para los monitores

de los ensayos y, finalmente, una zona en la que se dispensa la medicación a los pacientes ambulatorios.

Su filosofía consiste en actuar como "facilitador", bajo el concepto de "ventanilla única" para los promotores, investigadores, monitores y auditores de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios. Sus características básicas son la calidad en la revisión de los proyectos, su rapidez, la interacción continuada con todos los actores implicados, y la gestión unificada de todos los trámites realizados con los ensayos clínicos.

La CSC es la institución que más ensayos clínicos realiza en toda España. En la figura adjunta se muestra la evolución del número de ensayos clínicos evaluados por la ACC y presentados al CEIC de la institución desde 1997 hasta 2003. De ellos, entre un 80% y un 85% son promovidos por la industria farmacéutica, el resto lo promueven investigadores de la institución y/o sociedades científicas. Sin la labor de la Agencia no se podrían llevar a cabo ni gestionar un volumen tan elevado de proyectos.

Durante el año 2003 la media de tiempo de revisión de un ensayo, desde su recepción en la Agencia hasta la presentación

Correspondencia:

Dr. Joan Rodés
Director General
Hospital Clínic de
Barcelona
Calle Villarroel, 170
08036 Barcelona

formal en el CEIC ha sido de 38,02 +/- 23,37 días (máx 273 y min 4). Considerando sólo los ensayos que se presentaron una única vez al CEIC (excluyendo los que quedaron pendientes para posteriores reuniones) la media es de 34,00 +/- 15,45 días (máx 77 y min 4). La media real sería algo inferior a esta última, debido al aumento ficticio de la media que produce el no reunirse el CEIC durante el mes de agosto.

El personal de la Agencia está compuesto por un farmacólogo clínico, un farmacéutico, (ambos son, a su vez, miembros del CEIC de la institución), dos técnicos de farmacia y un administrativo, con el apoyo ocasional de residentes de Farmacología Clínica y Farmacia Hospitalaria. Todo el personal trabaja de acuerdo a los Procedimientos Normalizados de Trabajo de la Agencia.

Dicho personal realiza las siguientes tareas:

- Elaboración de los informes preliminares de los protocolos de ensayos clínicos presentados al CEIC, previamente a su discusión en las reuniones del comité, órgano encargado de tomar decisiones..
- Elaboración de los informes preliminares para la evaluación de las enmiendas relevantes presentadas para la consideración del CEIC.
- Asesoramiento y discusión de los protocolos presentados que son problemáticos, con promotores e investigadores.
- Consultas acerca de los nuevos proyectos de ensayos clínicos que los investigadores de la CSC desean llevar a cabo.

- Custodia, gestión, dispensación y preparación (cuando procede) de la medicación de los ensayos.
- Atención a los monitores y a las auditorías de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en el centro.
- Seguimiento de los ensayos aprobados por el comité y que se encuentran en activo en la institución.

Desde su puesta en marcha, en 1997, la Agencia d'Assaigs Clínic (AAC) del Hospital Clínic de Barcelona ha conseguido los objetivos propuestos; la actividad realizada, así como los plazos de tiempo de actuación de la agencia lo indican claramente. Este hecho ha sido reconocido, tanto por las autoridades sanitarias implicadas en el tema, como por parte de muchos profesionales de hospitales e instituciones sanitarias que la han visitado. Es preciso destacar el premio otorgado a la AAC por la "Escuela Nacional de Sanidad" de Madrid, en 1999, como mejor proyecto de soporte a la gestión de la investigación. En la actualidad (Junio de 2004), tras la entrada en vigor el pasado 1 de mayo del Real Decreto 223/2004 por el que se pone en marcha el procedimiento del dictamen único para los ensayos multicéntricos, el "modus operandi" del CEIC y de la propia Agencia se ha modificado sustancialmente, para adaptarlo a la nueva situación.

La normativa citada obliga a introducir un ritmo en el proceso de revisión de los ensayos que resulta complejo, por lo menos en esta fase inicial, y que obliga a mantener un elevado nivel de calidad en el proceso de revisión ética y científica, en continuo contraste y diálogo con otros CEIC de todo el país, a la vez que exige un ágil, perfecto y bien engrasado engranaje burocrático para cumplir adecuadamente los plazos indicados. Todo y suponer un avance importante, el Real Decreto 223/2004 plantea también inconvenientes y problemas que es necesario resolver, con el trabajo conjunto de las autoridades sanitarias autonómicas y estatales. España tiene capacidad para adaptarse bien a la normativa, influir en su mejora y conseguir que realmente sirva para lo que ha sido diseñada y aprobada por los representantes de los ciudadanos de los países de la UE. La competitividad y competencia de este importante sector de I+D en biomedicina están en juego.

El número de ensayos clínicos evaluados por el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona se ha incrementado gradualmente, desde 160 en 1997 a 300 en 2003, casi el doble.

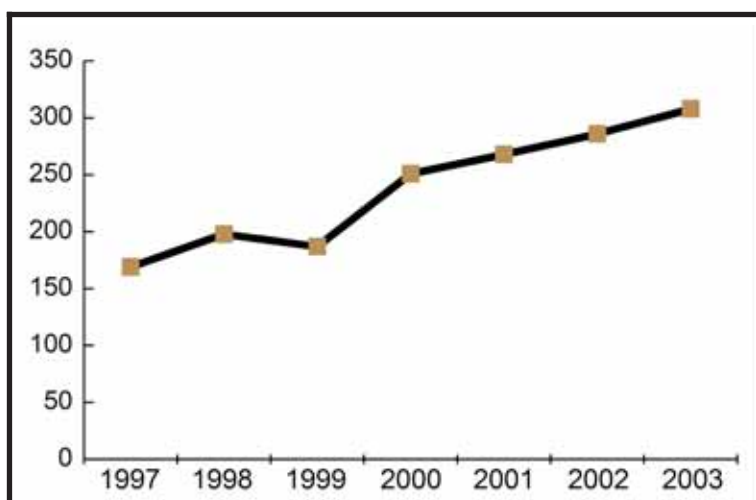


Figura 1 | Evolución del número de EC revisados por el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona (1997-2003).



Josep Vergés
es Médico Especialista
en Farmacología
Clínica.
Director Médico y
Científico de
Bioibérica.

Nuevos horizontes terapéuticos en la artrosis

En 1994 el Prof. M. Lequesne en Francia (1) observó que el efecto farmacológico de condroitín sulfato en pacientes artrósicos difería del observado con analgésicos; antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Ello implicó la clasificación de un nuevo grupo de medicamentos denominados SYSADOA: "*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*" o fármacos de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis (A).

Durante el congreso de la OARSI ("Osteoarthritis Research Society International") en mayo de 1996 (2), los medicamentos utilizados en la terapéutica de la artrosis se clasificaron por primera vez como de acción sintomática y/o acción modificadora del curso de la enfermedad.

Las sustancias de acción sintomática comprenden las que actúan de forma rápida (véanse: analgésicos, AINE, corticoides, estos últimos usados por vía intrarticular) y las que actúan de forma algo más lenta, a destacar: el condroitín sulfato, el sulfato de glucosamina, la diacereína (vía oral) y el ácido hialurónico (vía intrarticular), entre otros, conocidos y clasificados en la literatura anglosajona como SYSA-DOA (3).

Este interesante nuevo grupo terapéutico se caracteriza desde un punto de vista farmacológico porque su efecto clínico sobre la reducción de los síntomas empieza de forma algo más lenta que los analgésicos y antiinflamatorios aunque

aumenta de forma progresiva hasta alcanzar una eficacia global parecida a la de los AINE (4-7). Esta reducción de los síntomas se prolonga durante más tiempo, incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento, tal como se ha comunicado por ejemplo para el condroitín sulfato (4-5), el ácido hialurónico (6) y el sulfato de glucosamina (7). Diferentes sustancias se comportan como SYSADOA pero con las que más experiencia clínica se tiene es con el ácido hialurónico, el condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina. Todos ellos presentan como ventaja adicional su seguridad tanto sistémica como articular.

Además, recientes ensayos clínicos ponen de manifiesto la posibilidad de que los 3 productos puedan frenar la enfermedad artrósica, es decir, actúen como moduladores del curso de la enfermedad.

En el caso de condroitín sulfato (CS) se ha evidenciado dicha posibilidad en 3 ensayos clínicos realizados por Uebelhart

SYSADOA:
Fármacos de acción sintomática lenta para la artrosis

S/DMOAD:
Medicamentos que modifican el curso del proceso artrósico

Correspondencia:
Dr. Josep Vergés Milano
Bioibérica
Plaza Francisc Macià 7
08029 Barcelona, Barcelona
España

CS, condroitín sulfato, fármaco de acción sintomática lenta en el tratamiento de la artrosis. Es curioso que su efecto beneficioso se mantenga durante 3 meses tras su supresión

y col. (8-10) en artrosis de rodilla y 2 ensayos clínicos realizados por Verbruggen y col. (11-12) en pacientes con artrosis de dedos.

El grupo de Uebelhart ha llevado a cabo 2 estudios en 42 y 110 pacientes respectivamente, afectados de artrosis de rodilla de un año de duración, y 1 estudio en 300 pacientes de 2 años de duración comparativos con placebo. La valoración de la eficacia de CS como S/DMOAD (structure/Disease Modifying Anti-Osteoarthritis Drug) se realizó a través de radiografía midiendo el espacio articular de la rodilla mediante analizador automático digitalizado y mediante marcadores bioquímicos de hueso y cartílago.

En todos ellos se observó que el tratamiento con CS se asociaba a una estabilización del espacio articular mientras que el grupo de pacientes tratados con placebo presentaba un estrechamiento del espacio articular.

En cuanto a las evidencias obtenidas en artrosis de dedos, se estudiaron 42 pacientes durante un año y 165 pacientes durante 3 años. La valoración de la eficacia de CS como S/DMOAD en los estudios de Verbruggen y col. se realizó mediante un sistema de puntuación numérica según la evolución anatómica de la artrosis de dedos medido mediante roentgenografías postero-anteriores de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas de los dedos. Los resultados radiológicos obtenidos al final de sendos ensayos clínicos indicaron que en los pacientes tratados con CS la artrosis fue menos progresiva y además, menos pacientes del grupo CS desarrollaron artrosis erosiva.

Adicionalmente, también es importante destacar que al no ser metabolizado por enzimas del citocromo P450, es muy improbable que el CS presente interacciones con otros fármacos a este nivel (confirmado además en la farmacovigilancia del producto realizada en Europa). Ello es de gran relevancia, especialmente para el tratamiento de una patología

crónica como la artrosis, que además suele presentarse en pacientes de edad avanzada que frecuentemente se encuentran polimedificados.

Recientemente, el condroitín sulfato ha sido clasificado por el Task Force de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) dentro de la categoría 1A de máxima eficacia y seguridad. A su vez, la "Guía de práctica clínica en artrosis de rodilla", de reciente publicación, también hace mención de CS donde aparece clasificado con la categoría más alta en cuanto a eficacia y seguridad 1A. (13)

Por lo que respecta a las evidencias con sulfato de glucosamina (SG), 2 ensayos clínicos comparativos con placebo en artrosis de rodilla incluyendo 212 y 202 pacientes respectivamente, de 3 años de duración, también han observado un estrechamiento significativo del espacio articular en el grupo placebo, mientras que no hubo pérdida de la anchura en los pacientes tratados con SG (14,15).

En cuanto al ácido hialurónico (AH) de 500-730 kDa se han publicado también diversos ensayos clínicos que han constatado un menor deterioro de los parámetros estructurales cartilaginosos, una reconstitución de la capa superficial del cartílago, una mejora en la densidad y la vitalidad de los condrocitos, mejora del aspecto de la matriz del cartílago y un retraso de la reducción del espacio intrarticular tras tratamiento con este AH (16-18).

Los resultados de los ensayos clínicos anteriormente citados sugieren que dichos fármacos además de mejorar efectivamente la sintomatología de la artrosis, poseen propiedades modificadoras de la estructura que, aunque no reparan el daño provocado, sí son capaces de retrasar y mitigar la progresión de la enfermedad. Teniendo en cuenta además, su elevado perfil de seguridad y la posibilidad de una administración no continuada gracias a su efecto remanente, no cabe duda de las ventajas

El medicamento ideal para nuestros pacientes artrósicos debería cumplir como mínimo tres requisitos:
a) que sea eficaz,
b) que sea seguro a nivel sistémico y a nivel articular
y c) que frene la artrosis

de su utilización para el tratamiento de la artrosis.

Si lo anterior se confirma en otros ensayos clínicos que están en curso, estaríamos ante una terapéutica de indudable interés puesto que desde un punto de vista terapéutico el medicamento ideal para nuestros pacientes artrósicos debería cumplir como mínimo tres requisitos: a) que sea eficaz (elimine y/o alivie el dolor y mejore la capacidad funcional, motivos por los cuales el paciente acude a nuestra consulta), b) que sea seguro a nivel sistémico y a nivel articular y c) que frene la artrosis; lo cual sería el caso de estos fármacos que parecen cumplir con los tres requisitos.

Alternativamente, para los casos de artrosis más avanzada también disponemos de nuevas técnicas biológicas entre las que destaca el cultivo y trasplante de condrocitos. Actualmente, según se presentó en el último congreso de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) en Tenerife, se ha mejorado y simplificado la técnica y se están investigando nuevos métodos para este fin que permitan la fijación de los condrocitos cultiva-

dos del paciente en una estructura tridimensional con lo que se evita la dispersión de los condrocitos y el tener que recurrir a una cobertura con periósteo, lo que simplifica mucho el procedimiento. Además, la nueva metodología, que estará disponible en España próximamente, podrá permitir el uso de artroscopia por lo que la intervención resultará también mucho menos agresiva y menos traumática para el paciente reduciendo además el coste de la intervención.

Sinceramente opino que nos encontramos ante una nueva era terapéutica en la artrosis, y ello ha sido posible en nuestro país gracias al interés y la experiencia de nuestros clínicos, nuestras sociedades científicas, hospitales y unidades específicas de investigación del cartilago o del aparato locomotor, autoridades sanitarias, asociaciones de pacientes, industria farmacéutica. El esfuerzo conjunto y constante es el que fructifica y el que seguirá haciendo posible los avances terapéuticos en este importante área de la salud.

BIBLIOGRAFÍA

- Lequesne M. G. Symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept? *Rev Rhum (Eng/Ed)* 1994; 61: 69-73.
- Altman R, Brandt K, Hochberg M. et al. Design and conduct of clinical trials of patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the OARS. *Osteoarthritis Cart* 1996; 4: 217-243.
- Lequesne M. et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J. Rheumatol* 1994; 21 (Suppl 41): 65-71.
- Morreale P. et al. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee OA. *J Rheumatol* 1996; 23 (8): 1385-1391.
- Souich P, Vergés J. Simple approach to predict the maximal effect elicited by a drug when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001, 70 (1): 5-9.
- Maheu E. Hyaluronan in Knee osteoarthritis: A review of the Clinical Trials with Hyalgan. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 1995; 15 (1): 17-24.
- Müller-Falßbender H. et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 1994; 2: 61-69.
- Uebelhart D, Thonar EJMA, Delmas P.D, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage* (1998) 6, (Supplement A), 39-46.
- Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, Roth M, Rouvinez de Rossi E, et al. Oral chondroitin 4&6 sulfate in knee osteoarthritis: Effects of a cyclic administration over one year. *Annals of the Rheumatic Diseases (Abstracts 1999)*, 288:1229
- Michel B, Vignon E, de Vatharie F, Frey D, Hauselmann HJ, Stucki G, Bruhimann P, Uebelhart D. Oral chondroitin sulfate in knee OA patients: radiographic outcomes of a 2-year prospective study. *Osteoarthritis Cart* 2001, 9 (supplement B), LA2.
- Verbruggen G, Goemaere S, Veys E.M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis and Cartilage* (1998) 6, (Supplement A), 37-38.
- Verbruggen G. et al. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheum* 2002, 21 (3): 231-241.
- Blanco FJ, Hernández A, Trigueros JA, Gimeno A, Ferrández L, Benito M, Badia X. Guía de práctica clínica en artrosis de rodilla. Instituto UPSA del dolor, 2003: 71-72.
- Reginster J.Y. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 2001, 357 (9252): 251-256.
- Pavelka K. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002, 163: 2113-2123.
- Listrat V., Ayral X., Patarnello F., Bonvarlet J-P., Simonnet J., Amor B. and Dougados M. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 1997; 5: 153-160.
- Guidolin D, Pasquali Ronchetti I, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* (2001) 9, 4:371-381.
- Jubb RW et al. Structure modifying study of hyaluronan (500-730 kDa, Hyalgan®) on osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2001, 9 (Supplement B), PP44: S16.

Análisis del riesgo de los medicamentos veterinarios presentes en los alimentos

G. Montalvo Mimbrero, L. Olivos Oré, J. A. Gilabert Santos y A. Rodríguez Artalejo

La seguridad alimentaria es un tema de permanente y creciente actualidad. Una de las amenazas a dicha seguridad proviene de los residuos de medicamentos veterinarios empleados con fines profilácticos, terapéuticos o zootécnicos en los animales destinados al consumo humano. En el presente artículo se revisan los requisitos para la autorización de medicamentos que pretendan emplearse en los animales productores de alimentos, de manera que una correcta utilización de los mismos resulte compatible con la seguridad alimentaria.

**G. Montalvo Mimbrero,
L. Olivos Oré, J. A.
Gilabert Santos y A.
Rodríguez Artalejo**
Departamento de
Toxicología y Farmacología.
Facultad de Veterinaria.
Universidad Complutense
de Madrid

Agradecimientos:
A los profesores Miguel
Ángel Bregante y Casilda
Rodríguez por sus oportunos
comentarios al artículo.

Correspondencia:
Antonio Rodríguez
Artalejo
Departamento de
Toxicología y Farmacología
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense
Avda. Puerta de Hierro s/n
28040 Madrid
correo-e:
antonio.artalejo@vet.ucm.es

Los medicamentos de uso veterinario al igual que los que se emplean en seres humanos deben ser eficaces y seguros. Sin embargo, las nociones de eficacia y seguridad muestran diferencias importantes entre estos dos ámbitos de la terapéutica farmacológica. Así, la eficacia en medicina veterinaria abarca no sólo la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades de los animales domésticos y salvajes, sino también una vertiente zootécnica, directamente relacionada con la estimulación de las producciones animales (aumento del índice de fertilidad y de la tasa de reproducción, promoción del crecimiento, etc.) (figura 1). Las diferencias en el terreno de la seguridad son aún mayores cuando comparamos los dos tipos de medicamentos. Los medicamentos veterinarios deben ser seguros, además de en la especie animal para la que hayan sido autorizados, para el manipulador que debe administrarlos, para el medio ambiente sobre el que en ocasiones se aplican o al que acceden desde los animales tratados, para el consumidor de los alimentos de origen animal y para los microorganismos transformadores de algunos alimentos (productos lácteos, fundamentalmente). Si bien la utilización correcta de los medicamentos en los

animales destinados al consumo humano resulta beneficiosa tanto en términos económicos como sanitarios al mejorar la rentabilidad de las explotaciones ganaderas y el bienestar animal, con la consiguiente repercusión en el precio y salubridad de los productos alimenticios, los residuos de esos medicamentos pueden llegar al consumidor a través de la cadena alimentaria produciéndole efectos nocivos (p.ej. reacciones alérgicas y otras formas de toxicidad aguda, así como efectos más sutiles, pero con notables repercusiones en la salud pública, como la perturbación de la flora bacteriana intestinal) (1). El conocimiento creciente de estos problemas ha llevado a las administraciones de los estados de la Unión Europea a elaborar procedimientos que evalúen el riesgo para la salud humana de los residuos de los medicamentos administrados a los animales productores de alimentos y, como consecuencia, a establecer normas que regulen la utilización de los mismos y a controlar su cumplimiento mediante los correspondientes programas de vigilancia. A la revisión de los aspectos científicos implicados en el análisis del riesgo alimentario derivado del uso de medicamentos en animales destinados al consumo humano está dedicado este artículo.



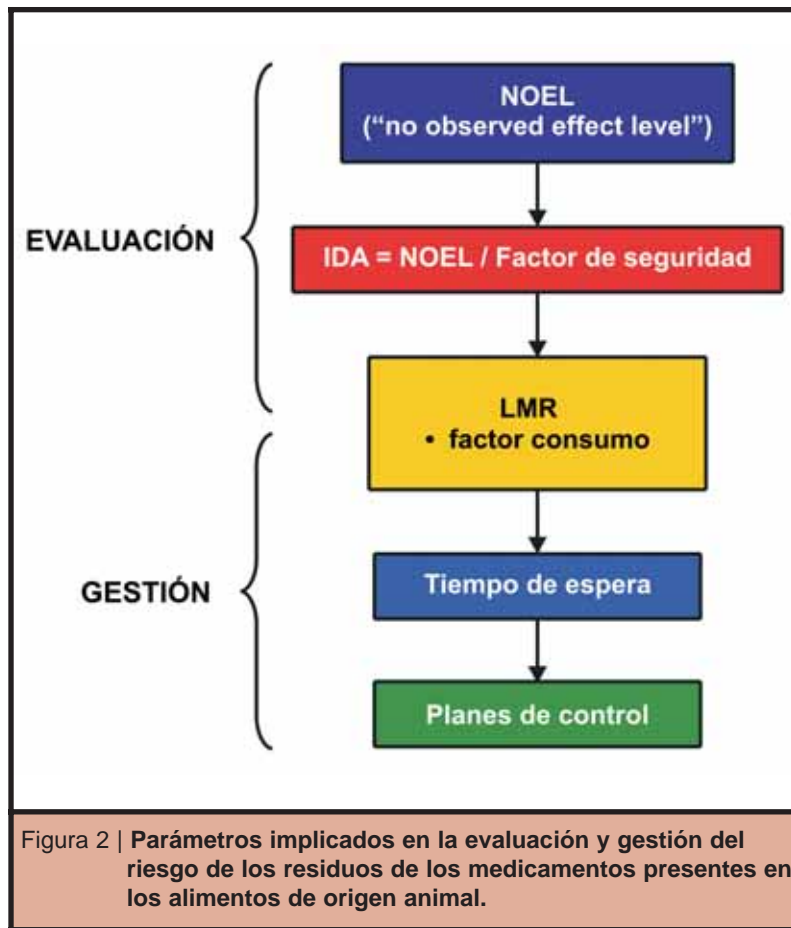
Figura 1 | Aspectos implicados en la eficacia y seguridad de los medicamentos veterinarios. La administración de medicamentos a animales productores de alimentos destinados al consumo humano plantea problemas específicos de seguridad en relación con el consumidor de dichos alimentos y la calidad de los mismos.

El riesgo para los consumidores de productos alimenticios de origen animal se origina en los residuos de los medicamentos, que comprenden tanto el compuesto original como sus productos de degradación

ANÁLISIS DEL RIESGO DE LOS RESIDUOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS PRESENTES EN LOS ALIMENTOS

El riesgo para los consumidores de productos alimenticios de origen animal proviene en los residuos de los medicamentos, que comprenden tanto el compuesto original como sus productos de degradación. En el seno de la Unión Europea, la evaluación de la seguridad de los residuos se realiza de acuerdo con el Reglamento (CEE) nº 2377/90, del Consejo de Europa (2), siguiendo un proceso conocido como **análisis de riesgos**, que abarca 3 fases que discurren de forma secuencial (3). La primera, conocida como de **evaluación del riesgo** es de carácter eminentemente científico. Se divide, a su vez, en 4 etapas interrelacionadas: *identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo*. Las dos primeras corresponden al proceso de identificación de los residuos potencialmente peligrosos presentes en los alimentos y a la evaluación cualitativa y cuantitativa de sus efectos. Esta evaluación se basa en

la determinación de un nivel sin efecto para cada sustancia activa ("no-observed-effect-level"; NOEL) y en el establecimiento de factores de seguridad para el cálculo de la *ingesta diaria aceptable* (IDA), que es la cantidad de residuos que puede ser consumida diariamente por el hombre durante toda su vida sin riesgo apreciable para la salud. Paralelamente, se lleva a cabo la evaluación de la exposición mediante la que se estima cuantitativamente la ingesta de los residuos en función de una dieta estándar que incluye la totalidad de los alimentos en los que pueda aparecer el residuo de interés. La caracterización del riesgo consiste en la estimación del riesgo para el consumidor teniendo en cuenta su probabilidad de materializarse, establecida durante el proceso de evaluación de la exposición, y la gravedad del mismo, determinada en la fase de caracterización del peligro. Como resultado de esta ponderación se decide la conveniencia de establecer unos *límites máximos de residuos* (LMRs), que indican la concentración máxima de residuos que puede aceptarse en un alimento como resultado del uso de un medicamento



veterinario en animales destinados al consumo humano.

La segunda fase del análisis de riesgos consiste en la **gestión del riesgo**, en virtud de la cual se adoptan las medidas necesarias para la prevención y el control del riesgo de los residuos. Entre estas medidas cabe citar la inclusión de los fármacos en diferentes listas (anexos) indicativas del grado de peligrosidad de los mismos -véase más adelante-, la fijación de LMRs para cada sustancia farmacológicamente activa formulada como medicamento, la determinación del *tiempo de espera* que debe transcurrir entre la última administración del medicamento y el sacrificio del animal o la obtención de sus productos de forma que no contengan residuos en cantidades superiores a los LMRs fijados, el desarrollo y validación de métodos analíticos de los residuos y, finalmente, la implementación de planes de investigación y control de los residuos tanto en los animales vivos como en sus productos. En la *figura 2* se representa la secuencia de cálculo de los parámetros que deben definirse en el proceso de evaluación y gestión de la seguridad de los residuos de los medicamentos veterinarios presentes en alimentos de origen animal.

El análisis de riesgos culmina en la fase de **comunicación del riesgo**, consistente en el

intercambio de información sobre el riesgo de los residuos entre todos los agentes involucrados: administraciones, consumidores, industria, etc. La información puede aparecer recogida en informes de expertos, informes sobre el resultado de los planes de control de residuos, alertas alimentarias, disposiciones legales, etc. y se vehicula a través de los medios de comunicación de masas, páginas "Web" institucionales y redes especializadas en seguridad alimentaria tanto a nivel estatal (Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información; SCIRI) como europeo (Red de Alerta Alimentaria Europea).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LOS RESIDUOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS PRESENTES EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

La evaluación del riesgo de los medicamentos destinados a los animales productores de alimentos comienza durante la fase de desarrollo de los mismos mediante la realización de una serie de estudios en los que se establece la seguridad para el consumidor de los residuos de los medicamentos y, en caso necesario, se definen los límites máximos que pueden alcanzar los residuos en los productos alimenticios procedentes de la especie de destino, a la que se pretende aplicar el medicamento (4). Las agencias europea y estatales de evaluación de medicamentos se encargan de precisar la naturaleza de dichos estudios (5), cuyos resultados, presentados en forma de dossier, deben ser evaluados favorablemente para que las empresas farmacéuticas obtengan la preceptiva autorización de comercialización del medicamento (6). Ese dossier consta de 2 partes fundamentales, informe de seguridad e informe de residuos, cuyo contenido revisamos a continuación.

Informe de seguridad

El informe de seguridad contiene los resultados de los estudios farmacológicos y toxicológicos llevados a cabo con los principios activos de los medicamentos.

1. Estudios farmacológicos. Sus resultados pueden facilitar la comprensión de los fenómenos toxicológicos. Además, pueden dar lugar al NOEL más bajo en el que se basaría la IDA. Abarcan los siguientes tipos de estudios:

1.1. **Farmacodinámicos:** Orientados a la obtención del perfil farmacológico y del mecanismo de acción de la sustancia.

1.2. **Farmacocinéticos:** Describen el curso tem-

La evaluación del riesgo de los medicamentos destinados a animales productores de alimentos comienza durante la fase de desarrollo de los mismos

poral del compuesto original y de sus metabolitos en el organismo. Consisten en la administración oral de fármacos a animales de laboratorio y permiten obtener una serie de parámetros que se emplearán en la elaboración de modelos farmacocinéticos extrapolables al hombre.

2. Estudios toxicológicos. Su objetivo es el de demostrar que, en las condiciones de uso propuestas, la sustancia estudiada no supone un riesgo inaceptable para la salud del consumidor de productos procedentes de animales tratados con ella. Así mismo, son necesarios para demostrar que dicha sustancia no interfiere con los procesos de transformación de los alimentos o afecta a la calidad de los mismos. Abarcan los siguientes tipos de estudios:

2.1. Toxicidad por dosis única (toxicidad aguda): Se emplean dos especies (la especie de destino y otra) y dos vías de administración (la vía propuesta y una vía alternativa). Estos estudios son útiles para establecer la toxicidad para el manipulador y para seleccionar la dosis a emplear en los estudios de toxicidad por dosis repetidas.

2.2. Toxicidad por dosis repetidas: Se emplean al menos dos especies (usualmente un roedor y el perro), administrándose 3 dosis diferentes por vía oral durante un mínimo de 90 días. La dosis superior debe ser suficiente para producir efectos tóxicos, mientras que la dosis inferior debe resultar inocua.

2.3. Tolerabilidad en la especie de destino: Estos estudios resultan esenciales para evaluar la seguridad en la especie de destino pero son poco relevantes para establecer la IDA (seguridad humana).

2.4. Toxicidad reproductiva

2.4.1. Efecto sobre la reproducción: Se evalúa la capacidad reproductora de animales machos y hembras (función gonadal, ciclo estral, fertilidad, comportamiento materno, crecimiento de la primera generación hasta la madurez y de la segunda hasta el destete) en 2 generaciones de roedores a los que se administran 3 dosis distintas del fármaco por vía oral antes del apareamiento.

2.4.2. Efecto sobre el desarrollo: Se evalúa la presencia de malformaciones en los fetos, su peso y edad al nacer, etc. Se administra el fármaco (3 dosis, p.o.) a hembras preñadas pertenecientes al menos a dos especies distintas (rata y conejo o ratón) durante las

etapas críticas de la organogénesis (días 6 al 15 en el ratón y la rata, y días 6 al 18 en el conejo).

2.5. Mutagenicidad: Representa la capacidad de la sustancia para inducir cambios transmisibles en el material genético de las células. Los cambios pueden ser transmisibles entre generaciones (mutación en las células germinales) o entre células de un mismo individuo (mutación somática). Inicialmente, se llevan a cabo tests *in vitro* (cultivos bacterianos y de células de mamíferos). Si se obtuviesen resultados positivos deberían iniciarse pruebas *in vivo* para demostrar, en su caso, la ausencia de mutagenicidad.

2.6. Carcinogenicidad: Estos estudios se realizan para las sustancias de estructura química similar a las de carcinógenos bien conocidos o las que han dado positivo en los tests de mutagenicidad. Se realizan en al menos dos especies animales que son expuestas al fármaco (3 dosis, p.o.) durante la mayor parte de su ciclo vital. La dosis superior deberá producir efectos tóxicos agudos mínimos que no reduzcan sustancialmente las expectativas de vida de los animales, excepto por la producción de tumores. La dosis inferior no producirá tumores ni afectará a la longevidad de los animales. Los carcinógenos genotóxicos -a diferencia de los que actúan, por ejemplo, modificando los niveles séricos de hormonas que favorecerán la aparición de tumores hormonodependientes- no pueden ser utilizados en los animales destinados al consumo humano.

3. Otros estudios.

3.1. Inmunotoxicidad: Hace referencia a la investigación de los efectos sobre el sistema inmune que estarían en la base de situaciones de inmunodepresión, incluyendo una mayor incidencia de neoplasias, o de las reacciones de hipersensibilidad. El riesgo de aparición de éstas últimas se investiga mediante pruebas de sensibilización, útiles también para evaluar la seguridad del manipulador.

3.2. Neurotoxicidad: Se investiga para las siguientes sustancias: compuestos organofosforados, carbamatos, piretroides, avermectinas y cualquier otra que haya mostrado efectos sobre el sistema nervioso en las pruebas farmacotoxicológicas.

3.3. Propiedades microbiológicas de los residuos: Mediante estos estudios se pretende documentar el riesgo específico (microbiológico) de los residuos de los fármacos antimicro-

El establecimiento de LMRs posibilita la definición de tiempos de espera de las especialidades farmacéuticas, y la ejecución de programas de control al objeto de comprobar que el contenido de residuos en los tejidos comestibles no supera los correspondientes LMRs

bianos. La evaluación del riesgo microbiológico se efectúa sobre dos sistemas biológicos:

3.3.1. Efectos sobre la flora intestinal humana:

Se trata de elucidar si los residuos de compuestos antimicrobianos ingeridos con los alimentos reducen la capacidad de la flora intestinal para actuar como barrera frente a la colonización por microorganismos patógenos o ejercen una presión selectiva sobre la misma favoreciendo el crecimiento de gérmenes resistentes (resistencia natural o adquirida). Este riesgo será especialmente grave si esos fármacos también se emplean en medicina humana. Para algunos fármacos, la IDA se basará en datos microbiológicos obtenidos de estudios llevados a cabo en humanos, en modelos animales o *in vitro*, sobre cultivos de bacterias representativas de la flora intestinal humana.

3.3.2. Efectos sobre microorganismos empleados en la industria alimentaria:

Se persigue determinar la concentración de antibióticos que no inhiba el crecimiento de los microorganismos empleados en la producción de yoghurt o queso. Suelen emplearse cultivos de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y/o *Lactobacillus*. El resultado de estos estudios será relevante para fijar el LMR en la leche.

3.4. Observaciones en humanos:

No son explícitamente demandadas. Sin embargo, de existir, son de gran valor en la evaluación de la seguridad.

El objetivo último de todos estos estudios es el de permitir la estimación de una IDA que, como ya ha sido mencionado, es la cantidad de una sustancia (residuo), expresada en función del peso corporal, que puede ser ingerida diariamente a lo largo de la vida sin riesgo apreciable para la salud. Su cálculo se basa en el valor de la concentración de dicha sustancia carente de efecto en las diversas pruebas realizadas (farmacológicas, toxicológicas y microbiológicas). Cuando se emplean datos farmacológicos o toxicológicos, la base del cálculo es la máxima dosis/concentración a la que no se observa efecto alguno ("no-observed-effect-level"; NOEL/C) en la especie y prueba más sensibles; si se utilizan observaciones realizadas en humanos, se escoge la máxima dosis cuyos efectos, caso de producirse, no resulten nocivos para la salud humana ("no-observed-adverse-effect-level"; NOAEL). La IDA se calcula dividiendo el NOEL/NOAEL por un factor de seguridad que responde a la necesidad tanto de extrapolar datos obtenidos en estudios *in vitro* o en modelos animales al hombre como de tener en cuenta la existencia de grupos de

población humana particularmente sensibles a los efectos de la sustancia en cuestión. Habitualmente se asume que las personas son 10 veces más sensibles que los animales de laboratorio o los test *in vitro*, y que las diferencias en sensibilidad entre seres humanos son también del mismo orden (10 veces). Por ello, cabe aplicar un factor de seguridad de 100 si los datos procedentes de los estudios realizados no indican la existencia de efectos teratogénicos o carcinogénicos, mientras que en caso contrario el factor de seguridad puede alcanzar el valor de 1000. En consecuencia, la IDA se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$IDA \text{ (mg/kg)} = \frac{\text{NOEL (mg/kg)}}{\text{Factor de seguridad}}$$

El valor así calculado se multiplicará por 60 -se considera que el peso medio de una persona adulta son 60 kg- para obtener la cantidad total que puede ser ingerida diariamente por un ser humano.

Para algunos fármacos, como los antibióticos, el cálculo de la IDA puede basarse en el resultado de los estudios microbiológicos. La Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos del Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (7), ha propuesto recientemente la siguiente fórmula para el cálculo de la IDA microbiológica a partir de datos obtenidos en tests *in vitro*:

$$IDA = \frac{\text{MIC}_{\text{calc}}/\text{NOEL} \times \text{contenido del colon (0.220 kg)}}{\text{Fracción de dosis oral disponible por los microorganismos} \times \text{peso del individuo (60 kg)}}$$

Dependiendo del tipo de prueba microbiológica que se haya utilizado (test de las cuatro placas, heces humanas diluidas, cultivos bacterianos continuos o semicontinuos, etc.), en el numerador se sitúa el valor del límite inferior del intervalo de confianza del percentil 10% de la distribución centrada en la media de la CMI₅₀ (concentración mínima inhibitoria del crecimiento del 50% de un mínimo de 100 muestras correspondientes a un mínimo de 10 tipos de bacterias características de la flora intestinal humana; MIC_{calc}), o del NOEL correspondiente. Por otra parte, el valor de la fracción de dosis oral disponible por los microorganismos puede calcularse como 1 menos la biodisponibilidad sistémica del fármaco. El valor obtenido debe

tener en cuenta la excreción biliar del fármaco y de sus metabolitos y la posible inactivación intestinal de los mismos. En la práctica, y asumiendo que los metabolitos son también microbiológicamente activos, se calcula como 1 menos la eliminación urinaria del fármaco.

Cuando la IDA microbiológica se establece a partir de los resultados de estudios *in vivo*, la fórmula propuesta es idéntica a la de la IDA derivada de estudios farmacotoxicológicos.

El tiempo de espera es el intervalo de tiempo que transcurre desde la última administración, en condiciones normales de uso, de un medicamento veterinario a la especie de destino hasta que la concentración de residuos en los tejidos destinados al consumo humano es inferior al LMR

Informe de residuos

El informe de residuos contiene la información adicional necesaria para la determinación de los LMRs a partir de los datos del informe de seguridad. Esta información incluye datos detallados sobre la eliminación de residuos desde los tejidos comestibles y del método de análisis de residuos. Comprende los siguientes estudios:

1. Estudios de residuos

1.1. Estudios farmacocinéticos: Analizan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de la sustancia de interés en animales sanos de la especie de destino. En los estudios sobre el metabolismo se persigue no sólo documentar la naturaleza química y concentración de los diferentes metabolitos en los tejidos comestibles de la especie de destino, sino también verificar su similitud con los generados en los animales de laboratorio utilizados en las pruebas toxicológicas.

1.2. Estudios de depleción de residuos: Su objetivo es determinar cuanto y durante cuanto tiempo permanecen los residuos de un medicamento en los tejidos comestibles de un animal. Suelen realizarse con el compuesto original marcado radiactivamente, lo que permite rastrear su presencia y la de todos sus metabolitos en los distintos tejidos y fluidos biológicos.

1.3. Propuesta de LMR: Véase el apartado sobre fijación del límite máximo de residuos.

2. Método analítico: El método analítico de los residuos debe estar validado.

GESTIÓN DEL RIESGO DE LOS RESIDUOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS PRESENTES EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

Fijación del límite máximo de residuos (LMR)
El LMR ya ha sido previamente definido como la concentración máxima de residuos, expresado en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de tejido fresco, que puede acep-

tarse en un alimento como resultado del uso de un medicamento en animales destinados al consumo humano. El establecimiento de LMRs posibilita la consecución de dos objetivos fundamentales de cara a garantizar la seguridad del consumidor: i) permitir la definición de tiempos de espera de las especialidades farmacéuticas para las que se solicite la autorización de comercialización, y ii) la ejecución de programas de control al objeto de comprobar que el contenido de residuos en los tejidos comestibles no supera los correspondientes LMRs.

La propuesta de LMR debe realizarse para cada tejido comestible de cada especie de destino y debe tener en cuenta la ingesta de todas las fuentes posibles de forma que no se supere el valor de la IDA. Además, la IDA debe repartirse entre productos de origen animal (45%) y de origen vegetal (55%) cuando la sustancia para la que se van a establecer los LMRs se emplee también como pesticida.

Una vez que la agencia reguladora correspondiente -europea o nacional- acepta una propuesta de LMRs, la sustancia concernida queda incluida en alguna de las listas (anexos) siguientes (8):

Anexo I: Sustancias farmacológicamente activas para las que se han fijado LMRs definitivos.

Anexo II: Sustancias farmacológicamente activas que no precisan la fijación de LMRs dado que sus residuos no suponen riesgo para la salud humana (sustancias endógenas, de rápida eliminación, mínima absorción, etc.).

Anexo III: Sustancias farmacológicamente activas para las que se han fijado LMRs provisionales (porque se requiere más información sobre la seguridad de la sustancia cuando se consume durante periodos muy prolongados de tiempo).

Anexo IV: Sustancias farmacológicamente activas para las que no se pueden fijar LMRs, ya que a cualquier concentración constituyen un peligro para la salud humana.

En la Unión Europea está prohibida desde el 1 de enero del año 2000 la utilización en animales destinados al consumo humano de cualquier sustancia que no esté incluida en los anexos I, II o III.

Determinación del tiempo de espera

Es el intervalo de tiempo que transcurre desde la última administración, en condiciones nor-

La detección de muestras positivas a sustancias prohibidas o el incumplimiento de los niveles máximos de residuos conlleva la declaración de no aptos para el consumo humano de las carnes o productos procedentes de los animales tratados

males de uso, de un medicamento veterinario a la especie de destino hasta que la concentración de residuos en los tejidos destinados al consumo humano es inferior al LMR. Se trata del parámetro fundamental para fijar el momento del sacrificio o de la obtención de productos procedentes de animales que hayan recibido tratamiento farmacológico.

El tiempo de espera es el resultado de la cinética de cada fármaco y se ve influenciado por la forma farmacéutica, vía de administración y pauta de dosificación del medicamento. Los tiempos de espera son propios de cada especie animal y pueden variar entre los distintos productos alimenticios (carne, leche, huevos y miel). Se calculan mediante estudios de depleción de residuos, que son valorados en los diferentes tejidos diana en momentos distintos -coincidentes con el sacrificio o la obtención de productos comestibles- tras la última administración del fármaco (9, 10).

Plan Nacional de Investigación de Residuos
Su objetivo es el de investigar la existencia de residuos en los alimentos de origen animal. La vigilancia se realiza no sólo sobre los residuos de productos zoonosológicos sino también sobre sustancias utilizadas en agricultura (plaguicidas) y contaminantes ambientales (metales

pesados, dioxinas, PCBs, etc.) (tabla 1) (11, 12). En función del tipo de sustancia, los objetivos específicos del plan son los de conocer el grado de utilización de sustancias prohibidas (sustancias del grupo A) o verificar la conformidad de los residuos de medicamentos veterinarios, plaguicidas y contaminantes ambientales con los niveles máximos fijados en la legislación (sustancias del grupo B). Los productos controlados incluyen todo tipo de carnes y productos alimenticios (productos de acuicultura, leche, huevos y miel) de animales destinados al consumo humano. El plan se elabora con carácter anual por una Comisión Nacional integrada por representantes de los Ministerios de Sanidad y Consumo, de Agricultura, Pesca y Alimentación, de Interior, de Justicia y de las Comunidades Autónomas, que son las encargadas de la aplicación efectiva del plan. La toma de muestras se realiza tanto en las explotaciones ganaderas (muestras de orina, pienso, agua, etc.), como en los mataderos y otros establecimientos de primera transformación, de acuerdo a niveles y frecuencias establecidos en la legislación (12, 13). No obstante, la normativa permite adaptar parcialmente el muestreo a la situación de cada región geográfica, a tenor de los resultados del plan del año anterior o siguiendo recomendaciones de la Comisión Europea. Los resultados de los planes son

Tabla 1 | **Plan Nacional de Investigación de Residuos. Sustancias que deben someterse a vigilancia y control (RD 1749/1998)**

Grupo A. Sustancias con efecto anabolizante y sustancias no autorizadas

1. **Estilbenos y derivados** (dietilestilbestrol, dinestrol, hexestrol...)
2. **Agentes antitiroideos**
3. **Lactonas del ácido resorcílico** (zeranol, etc.)
4. **B-agonistas**
5. **Sustancias incluidas en el anexo IV del Reglamento (CEE) nº 2377/90, de 26 de junio**

Grupo B. Medicamentos veterinarios y contaminantes

1. **Sustancias antibacterianas, incluidas las sulfamidas y las quinolonas**
2. **Otros medicamentos veterinarios**
 - a) Antihelmínticos
 - b) Anticoccidianos, incluidos nitroimidazoles
 - c) Carbamatos y piretroides
 - d) Tranquilizantes
 - e) Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
 - f) Otras sustancias con actividad farmacológica
3. **Otras sustancias y contaminantes medioambientales**
 - a) Compuestos organoclorados, incluidos los PCB
 - b) Compuestos organofosforados
 - c) Elementos químicos
 - d) Micotoxinas
 - e) Colorantes
 - f) Otros

comunicados anualmente por las autoridades nacionales a las de la Comisión Europea y se difunden también a través de los medios de comunicación, organizaciones profesionales, páginas "Web", etc. La detección de muestras positivas a sustancias prohibidas o el incumplimiento de los niveles máximos de residuos conlleva la declaración de no aptos para el consumo humano de las carnes o productos procedentes de los animales tratados y el inicio de una serie de actuaciones consistentes, entre otras, en la inmovilización de animales en las granjas, la intervención de las canales en los mataderos, o el análisis del conjunto de los animales de la explotación corriendo el gasto por cuenta del propietario. Tras la confirmación de un resultado positivo se incoa un expediente administrativo que puede concluir en la imposición de diversos tipos de sanciones, como la suspensión de las ayudas de la Unión Europea a la explotación o la inclusión de la misma en el Plan de Sospechosos durante 6 meses, lo que comporta un aumento de los controles.

Además, en el caso de detectarse la comisión de un delito contra la salud pública se abre la vía penal que contempla la imposición de penas de prisión e inhabilitación profesional así como la clausura de los establecimientos (14).

BIBLIOGRAFÍA

1. Arboix, M.; Martín-Jiménez, T.: Aspectos terapéuticos y de salud pública de los residuos farmacológicos. En: Botana, L.; Landoni, F.; Martín-Jiménez, T. (ed.): *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. McGraw-Hill/Interamericana de España, Madrid, 2002, pp. 681-689.
2. Reglamento (CEE) nº 2377/90, del Consejo de Europa, de 26 de junio, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal. DOCE nº L 224 de 18 de agosto de 1990, pp. 1-8.
3. CVMP. Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin. EMEA/CVMP/187/00-FINAL, 2001.
4. Honrubia, M.; Botana, L.; Sierra Pardo, M.A.: Aspectos técnicos del desarrollo de un fármaco veterinario. En: Botana, L.; Landoni, F.; Martín-Jiménez, T. (ed.): *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. McGraw-Hill/Interamericana de España, Madrid, 2002, pp. 690-710.
5. Comisión Europea. Dirección General de la Empresa. Notice to applicants and note for guidance. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. En: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*. Vol. 8. F2/AW D, 2003.
6. Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. DOCE nº L 311/1, de 28 de noviembre de 2001, pp. 1-66.
7. VICH. Guideline GL36. Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI. 2003. CVMP/VICH/467/03-CONSULTATION, 2003.
8. Consolidated version of the Annexes I to IV of Council Regulation nº 2377/90. Updated up to 22.07.2003 (<http://pharmacos.eudra.org/F2/mrli/index.htm>).
9. CVMP. Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods. EMEA/CVMP/036/95-FINAL, 1997.
10. CVMP. Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk. EMEA/CVMP/473/98-FINAL, 2000.
11. Directiva 96/23/CE del Consejo de Europa, de 29 de abril, relativa a las medidas de control aplicables a determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y sus productos. DOCE nº L 125, de 23 de mayo de 1996, pp. 10-32.
12. Real Decreto 1749/1998, de 31 de julio, por el que se establecen medidas de control aplicables a determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y sus productos. BOE nº 188, de 7 de agosto de 1998, pp. 26910-26927.
13. Decisión 97/747/CE de la Comisión Europea, de 27 de octubre de 1997, por la que se fijan los niveles y frecuencias de muestreo previstas en la Directiva 96/23/CE del Consejo, con vistas al control de determinadas sustancias y sus residuos en determinados productos animales. DOCE nº L 303 de 6 de noviembre de 1997, pp. 12-15.
14. Código Penal. Capítulo III: De los delitos contra la salud pública. BOE nº 281, de 24 de noviembre de 1995, pp. 34028-34030.

Mecanismo neuroprotector de la galantamina en las demencias tipo Alzheimer y vascular

M. Sobrado, A.G. García

La mejoría en la calidad de la asistencia sanitaria y de la prolongación de la vida ha favorecido que patologías neurodegenerativas, como la demencia tipo Alzheimer, constituyan en la actualidad el tercer problema de salud mundial, después de los accidentes cardiovasculares y el cáncer. Algunos autores se refieren a este hecho como "una epidemia o diluvio que se aproxima". Esbozamos aquí algunas ideas relacionadas con el recién descubierto efecto neuroprotector de uno de los fármacos que se utilizan actualmente en la demencia tipo Alzheimer, la galantamina. Hacemos énfasis en su mecanismo neuroprotector, que se extiende a la demencia de origen vascular.

INTRODUCCIÓN

Un antiguo colaborador brasileño, el farmacólogo doctor Wilson Da Costa (Universidad Federal Fluminense, Brasil), llama nuestra atención sobre la Etnofarmacología, una rama de la ciencia farmacológica relativamente joven. Al parecer, el término se utilizó por vez primera en 1967 en el título de un libro, "Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs". La revista científica "Ethnopharmacology" apareció en 1979. El término se refiere a la investigación y desarrollo de fármacos basados en el uso tradicional de plantas con fines terapéuticos en culturas locales y antiguas. Wilson nos envía una historia curiosa, la de galantamina, que está a punto de aparecer en la revista "Journal of Ethnopharmacology" (ver en www.sciencedirect.com, autores del artículo M. Heinrich y H.L. Teoh, Facultad de Farmacia, Universidad de Londres).

Recientemente, en la sección Cultura y Fármacos de esta revista, Eva Alés (Universidad de Sevilla) y Guillermo García

(Janssen-Cilag) publicaron un interesante artículo sobre el relato que hace Homero en su Odisea, acerca del uso de una planta, la *Galanthus nivalis*, como antídoto frente a los venenos de la bruja Circe (AFT, 1: 41-43, 2003). Este podría ser la cita más antigua del uso de una flor conocida por "moly" en el poema épico, y que bien pudiera ser la fuente original de la galantamina. El veneno de Circe era, al parecer, el anticolinérgico estramonio y, el antídoto de Ulises, un inhibidor de la acetilcolinesterasa (probablemente la galantamina). ¿Cómo se llegaron a sospechar las propiedades terapéuticas de esta planta? Fue a través de observaciones llevadas a cabo en países de Europa del Este.

A mitad del siglo XX, un farmacólogo búlgaro notó el uso común de un polvo extraído de las flores blancas ("snowdrop") de narcisos del género *Galanthus* (*G. nivalis*) para calmar el dolor neurogénico. También en Rumanía, Ucrania, la Península de los Balcanes y el Este del Mediterráneo se utilizaban con frecuencia y fines terapéuticos estas flores pero, de estos datos, no puede trazarse una historia etnobotá-

Mónica Sobrado y Antonio G. García.
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia:
Antonio G. García
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4.
28029 Madrid.
correo-e: agg@uam.es

La incubación crónica de galantamina aumenta la expresión de receptores nicotínicos $\alpha 7$, que están claramente ubicados en las placas neuríticas de enfermos de Alzheimer, y su menor densidad se correlaciona con deterioro cognitivo

nica congruente. Se habrían utilizado varias especies de estas plantas en países caucásicos para revertir el bloqueo neuromuscular (especialmente de origen miopático), durante 40 años, así como en la parálisis post-poliomielitis y en la *miastemia gravis* (1).

Efectos de la galantamina en modelos de comportamiento en animales

El perfil farmacológico preclínico de la galantamina se consolidó en los años 1980. Así, Bandman y Anriyanov (2) examinaron los efectos de la galantamina sobre vías colinérgicas que modulan la conducta a través de vías dopaminérgicas. Los cambios de conducta inducidos por apomorfina (aumento del acicalamiento y olfato) se redujeron significativamente por la inyección de galantamina. También la galantamina redujo el déficit de memoria y aprendizaje inducidos por escopolamina (3) y la inhibición de la evitación pasiva producida por la escopolamina (4).

Sweeney y col. (5) practicaron lesiones en el Núcleo Basal de Maynert para lesionar sus neuronas colinérgicas que proyectan a corteza frontoparietal. Ello conlleva una marcada reducción de la colina acetiltransferasa y déficits de la memoria espacial. Con este modelo de ratón, utilizando el laberinto de natación, Sweeney y col. (6) demostraron que la inyección intraperitoneal de galantamina mejoraba el aprendizaje de manera tiempo-dependiente, a una dosis óptima de 5 mg/Kg de peso i.p. También se observó mejoría en una prueba de evitación pasiva (7).

En otros experimentos en conejos viejos se demostró que la galantamina (3 mg/Kg i.p., 15 semanas) aumentaba la densidad de receptores nicotínicos en cerebro (8). Este incremento lo hemos corroborado en nuestro laboratorio, incubando crónicamente la galantamina con células cromafines bovinas y con células de neuroblastoma humano, particularmente con el receptor nicotínico $\alpha 7$, que ha sido asociado a fenómenos de neuroprotección (9).

Mecanismos de acción de la galantamina en el Alzheimer

La década de los 90 y los primeros años del 2000 han visto nacer algunas ideas sobre el mecanismo de acción de la galantamina, a nivel

celular y electrofisiológico, que explique sus efectos en modelos animales de aprendizaje y memoria, y en la clínica de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. La galantamina tiene al menos un mecanismo dual de acción a nivel del sistema colinérgico. Posee un pK de 8.32 y una selectividad 53 veces mayor para inhibir la AChE de eritrocitos humanos que la butirilcolinesterasa (CI₅₀ para la AChE 0.35 μ M; CI₅₀ para la BuChE, 18.6 μ M). También posee una potencia 10 veces menor para inhibir la AChE cerebral humana que la del eritrocito (10).

El segundo mecanismo ha hecho de la galantamina una molécula particularmente atractiva. Así, potencia la neurotransmisión colinérgica por modular alostéricamente los receptores nicotínicos, potenciando los efectos del agonista natural acetilcolina (11, 12). ACh y galantamina se unen a distintos sitios del receptor, produciendo una respuesta sinérgica (13, 14). Este mecanismo, a nivel presináptico, produce un aumento de la liberación de la propia ACh en la sinapsis colinérgica pero también el de otros neurotransmisores que desempeñan importantes funciones en la memoria, como el glutamato (15, 16). De hecho, en rodajas de hipocampo, la galantamina incrementa la liberación de glutamato y GABA (17).

Pero la galantamina llegó al campo terapéutico del Alzheimer por otro efecto que encajaba más con las ideas al uso, su capacidad para inhibir, aunque modestamente, la AChE cerebral. Esta inhibición es competitiva y, como otros inhibidores más potentes (tacrina, donepezilo y rivastigmina) eleva los niveles cerebrales de ACh (18, 19, 20). La selectividad de 50 veces, que posee la galantamina para inhibir más la AChE comparada con la BuChE, no la comparten la tacrina ni la fisostigmina, que inhiben por igual ambas enzimas (20, 21). Se desconoce la relevancia clínica de esta selectividad, que puede traducirse en una mejor tolerabilidad. Los estudios de Thomsen y Kewitz (21) demuestran que la inhibición por galantamina de la AChE cesa a las 24 h de su administración; por ello, tras este tiempo pueden administrarse anestésicos generales y relajantes musculares. También la falta de selectividad para la inhibición de la AChE y BuChE se ha tomado en sentido terapéutico positivo, caso de la rivastigmi-

La eficacia clínica de la galantamina en la demencia tipo Alzheimer y vascular sugiere mecanismos patogénicos y terapéuticos comunes, donde la afectación de la neurona colinérgica está desempeñando un papel crucial

na; de esta inhibición se desprende un menor depósito de la proteína beta-amiloide, con el consiguiente beneficio terapéutico esperable. Esta inhibición no selectiva podría, sin embargo, estar también relacionada con la menor tolerabilidad gastrointestinal de la rivastigmina (22).

En los dos últimos años se ha descubierto un curioso mecanismo neuroprotector para la galantamina. En un modelo de ratón transgénico de Alzheimer, con lesión de neuronas colinérgicas por generación de anticuerpos anti-NGF, Capsoni y col., (23) describieron una drástica recuperación de esas neuronas tras la inyección crónica de galantamina. Y lo que resulta más curioso, el depósito de beta-amiloide cerebral, aunque vascular, también disminuyó.

El mecanismo neuroprotector parece deberse a un efecto antiapoptótico drástico que hemos descubierto en nuestro laboratorio (9): la galantamina produce una señal citosólica de calcio, que se traduce en una señal confocal de calcio nuclear (datos de Jorge Fuentealba, José Javier Bravo y Antonio García, aún sin publicar), e induce la expresión de proteínas anti-apoptóticas del tipo Bcl-2. También la incubación crónica de galantamina aumenta la expresión de receptores nicotínicos $\alpha 7$, que están claramente ubicados en las placas neuríticas de enfermos de Alzheimer, y su menor densidad se correlaciona con deterioro cognitivo (24). Todo este perfil tilda a la galantamina como fármaco neuroprotector, que podría explicar sus efectos beneficiosos a largo plazo (3-4 años) en pacientes de Alzheimer leve-moderado, cuyos síntomas de cognición, conducta y autonomía se mantienen mejor que en los pacientes placebo (25).

Es curioso que este efecto neuroprotector esté, precisamente, asociado a receptores presinápticos nicotínicos $\alpha 7$, que también modulan la liberación de ACh, glutamato y GABA (17) un efecto seguramente relacionado con la mejoría de la conducta que se observa en pacientes de Alzheimer tratados con galantamina. Una curiosa herramienta terapéutica, que actúa en dos niveles distintos pero a través, quizá, del mismo subtipo de receptor nicotínico mejorando la liberación de neurotransmisores y paliando la apoptosis y la muerte neuronal típicos de

la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas tipo Parkinson, o esclerosis múltiple. De hecho, los efectos antiapoptóticos de la galantamina podrían revertirlos con un bloqueante selectivo de los receptores nicotínicos $\alpha 7$, la alfa-bungarotoxina (9).

Aunque con menos detalles mecanicísticos, resultan curiosos unos estudios recientes en los que se muestra el efecto neuroprotector, en cultivos de neuronas, ejercido por el donepezilo, otro inhibidor de la AChE más potente que la galantamina (26). Surge así la pregunta de si la mera inhibición de la AChE es neuroprotectora; la respuesta es no, porque la fisostigmina y la tacrina no son neuroprotectoras pero sí inhiben la AChE (Arias y col. en preparación). Lo sorprendente es que el efecto neuroprotector observado para la rivastigmina y el donepezilo se antagonizan por inhibidores de receptores nicotínicos. ¿Entonces también son ligandos para estos receptores, como la galantamina? De los estudios de los grupos de Edson Albuquerque y Alfred Maelicke se desprende que no (27), que sólo la galantamina lo es. Es más, la fisostigmina, que sí se demostró por estos autores poseer un efecto alostérico nicotínico no es, sin embargo, neuroprotector (Arias y col., en preparación). Por todo ello, el tema permanece abierto y, quizá, algo confuso. ¿Hay algo más?

Podría ser. Quizá lo explique un efecto bloqueante de canales de potasio calcio-dependientes, ejercido por galantamina, que recientemente hemos descubierto en nuestro laboratorio (28). Hay datos, pocos, que confieren efectos neuroprotectores a bloqueantes de estos canales, tipo apamina. Tiene sentido que sea así ya que estos canales controlan la frecuencia de disparo de los potenciales de acción y su inhibición la disminuiría, evitando así la sobrecarga neuronal de iones sodio y calcio que, en última instancia, desencadenan la sobrecarga mitocondrial de calcio, la excesiva formación de radicales libres y el inicio de la cascada apoptótica que conduce a la muerte neuronal.

La galantamina y la demencia vascular

Ya puestos, el tema calcio y mitocondria da paso sin solución de continuidad al tema de isquemia cerebral. Ante un insulto isquémico se produce un exceso de liberación de glutama-

El efecto neuroprotector de la galantamina podría explicar sus acciones beneficiosas a largo plazo (3-4 años) sobre la cognición en pacientes de Alzheimer

to y la activación masiva de receptores del sub-tipo NMDA, altamente permeables al calcio. La sobrecarga neuronal de calcio lleva a la sobrecarga mitocondrial de este catión y a los fenómenos expuestos con anterioridad. En el ictus hay una muerte neuronal rápida, necrótica, en el núcleo del infarto, y otra apoptótica, más tardía, característica del área de penumbra isquémica. Además, este tipo de "neurodegeneración" que se observa particularmente en la demencia vascular de pequeños vasos, remeda la demencia tipo Alzheimer. Por otra parte, existe un cuadro mixto de demencia mixta, vascular-Alzheimer, bastante frecuente. La eficacia clínica de la galantamina, y de la memantina (un antagonista no competitivo NMDA) en ambos tipos de demencia sugiere mecanismos patogénicos y terapéuticos comunes y, que en ambos, la afectación de la neurona colinérgica está desempeñando un papel crucial.

Con estas ideas *in mente* nos planteamos si la galantamina podría extender su efecto neuroprotector al ictus y a la demencia vascular. Para ello, recurrimos a un modelo de rodajas de hipocampo de rata sometidas a anoxia y deprivación de glucosa; tras este insulto "isquémico", que remeda la oclusión de un vaso cerebral in vivo, sometimos a las rodajas a un periodo de re-oxigenación, equivalente a la recanalización y reperusión de la zona infartada *in vivo* (29). En esta situación se produce una muerte neuronal selectiva en la capa de células piramidales de CA1 y CA2-3 del hipocampo y de células granulares del giro dentado, que pudimos cuantificar mediante la liberación del enzima citosólico láctico deshidrogenasa (LDH) al medio de incubación (30). Con sorpresa observamos que la presencia de galantamina, a concentraciones 5-10 veces más altas que las utilizadas en cultivos, protegía frente a la anoxia. Es decir, poseía efecto neuroprotector también en un modelo "isquémico". Y más curioso aún resultó constatar que la neuroprotección de galantamina es algo mayor que la de memantina, un bloqueante NMDA que típicamente protege a las neuronas frente a estímulos isquémicos (31).

Conclusiones

La galantamina tuvo sus aplicaciones terapéuticas hace 50 años por sus propiedades inhibi-

doras de la AChE. Posteriormente, se descubrieron sus propiedades moduladoras alostéricas del receptor nicotínico y sus efectos beneficiosos sobre la cognición, lo que le abrió las puertas al campo terapéutico del Alzheimer. Más recientemente, descubrimos sus propiedades neuroprotectoras antiapoptóticas que podrían explicar sus efectos beneficiosos a largo plazo (3-4 años) en pacientes de Alzheimer. Finalmente, el descubrimiento de que la neuroprotección se ejerce también en modelos de anoxia, sugiere que la galantamina podría ser útil también en el tratamiento del ictus. Creemos que estos resultados de laboratorio deben alentar la realización de ensayos clínicos en pacientes de ictus; la galantamina ya ha demostrado eficacia en pacientes con demencia vascular. Pero lo que nos parece más interesante de la galantamina es su efecto neuroprotector, que puede conducir a nuevas ideas para la investigación y desarrollo de fármacos que retrasen el curso de la enfermedad de Alzheimer.

RESUMEN

La galantamina, un compuesto natural extraído de la planta *Galanthus nivalis*, se utilizó durante muchos años para revertir los efectos de los relajantes musculares. En la actualidad, el interés que despierta se debe a la notoria mejoría en el déficit de memoria y aprendizaje observados en diferentes modelos animales de comportamiento. Este hecho, junto con su mecanismo de acción dual (la inhibición moderada de la acetilcolinesterasa y la modulación del receptor nicotínico), la hacen especialmente atractiva para el tratamiento de demencias que cursan con un déficit colinérgico, tipo Alzheimer. Son muchos, desde entonces, los mecanismos que se están descubriendo por los que la galantamina ejerce su efecto neuroprotector: reducción del depósito beta-amiloide, generación de una señal citosólica y nuclear de calcio, inducción de proteínas anti-apoptóticas e incremento en la expresión de receptores nicotínicos $\alpha 7$. Pero la galantamina no sólo ha mostrado su efecto neuroprotector en la demencia tipo Alzheimer; también despierta interés su efecto neuroprotector en modelos de muerte neuronal por anoxia, que podrían extender sus indicaciones al ictus.

BIBLIOGRAFÍA

- Plaitakis, A., Duvoisin, R.C.: Homer's moly identified as *Galanthus nivalis* L.: physiological antidote to stramonium poisoning. *Clinical Neuropharmacology*, 1983; 6: 1-5.
- Bandman, A.L., Anriyanov, A.I.: Effect of benactyzine and galanthamine on behavioral effects of apomorphine in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1982; 92: 1522-1525.
- Fishkin, R.J., Ince, E.S., Carlezon, W.A., Dunn, R.W.: D-cycloserine attenuates scopolamine-induced learning and memory deficits in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 1993; 59: 150-157.
- Chopin, P., Briley, M.: Effects of four non-cholinergic cognitive enhancers in comparison with tacrine and galanthamine on scopolamine-induced amnesia in rats. *Psychopharmacology*, 1992; 106: 26-30.
- Sweeney, J.E., Hohmann, C.F., Moran, T.H., Coyle, J.T.: A long-acting cholinesterase inhibitor reverses spatial memory deficits in mice. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 1988; 31:141-147.
- Sweeney, J.E., Puttfarcken, P.S., Coyle, J.T.: Galanthamine, an acetylcholinesterase inhibitor: a time course of the effects on performance and neurochemical parameters in mice. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 1989; 34: 129-137.
- Sweeney, J.E., Bachman, E.S., Coyle, J.T.: Effects of different doses of galanthamine, a long-acting acetylcholinesterase inhibitor, on memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 1990; 102: 191-200.
- Woodruff-Pak, D.S., Vogel, R.W., Wenk, G.L.: Galantamine: effect on nicotinic receptor binding, acetylcholinesterase inhibition, and learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2001; 98: 2089-2094.
- Arias, E., Alés, E., Gabilán, N.H., Cano-Abad, M.F., Villarroja, M., García, A.G., López, M.G.: Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 2004; 46:103-114.
- Harvey, A.L.: The pharmacology of galanthamine and its analogues. *Pharmacology and Therapeutics*, 1995; 68: 113-128.
- Pereira, E.F., Reinhardt-Maelicke, S., Schratzenholz, A., Maelicke, A., Albuquerque, E.X.: Identification and functional characterization of a new agonist site on nicotinic acetylcholine receptors of cultured hippocampal neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1993; 265: 1474-1491.
- Albuquerque, E.X., Alkondon, M., Pereira, E.F., Castro, N.G., Schratzenholz, A., Barbosa, C.T., Bonfante-Cabarcas R., Aracava, Y., Eisenberg, H.M., Maelicke, A.: Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: pharmacological characterization and modulation of synaptic function. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 1997; 280: 1117-1136.
- Schrattenholz, A., Pereira, E.F., Roth, U., Weber, K.H., Albuquerque, E.X., Maelicke, A.: Agonist responses of neuronal nicotinic acetylcholine receptors are potentiated by a novel class of allosterically acting ligands. *Molecular Pharmacology*, 1996; 49: 1-6.
- Storch, A., Schratzenholz, A., Cooper, J.C., Abdel-Ghani, E.M., Gutbrod, O., Weber, K.H., Reinhardt, S., Lobron, C., Hermsen, B., Soskic, V., Pereira, E.F.R., Albuquerque, E.X., Methfessel, C., Maelicke, A.: Physostigmine, galanthamine and codeine act as 'noncompetitive nicotinic receptor agonists' on clonal rat pheochromocytoma cells. *European Journal of Pharmacology*, 1995; 290: 207-219.
- Lawrence, A.D., Sahakian, B.J.: The cognitive psychopharmacology of Alzheimer's disease: focus on cholinergic systems. *Neurochemical Research*, 1998; 23: 787-794.
- Levin, E.D., Simon, B.B.: Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998; 138: 217-230.
- Santos, M.D., Alkondon, M., Pereira, E.F., Aracava, Y., Eisenberg, H.M., Maelicke, A., Albuquerque, E.X.: The nicotinic allosteric potentiating ligand galantamine facilitates synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Molecular Pharmacology*, 2002; 61: 1222-1234.
- Bores, G.M., Huger, F.P., Petko, W., Mutlib, A.E., Camacho, F., Rush, D.K., Selk, D.E., Wolf, V., Kosley, R.W., Davis, L., Vargas, H.M.: Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996; 277: 728-738.
- Thomsen, T., Zendej, B., Fischer, J.P., Kewitz, H.: In vitro effects of various cholinesterase inhibitors on acetyl- and butyrylcholinesterase of healthy volunteers. *Biochemical Pharmacology*, 1991a; 41: 139-141.
- Thomsen, T., Kaden, B., Fischer, J.P., Bickel, U., Barz, H., Gusztony, G., Cervos-Navarro, J., Kewitz, H.: Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galanthamine, physostigmine and tacrine. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 1991b; 29: 487-492.
- Thomsen, T., Kewitz, H.: Selective inhibition of human acetylcholinesterase by galanthamine in vitro and in vivo. *Life Science*, 1990; 46: 1553-1558.
- Inglis, F.: The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *International Journal of Clinical Practice*, 2002; 127: 45-63.
- Capsoni, S., Giannotta, S., Cattaneo, A.: Nerve growth factor and galantamine ameliorate early signs of neurodegeneration in anti-nerve growth factor mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2002; 99: 12432-12437.
- Wevers, A., Monteggia, L., Nowacki, S., Bloch, W., Schutz, U., Lindstrom, J., Pereira, E.F., Eisenberg, H., Giacobini, E., de Vos, R.A., Steur, E.N., Maelicke, A., Albuquerque, E.X., Schroder, H.: Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunits in the cerebral cortex in Alzheimer's disease: histotopographical correlation with amyloid plaques and hyperphosphorylated-tau protein. *European Journal of Neuroscience*, 1999; 11: 2551-2565.
- Raskind, M.A., Peskind, E.R., Truyen, L., Kershaw, P., Damaraju, C.V.: The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Archives of Neurology*, 2004; 61: 252-256.
- Takada, Y., Yonezawa, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Sugimoto, H., Akaike, A.: Nicotinic acetylcholine receptor mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003; 306: 772-777.
- Samochocki, M., Zerlin, M., Jostock, R., Groot Kormelink, P.J., Luyten, W.H., Albuquerque, E.X., Maelicke, A.: Galantamine is an allosterically potentiating ligand of the human alpha4/beta2 nAChR. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2000; 176: 68-73.
- Alés, E., Arias, E., López, M.G.: Apamin-like effects of galantamine in chromaffin cells. 12th International Symposium on Chromaffin Cell Biology, La Palma, Canary Islands. Spain. 21-25 September, 2003.
- Taylor, C.P., Burke, S.P., Weber, M.L.: Hippocampal slices: glutamate overflow and cellular damage from ischemia are reduced by sodium-channel blockade. *Journal of Neuroscience Methods*, 1995; 59: 121-128.
- Sobrado, M., Roda, J.M., Manuela, G.L., Egea, J., Garcia, A.G.: Galantamine and memantine produce different degrees of neuroprotection in rat hippocampal slices subjected to oxygen-glucose deprivation. *Neurosci Lett.*, 2004; 22: 365 (2): 132-6.
- Parsons, C.G., Danyasz, W., Quack, G.: Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate. (NMDA) receptor antagonist-a review of preclinical data. *Neuropharmacology*, 1999; 38: 735-767.

Vasculitis leucocitoclástica

Gabriel Ariza Zafra, Encarnación Blanco Reina.

Mujer de 85 años con antecedentes médicos de HTA (con retinopatía hipertensiva), arritmia cardiaca por fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, artritis reumatoide de larga evolución, síndrome de inmovilidad y déficit de ácido fólico (resuelto en la actualidad).

El caso clínico que se presenta plantea la necesidad de establecer, en todos los ámbitos sanitarios, criterios de causalidad que nos permitan diferenciar posibles efectos adversos relacionados con los fármacos de distintas situaciones clínicas que requieran una actuación específica

**Gabriel Ariza Zafra,
Encarnación Blanco
Reina*.**

Médico Interno Residente
(4º año) de Geriátria.
Servicio de Geriátria.
Hospital Insular de
Lanzarote.

*Farmacóloga Clínica.
Profesora Asociada, Dpto. de
Farmacología. Facultad de
Medicina. Universidad de
Málaga.

**Correspondencia:
José Antonio González
Correa**

Depto. de Farmacología,
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga.
Correo-e.: correa@uma.es

No presenta alergias conocidas a fármacos. En el momento de su ingreso en la Unidad Geriátrica de Agudos se encontraba en tratamiento con furosemida, captopril 50, AAS 100 y digoxina 0.25 (tratamiento habitual). Además, recibía pentoxifilina y cefixima 400 mg, introducidos en los días previos al ingreso.

Se trata de una paciente dependiente para todas las actividades básicas de la vida diaria excepto alimentación. Incontinencia urinaria. Índice de Barthel 25.

No presenta deterioro cognitivo conocido, ni alteraciones filiadas en la esfera emocional.

Buen apoyo, tanto familiar como de Atención Primaria (es viuda y vive con una hija que hace labores de cuidadora).

ENFERMEDAD ACTUAL

Acude a Urgencias por un cuadro de infección respiratoria, objetivándose la existencia de una neumonía basal izquierda e iniciando tratamiento antibiótico con cefixima 400 mg. No se plantea ingreso hospitalario por lo que es remitida a su médico de familia para seguimiento ambulatorio. Una semana después acude de nuevo al servicio de urgencias por la evolución tórpida del cuadro (aumento de fiebre, disnea y expectoración verdosa), y por la aparición de unas lesiones "purpúricas" generalizadas, aunque de predominio en miembros y zonas declives, motivo por el cual es ingresada en la Unidad Geriátrica de Agudos.

EXPLORACIÓN FÍSICA (A SU INGRESO EN EL HOSPITAL)

Presión arterial 190/70; frecuencia cardiaca 100 lpm.; SatO₂ con O₂ 2 lpm: 94%; frecuencia respiratoria 14rpm. Afebril (35.8°C)

Consciente. Orientada en espacio, persona y en tiempo. Nerviosa. Buena hidratación y perfusión.

Cabeza y cuello: No presenta ingurgitación venosa yugular a 45° ni rigidez de nuca. Pulsos carotídeos simétricos, arrítmicos, sin soplos audibles. No se palpan adenopatías. ni bocio. Cataratas bilaterales. Porta lentes correctoras.

Tórax: Auscultación cardiaca: Tonos arrítmicos sin soplos. Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular conservado. Hipoventilación basal izquierda. Crepitantes generalizados. Erupción cutánea purpúrica no pruriginosa generalizada en toda la espalda, principalmente a nivel lumbar.

Abdomen globuloso, blando, depresible, no doloroso a la palpación. No presenta masas ni se objetiva visceromegalia. Peristaltismo conservado. No presenta signos de irritación peritoneal. No existe evidencia de edema sacro.

Extremidades: Pulsos periféricos conservados. Signos de insuficiencia circulatoria periférica tanto arterial como venosa sin edemas. Deformidad en falanges con desviación cubital. Púrpura generalizada con predominio en tercio inferior de ambos miembros inferiores y flexura de codos.

**La paciente
ingresa en el
Servicio de
Geriatría con
diagnóstico de
neumonía basal
izquierda y
lesiones cutáneas
purpúricas**

Sistema nervioso: No presenta focalidad neurológica en lo explorable (no bipedestación).

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
(SERVICIO DE GERIATRÍA)**

Analítica: Hemograma normal. Coagulación normal salvo fibrinógeno 1072 mg/dL (normal de 200-400 mg/dL) y dímero-D 4 mg/L (normal hasta 2 mg/L), que aparecían elevados. Bioquímica completa normal salvo fosfatasa alcalina 177 U/L (normal entre 25-95) y Na 130 meq/l. (135-145). Sedimento de orina normal. Digoxinemia 0.6 ng/ml (normal 0.8-2 ng/ml).

GAB (Fio2 21%): pH 7,43; pCO₂ 46,3; PO₂ 88; SatO₂ 96,9%; HCO₃ 31.

Pruebas especiales: Ac antinucleares negativos (título inferior a 1:160); ANTI RNP < 0.10 (negativo hasta 0.9); ANTI Sm < 0.10 (negativo hasta 0.9); ANTI DNAn < 2 UI/ml (negativo hasta 20); ANCA negativos (título inferior a 1:40). FR 195,3 U/ml (normal hasta 20); PCR 1 U/ml (normal). VSG 69/104 mm (normales hasta 30 y 50 en las 1ª y 2ª horas, respectivamente).

Serología hepatitis B y C: negativas.

ECG: Fibrilación auricular con respuesta ventricular media de 100 lpm. BRIHH. BRD. No alteraciones isquémicas ni de la repolarización.

Rx tórax: Consolidación parenquimatosa pulmonar retrocardiaca izda con broncograma aéreo, que se asocia a signos indicativos de pérdida de volumen.

Examen y cultivo esputo: No se observan gérmenes patógenos.

Hemocultivos: negativos.

EVOLUCIÓN

La paciente ingresa en el Servicio de Geriatría con diagnóstico de neumonía basal izquierda y lesiones cutáneas purpúricas. Bajo la sospecha de que las lesiones purpúricas estén relacionadas con la administración de fármacos, se suspenden los introducidos más recientemente (pentoxifilina y cefixima desde hacía 20 y 7 días respectivamente), ya que el resto era un tratamiento crónico bien tolerado. En relación con la neumonía, se instauró tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-clavulánico en función de los gérmenes más frecuentes en la neumonía típica adquirida en la comunidad en población anciana (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, Gram negativos, *S. aureus*). Simultáneamente se realizó interconsulta a Dermatología así como biopsia cutánea, que fue informada como: "hallazgos compatibles con vasculitis de pequeño vaso con fenómenos de leucoci-

toclasia".

Aunque se evidenció una progresiva mejoría de la lesiones, tres días después del ingreso, ante el permanente estado de ansiedad de la paciente debido a la gran extensión de la púrpura, optamos por iniciar tratamiento corticoideo de cara a una resolución más rápida del cuadro cutáneo, con buena respuesta al tratamiento instaurado, terminando de desaparecer las lesiones en el curso de unos días.

DISCUSIÓN

El término vasculitis leucocitoclástica se ha utilizado para designar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos caracterizados por un síndrome vasculítico relacionado con una reacción de hipersensibilidad tras la exposición a un antígeno exógeno o endógeno. Es un proceso inflamatorio que afecta a vasos de pequeño tamaño, mediado por el depósito de inmunocomplejos, y que pertenece al grupo de vasculitis con afectación predominantemente de la piel. Una de las etiologías más frecuentes (10-50% según las series) suele ser la administración de fármacos, habiéndose descrito amplias listas de agentes terapéuticos en relación con las mismas, y entre los que podemos destacar dos grupos mayoritariamente implicados: antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. Por otro lado, los agentes infecciosos, diversas afecciones autoinmunes y procesos paraneoplásicos son otras causas a descartar. Sin embargo, en la práctica clínica ocurre que en gran parte de las ocasiones no se filia su origen.

La principal importancia de realizar un adecuado diagnóstico diferencial radica en el hecho de que si bien puede existir afectación de cualquier órgano, la afectación extracutánea es mucho menos intensa que en las vasculitis sistémicas, más severas. De ahí el interés por realizar un diagnóstico etiológico y pruebas de función de los principales órganos que podrían afectarse en una vasculitis sistémica, para poder así descartarla.

Existen una serie de criterios que, en el caso de cumplir tres o más de ellos, se tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84% de que el diagnóstico sea una vasculitis por hipersensibilidad: edad mayor de 16 años, ingesta de un fármaco con relación temporal, púrpura palpable y biopsia cutánea con neutrófilos.

La confirmación de la sospecha clínica de vasculitis leucocitoclástica es histopatológica mediante la realización de biopsia cutánea. Lo característico de este cuadro es la afectación preferente de la piel, aunque es posible un grado de afectación variable en otros

La vasculitis leucocitoclástica comprende un grupo heterogéneo de cuadros clínicos caracterizados por un síndrome vasculítico relacionado con una reacción de hipersensibilidad tras la exposición a un antígeno exógeno o endógeno

órganos, acompañándose la púrpura en algunas ocasiones de dolor abdominal, artralgias e implicación renal. Pero dado el curso generalmente benigno, en ausencia de enfermedad sistémica el tratamiento consiste en la eliminación del estímulo antigénico que actúa como desencadenante (en caso de sospecharse) y sintomático, lográndose en la mayoría de los casos la completa desaparición de la sintomatología. No obstante, en algunas ocasiones es necesario tratamiento con glucocorticoides. Y un 10% puede presentar recurrencia a intervalos de meses o años.

En este caso, el hecho de que la enfermedad cutánea fuese grave y la ansiedad que esto provocaba en la paciente, se optó por iniciar tratamiento con prednisona 1mg/kg/día. Dada la buena respuesta a las medidas adoptadas y la reticencia de la enferma a ser objeto de pruebas complementarias, no se realizaron otras determinaciones de más complejo acceso en nuestro medio (incluidas las técnicas serológicas).

Quedan ciertas dudas acerca del agente etiológico (fármaco vs germen responsable del cuadro neumónico) dado que cabe la posibilidad de que la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado fuese la causa de la resolución del cuadro jugando la retirada de fármacos y los corticoides un papel coadyuvante. En contra de esta hipótesis iría el hecho de que si bien cefixime es menos eficaz ante neumococo y estafilococo, a priori, este fármaco podría cubrir el espectro de los gérmenes potencialmente implicados en la neumonía de esta paciente, perdiendo por tanto fuerza la posibilidad de que la introducción de amoxicilina-clavulánico fuese la responsable de la resolución de la neumonía y, de forma secundaria, del cuadro vasculítico. Además, no se debe obviar que existe una clara relación temporal entre la introducción de cefixime y la aparición de las lesiones purpúricas, que mejoraron de manera evidente tras la suspensión del antibiótico. Más remota nos parece la posibilidad de que las lesiones cutáneas se debieran a un efecto a medio plazo de la pentoxifilina, en primer lugar porque la secuencia temporal en la aparición del cuadro no es tan razonable y, en segundo lugar, porque revisando la bibliografía no se ha encontrado comunicado ningún caso de vasculitis leucocitoclástica asociado a pentoxifilina. Es cierto que tampoco hay descritos casos específicamente con cefixime, ni aparece esta posibilidad en su ficha técnica, pero sí los hay publicados con cefalosporinas en particular y otros betalactámicos en general. Por estas razones parece más lógico inclinarse a

favor de cefixime como probable agente causal.

Hay que añadir que, aplicando los criterios de Karch y Lasagna la relación causal entre la ingesta de este antibiótico y la aparición de la púrpura es "posible-probable", mientras que la categoría de imputabilidad es "posible" si utilizamos el método de Naranjo para determinar la probabilidad de reacción adversa a un fármaco (3-4 de 10 posibles puntos). No obstante, hay que tener en cuenta que la aplicación de estos algoritmos no ha podido ser completa al no haberse valorado puntos como la reaparición o no del cuadro tras una reexposición al fármaco.

Finalmente, otra cuestión a considerar es el papel de amoxicilina-clavulánico como antibiótico seleccionado tras la suspensión de cefixime. Desde el punto de vista de su pertinencia terapéutica en la neumonía, no hay dudas de que es uno de los tratamientos empíricos de elección considerando la posible etiología del cuadro infeccioso que, de hecho, evolucionó hacia la curación. Sin embargo, sí es más discutible lo adecuado de su elección si tenemos en cuenta la posibilidad de hipersensibilidad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas. Y en este sentido, se deben razonar dos cuestiones. Por un lado, que cuando se habla de alergia a penicilinas y de posible hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas, en la mayoría de los casos estamos ante reacciones de tipo anafiláctico (hipersensibilidad inmediata, tipo I); sin embargo, la vasculitis es consecuencia de un mecanismo diferente mediado por inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III). Por otro lado, no hay referencias, ni en publicaciones ni en la ficha técnica, sobre casos de vasculitis leucocitoclásticas asociadas con amoxicilina-clavulánico, motivo por el que quizás se pudo decidir iniciar este tratamiento. De cualquier modo, la vasculitis mejoró al suspender cefixime y la inclusión de amoxicilina-clavulánico no aportó ninguna nueva manifestación de tipo alérgico a lo largo de todo el seguimiento de la paciente.

A modo de conclusión, lo que se pretende con la exposición de este caso es insistir en que ante la existencia de sospecha de un síndrome vasculítico, la vasculitis leucocitoclástica secundaria a fármacos es una entidad a tener siempre presente por tratarse del antecedente etiológico más frecuente de las mismas. Por otro lado, no debe olvidarse que hay un claro aumento de reacciones cutáneas por fármacos, propiciadas por el creciente arsenal terapéutico y por el envejecimiento de la población, que se hace más sensible a estos problemas.

Estudio VALUE: eficacia similar de valsartán y amlodipino en el tratamiento de la hipertensión en pacientes de alto riesgo

Francisco Abad

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, y col. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.

El estudio "VALUE" se hizo nada menos que en 15.245 pacientes hipertensos con una media de edad de 67 años y alto riesgo cardiovascular

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y su control es fundamental para reducir la morbimortalidad. Actualmente disponemos de múltiples grupos farmacológicos antihipertensivos: diuréticos, beta-bloqueantes, calcio-antagonistas, alfa-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA). Esta amplia oferta terapéutica plantea la dificultad de qué fármaco elegir como primera opción para un paciente concreto. Hace unos años se consideraba que los diuréticos y los beta-bloqueantes eran de primera elección porque solamente ellos habían demostrado una reducción de la morbimortalidad en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, posteriormente aparecieron estudios perfectamente diseñados con un gran número de pacientes en los que los calcio-antagonistas y los IECAs demostraron ser tan eficaces o más que los antihipertensivos clásicos. El grupo de los ARAs ha sido el último en incorporarse al arsenal terapéutico por lo que los estudios que evalúan su efecto sobre la morbimortalidad están apareciendo recientemente. En el año 2002 se publicó el estudio LIFE que comparaba el primer fármaco de este grupo, el losartán, con un beta-bloqueante, el atenolol, en 9193 pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo. Después de un seguimiento medio de 4,8 años, el losartán fue más eficaz que el atenolol para reducir la morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular. En el año 2003 se publicó el estudio SCOPE en el que se incluyeron 4964 pacientes hipertensos ancianos en el que otro ARA, el candesartán, no alcanzó a demostrar su superioridad con respe-

to a otros fármacos antihipertensivos. Ahora se publica el estudio VALUE en el que se compara otro ARA, el valsartán, con un calcio-antagonista de larga vida media, el amlodipino.

El estudio VALUE es el ensayo clínico más grande que evalúa un ARA y uno de los más grandes realizados en pacientes hipertensos: Se incluyeron 15.245 pacientes mayores de 50 años con hipertensión y alto riesgo cardiovascular. La edad media era de 67 años y el 58% de los pacientes eran hombres. Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento inicial con valsartán 80 mg/día o amlodipino 5 mg/día en un diseño doble-ciego, con el objetivo de conseguir el mismo control de la presión arterial. Si no se alcanzaba un control adecuado (<140/90 mmHg) se aumentaba la dosis de valsartán o amlodipino al doble, si no era suficiente se añadía un diurético (hidroclorotiacida) y si era necesario otros fármacos antihipertensivos.

El seguimiento medio de los pacientes fue de 4,2 años. La reducción de la presión arterial fue mayor en el grupo de amlodipino que en el grupo de valsartán, especialmente en los primeros meses, a pesar de que hubo más pacientes en los que se duplicó la dosis de valsartán. La presión arterial (sistólica/diastólica) fue más baja con amlodipino en 4,0/2,1 mmHg en el primer mes y en 2,1/1,6 mmHg a los 6 meses, y las diferencias fueron menores en adelante (alrededor de 1,5/1,3 mmHg). Se alcanzó el objetivo de reducción de hipertensión arterial (<140/90 mmHg) en 56% de los pacientes tratados con valsartán y en 62% con amlodipino, lo que nos indica que a pesar de todo todavía muchos pacientes no conseguían un control adecuado.

La variable principal fue la morbimortalidad

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

cardíaca y se alcanzó en 810 pacientes del grupo de losartán y en 789 pacientes del grupo de amlodipino (diferencias no significativas). No se encontraron diferencias en la mortalidad total. La incidencia de infarto agudo de miocardio y de ictus fueron menores en el grupo de amlodipino (ver tabla 1). Cuando los datos se analizaban en diferentes periodos de tiempo, el beneficio de amlodipino era mayor en los primeros 6 meses, cuando eran mayores las diferencias en el control de la presión arterial entre los dos grupos. En un análisis posterior se analizaron los pacientes que conseguían un efecto hipotensor similar con los dos fármacos y las diferencias en las variables de eficacia desaparecían. Por lo tanto, el mayor beneficio de amlodipino parecía deberse exclusivamente al mayor efecto hipotensor conseguido en los primeros meses, por lo que parece de vital importancia conseguir cifras de presión arterial inferiores a 140/90 lo antes posible.

En el grupo de valsartán había menos ingresos o muertes por insuficiencia cardíaca pero no alcanzaba la significación estadística. El valsartán disminuía el número de pacientes que desarrollaban diabetes. Resultados similares se encontraron en los estudios LIFE y SCOPE y en el estudio HOPE con ramipril, un IECA, por lo que parece que el bloqueo del sistema renina-angiotensina puede tener efecto protector del desarrollo de diabetes.

Los dos tratamientos fueron bien tolerados. El perfil de efectos adversos fue diferente para los dos fármacos,

como era de esperar porque actúan por mecanismos diferentes. En el grupo de amlodipino fueron más frecuentes el edema periférico, la hipokaliemia y la angina de pecho grave. Con valsartán fueron más frecuentes los mareos, la cefalea, la diarrea, la angina de pecho y el síncope grave (ver tabla 1). El número de pacientes que abandonó el tratamiento por efectos adversos es un indicador de la incidencia de efectos adversos graves y fue similar con los dos fármacos: 11,9% con valsartán y 12,9% con amlodipino.

En conclusión, estos dos grupos de fármacos hipotensores parecen igual de eficaces para reducir la morbimortalidad cardiovascular. Este estudio pretendía demostrar que los ARAs eran más eficaces que amlodipino y consiguió demostrar que los calcio-antagonistas siguen teniendo su lugar en la terapéutica a pesar de las múltiples críticas que aparecieron hace unos años. Con estos resultados se disipan las dudas sobre la seguridad de los calcio-antagonistas, particularmente con respecto a la incidencia de infarto agudo de miocardio. Parece que es más importante el grado de reducción de la presión arterial y el control precoz de la misma que el mecanismo de acción de los fármacos utilizados. Ahora que ya sabemos que todos los grupos de fármacos pueden reducir el riesgo cardiovascular a nivel poblacional, debemos seguir buscando marcadores que nos indique cual va a ser el fármaco más eficaz en un paciente concreto.

Tabla 1 Incidencia de las variables analizadas al final del seguimiento				
Variables de eficacia	Valsartán (n = 7649)	Amlodipino (n = 7596)	Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)	p
Morbilidad o mortalidad cardíaca	10,6%	10,4%	1,04 (0,94 - 1,15)	0,49
Infarto de miocardio mortal o no mortal	4,8%	4,1%	1,19 (1,02 - 1,38)	0,02
Ingreso o muerte por insuficiencia cardíaca	4,6%	5,3%	0,89 (0,77 - 1,03)	0,12
Ictus mortal o no mortal	4,2%	3,7%	1,15 (0,98 - 1,35)	0,08
Mortalidad total	11,0%	10,8%	1,04 (0,94 - 1,14)	0,45
Diabetes de nuevo comienzo	13,1%	16,4%	0,77 (0,69 - 0,86)	<0,0001
Efectos adversos				
Edema periférico	14,9%	32,9%		<0,0001
Mareos	16,5%	14,3%		<0,0001
Cefalea	15,2%	12,9%		<0,0001
Diarrea	8,8%	6,8%		<0,0001
Angina de pecho	9,3%	6,4%		<0,0001
Angina de pecho grave	4,4%	6,4%		<0,0001
Hipokaliemia	3,5%	6,2%		<0,0001
Fibrilación auricular grave	2,4%	2,0%		0,1197
Síncope grave	1,7%	1,0%		<0,0001

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

TRATAMIENTO CON ÁCIDO CARGLÚMICO DE LA DEFICIENCIA DE N-ACETIL-GLUTAMATO SINTASA

El ciclo de la urea (ciclo de Krebs-Henseleit) se efectúa en el hígado y sus etapas iniciales se llevan a cabo en el interior de las mitocondrias de los hepatocitos. Requiere la participación de un conjunto de enzimas, cuyo déficit puede provocar acumulación de amoníaco, con las conocidas consecuencias de disfunción neurológica. Este ciclo puede alterarse como consecuencia del déficit de uno de los cinco enzimas que participan en él o por la alteración de uno de los dos sistemas de transporte, a través de la mitocondria y de la membrana citoplasmática.

La deficiencia de **N-acetil-L-glutamato sintasa (NAGS)** es la enfermedad congénita más infrecuente de todas las metabolopatías relacionadas con el ciclo de la urea, estimándose una prevalencia de 0,00125 por 100.000 en la Unión Europea. Obviamente, se trata de una enfermedad rara.

Es una patología que limita gravemente el proceso de desintoxicación del amoníaco, motivo por el cual suele tener, en ausencia de tratamiento, un curso letal rápido en la mayoría de los casos. La enfermedad se presenta bajo dos formas:

- Neonatal: Corresponde al 60% de los casos registrados y es la forma más grave de la enfermedad, siendo con frecuencia mortal.
- Retardada: Puede aparecer en cualquier momento de la vida.

En todos los casos los elementos bioquímicos comunes son la falta de arginina y citrulina, indispensables para la síntesis de proteínas, y el exceso de amoníaco y de glutamina. El amoníaco es extremadamente tóxico para las neuronas y en general para muchos sistemas metabólicos, pudiendo conducir a un cuadro prolongado de hiperamonemia, anorexia, letargo, confusión, coma, graves daños cerebrales e incluso la muerte.

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es mantener el control metabólico, especialmente en lo que se refiere a los niveles sanguíneos de amoníaco y de glutamina, con el fin de prevenir los efectos nocivos, especialmente a nivel neuronal. Sin embargo, hasta ahora no existía ningún tratamiento específico para esta condición y los medios alternativos de carácter inespecífico utilizados para depurar el amoníaco, así como las restricciones dietéticas, no permiten un control adecuado de la hiperamonemia crónica.

El ácido **carglúmico** es un medicamento "huérfano" (Carbaglu®, *Orphan Europe*). Se trata de un análogo estructural del ácido N-acetil-L-glutámico, el activador imprescindible del enzima *N-acetil-L-glutamato sintasa* (NAGS), primero del ciclo de la urea (Krebs Henseleit).

El ácido carglúmico activa este enzima a nivel hepático, normalizando los niveles plasmáticos de amoníaco en los pacientes afectados, habitualmente en 24 horas. Si el tratamiento se administra con anterioridad al desarrollo de lesiones neurológicas irreversibles, puede facilitar en los pacientes un crecimiento físico y un desarrollo psicomotriz normales.

Obviamente, la experiencia clínica con ácido carglúmico en pacientes con deficiencia de NAGS es extremadamente limitada, debido a la excepcionalmente baja prevalencia de la enfermedad. No obstante, aunque el tratamiento no permite recuperar los déficit neurológicos que pudieran haberse producido anteriormente por la hiperamonemia, lo cierto es que el ácido carglúmico permite normalizar los niveles sanguíneos de amoníaco, con un perfil toxicológico relativamente benigno, facilitando que los pacientes tratados en el momento oportuno puedan tener un desarrollo físico y psicomotriz adecuado.

**El ácido
carglúmico
normaliza
los niveles
plasmáticos
de amoníaco
en pacientes
con deficiencia
NAGS**

Correspondencia:
Santiago Cuéllar
Director del Departamento
Técnico
Consejo General de Colegios
Farmacéuticos
C/ Villanueva 11
Madrid
c.e.: scuellar@redfarma.org

APARATO CARDIOVASCULAR

EZETIMIBA: UN NUEVO MECANISMO HIPOLIPEMIANTE

Aunque la capacidad hipolipemiente de los fármacos actualmente disponibles en clínica podría considerarse como suficiente para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos en la mayor parte de los pacientes, persisten dos importantes problemas:

- Todavía queda una fracción significativa de pacientes refractarios a los tratamientos actuales, especialmente con hipercolesterolemia primaria de tipo homocigótico.
- Los fármacos actualmente disponibles presentan un perfil toxicológico significativo. La retirada de la cerivastatina y los controles establecidos con otros hipolipemiantes atestiguan la relevancia de este aspecto.
- La mayoría de los hipolipemiantes actualmente utilizados en clínica son susceptibles de interactuar con otros medicamentos, pudiendo dar lugar a efectos adversos clínicamente importantes y, en cualquier caso, a fenómenos inesperados.
- Las condiciones clínicas de utilización de los hipolipemiantes, en especial de las estatinas, están siendo todavía contrastadas, con el fin de establecer las mejores estrategias terapéuticas, optimizando las indicaciones terapéuticas y las dosis para cada una de ellas.

Por consiguiente, es obvio que aún "queda hueco" para nuevos fármacos y nuevos estudios que profundicen en el tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia. Una de las líneas de investigación ha conducido al desarrollo de un nuevo grupo de medicamentos, cuyo primer representante introducido en clínica es la **ezetimiba** (Ezetrol®, Merck Sharp Dohme).

Se trata de un agente que reduce la absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta y de la secreción biliar, sin afectar en principio a la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos o ácidos biliares. Actúa en las microvellosidades del intestino delgado, inhibiendo la captación del colesterol por los enterocitos, a través de un mecanismo aún no bien dilucidado.

Ha sido autorizado en España para el **tratamiento concomitante con una estatina**, en pacientes con **hipercolesterolemia primaria** (familiar heterocigótica y homocigótica, y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola, así como en el tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica.

En dosis terapéuticas, la ezetimiba reduce los niveles de LDL-C en un 17-20% en monoterapia, y en 35-60% en combinación con estatinas. Igualmente, la combinación se asocia con reducciones del 20-40% en TGC y del 10% en Proteína C Reactiva, junto con incrementos del 5-10% en HDL-C. Estos efectos aditivos han sido determinantes para definir su indicación terapéutica, en asociación a estatinas.

Los efectos adicionales que la asociación de ezetimiba con una estatina produce sobre los principales marcadores biológicos de la hipercolesterolemia primaria son: LDL-C (12-20% adicional sobre el descenso medio producido por la correspondiente estatina), TGC (descenso del 8-10%) y HDL-C (incremento del 2-5%). En general, la asociación con ezetimiba de la dosis terapéutica más baja de estatina produce los mismos resultados que las dosis más elevadas de ésta (por ejemplo, 10 y 80 mg de simvastatina, 10 y 40 mg de lovastatina, 10 y 80 mg de atorvastatina, etc).

Su mecanismo de acción, todavía no bien tipificado pero, en cualquier caso, diferente al de los hipolipemiantes actualmente utilizados en clínica, permite la asociación con las estatinas y con otros fármacos y técnicas terapéuticas (como la aféresis de LDL), en el tratamiento de cuadros de hipercolesterolemia primaria resistentes a los tratamientos convencionales. Además, la combinación permite reducir la dosis de las estatinas hasta sus niveles terapéuticos más bajos, gracias al perfil toxicológico relativamente benigno de la ezetimiba.

Por otro lado, la ezetimiba es eliminada fundamentalmente a través de procesos de glucuronidación y no por el citocromo P450 (CYP), lo que evita una fuente notable de interacciones con otros medicamentos y, entre ellos, las estatinas.

En definitiva, se trata de un nuevo tipo de hipolipemiente, estructural y farmacológicamente diferente de los actualmente existentes en el mercado farmacéutico español.

ANTIHIPERTENSIVOS: OLMESARTÁN, UN NUEVO ARA

El papel del sistema renina-angiotensina es esencial en la regulación de la presión sanguínea. Se trata de una cascada enzimática que resulta en la formación de angiotensina II, cuyas etapas principales consisten en la transformación 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).

La ezetimiba es el primero de un nuevo grupo de hipolipemiantes que reduce la absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta y de la secreción biliar

El olmesartán es un nuevo ARA que disminuye la presión arterial con una sola dosis al día

La angiotensina II mantiene la presión sanguínea por dos mecanismos principales, cada uno de los cuales responde a una serie compleja de acciones farmacológicas.

- Nivel vascular: produce vasoconstricción.
- Nivel renal: inhibe la excreción de agua y sodio.

Se han identificado dos tipos de receptores celulares de la angiotensina II, denominados AT1 y AT2. La totalidad de las acciones fisiológicas que afectan a la regulación de la presión arterial se ejercen a través del receptor AT1.

La angiotensina II puede incrementar el tono simpático general, mediante la activación de receptores AT1 presinápticos localizados en las terminaciones nerviosas simpáticas. La estimulación de estos receptores incrementa la liberación de noradrenalina, colaborando así en los efectos vasoconstrictores directos de la angiotensina.

Son bien conocidas las dos formas principales de actuar farmacológicamente sobre el sistema renina-angiotensina:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): actúan inhibiendo la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II. Son especialmente valiosos en la HTA renal y vasculorrenal, pero no se deben utilizar en caso de estenosis bilateral de la arteria renal. Proporcionan efectos beneficiosos sobre gran cantidad de procesos relacionados con la HTA, como la insuficiencia cardíaca y la nefropatía. Su principal efecto secundario es la tos seca (1-5 %). Deben evitarse en el embarazo y en mujeres con posibilidad de gestación. Los representantes de este grupo son numerosos: captoprilo, enalaprilo, lisinopril, quinapril.
- Antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina (ARA-II): su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la unión de la angiotensina II a su receptor específico AT1. Su principal ventaja es que no producen tos. Probablemente producen los mismos efectos beneficiosos que los IECA. El grupo también ha crecido notablemente, encontrándose entre ellos losartán, valsartán, irbesartán.

El olmesartán medoxomilo (Olmotec®, Sankyo) es un agente antihipertensivo, que actúa inhibiendo de forma selectiva los receptores AT1 de la angiotensina II, careciendo por completo de actividad agonista parcial sobre tales receptores. Es un profármaco que es rápidamente transformado en el metabolito biológicamente activo, el olmesartán, debido a la actividad de las esterases presentes en la mucosa intestinal y en la sangre portal, durante su proceso de absorción en el tracto digestivo.

El olmesartán produce una reducción de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, que es proporcional a la dosis empleada. Su efecto se mantiene a lo largo del día, con una única administración.

Tanto estructural como químicamente, está estrechamente relacionado con otros antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA II). Aunque algunos datos apuntan un mejor control inicial de la hipertensión con olmesartán, con relación a algunos otros ARA II, las diferencias son pequeñas y quedan diluidas con los ajustes posológicos imprescindibles en cualquier tratamiento antihipertensivo. No se han registrado diferencias tampoco en lo que se refiere al perfil toxicológico, ni de interacciones, ni en la pauta de administración.

En definitiva, un nuevo ARA II, a añadir a los seis anteriormente registrados en España, pero sin ventajas clínicas evidentes (ni tan siquiera, en el precio).

TERAPIA HORMONAL

TERIPARÁTIDA PARA LA OSTEOPOROSIS

Con anterioridad a la menopausia la pérdida ósea es mínima y está limitada al hueso esponjoso; sin embargo en esta época se induce una pérdida ósea acelerada de un 2% por año, dentro de los cinco a ocho primeros años seguida de una pérdida más lenta que se acentúa tras los 75 años (entre los 30 y 75 años la pérdida es de aproximadamente el 35-50% de toda la reserva ósea).

En España, cerca de dos millones y medio de mujeres y alrededor de medio millón de hombres sufren osteoporosis en la columna lumbar o en el cuello del fémur; es decir, un 12-15% de la población femenina y un 5% de la masculina. Entre el 30% y el 50% de todas las mujeres postmenopáusicas padecen esta enfermedad. Además, casi un 32% de las mujeres y un 17% de los varones que llegan a los 90 años sufren una fractura de cadera. Todo esto supone un coste anual en España de unos 1.200 millones de euros.

En tratamiento de 2 años, la teriparátida (un fragmento de la paratohormona) aumenta la densidad mineral ósea un 10-12 % en relación al placebo, reduciendo el número de nuevas fracturas vertebrales en dos tercios (65-69%)

Las fracturas del tercio superior de fémur (cadera) son las más importantes, no solo por ser las que conllevan una mortalidad mayor (del 15% al 50% en los primeros meses), sino por el elevado gasto sanitario que suponen.

No obstante, la prevalencia del síndrome osteoporótico no está bien establecida, debido en gran parte a la disparidad de métodos que se han utilizado para su definición. En cualquier caso, la proporción en mujeres es de 6:1 con relación a los hombres, antes de los 65 años, mientras que tras dicha edad es tan solo 2:1.

Aunque tradicionalmente la osteoporosis se asocia al envejecimiento, también afecta a ciertas poblaciones específicas de niños y adolescentes, generalmente como consecuencia del padecimiento de otros trastornos (osteoporosis secundaria).

En general, el tratamiento de la osteoporosis dista de ser satisfactorio. Hay dos circunstancias que contribuyen a ello:

- Los tratamientos orientados a retrasar la resorción ósea son mucho más efectivos y seguros que los destinados a promover la remineralización.
- La dificultad de identificar factores de riesgo. Datos epidemiológicos indican que el riesgo relativo de fractura aumenta en 2-3 veces por cada desviación estándar que disminuya la densidad ósea respecto a la media. Pero los equipos precisos de medición no están muy extendidos (la técnica mejor es la absorciometría de rayos X de energía dual). No se hacen medidas sistemáticas de la población ni está claro que estén justificadas. La osteoporosis se ha diagnosticado tradicionalmente con la primera fractura.

La combinación de los factores citados tiene dos consecuencias desfavorables. La primera es que conduce a tratamientos preventivos sin que sea fácil identificar con precisión los grupos de riesgo. La segunda consecuencia desfavorable de la situación es el escaso conocimiento del aspecto beneficio/riesgo de los tratamientos, debido a que es difícil de correlacionar la densidad mineral con el riesgo de fracturas. Esto significa que para definir un tratamiento como eficaz no basta con demostrar diferencias significativas en la densidad ósea (relativamente sencillo con los métodos actuales), sino diferencias en la incidencia de fracturas, lo cual requiere ensayos clínicos muy largos con gran cantidad de pacientes.

La teriparátida (Forsteo®, Lilly) es un fragmento biológicamente activo de la hormona paratiroidea o paratohormona (PTH), utilizada en el tratamiento de la osteoporosis establecida. La PTH y sus fragmentos han demostrado ser potentes estimuladores de la formación y resorción óseas, pudiendo incrementar o disminuir la masa ósea según las circunstancias fisiopatológicas de la persona.

La teriparátida administrada diariamente por vía subcutánea es capaz, en tratamientos de hasta dos años de duración, de incrementar de forma significativa la densidad mineral ósea vertebral, en torno a un 10-12% en relación al placebo, reduciendo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en dos tercios (65-69%). Los resultados obtenidos sobre fracturas ósea no vertebrales no son concluyentes, en especial para la fractura de cadera.

En cualquier caso, el efecto sobre las fracturas y la densidad mineral ósea es más pronunciado sobre la columna vertebral que en otras localizaciones óseas. Las dosis 20 y 40 µg no parecen diferir sustancialmente en eficacia, aunque sí en la frecuencia de efectos adversos, hasta el punto de provocar la dosis superior (40 µg) una mayor frecuencia de abandonos por este motivo (10,7% frente a 6,5% con la dosis de 20 µg).

En términos comparativos, la teriparátida produce unos efectos sobre la densidad mineral ósea vertebral superiores a los obtenidos con otras terapias, como bisfosfonatos (alendronato) o la terapia hormonal sustitutiva (estrógenos), aunque los estudios comparativos no han analizado los efectos sobre la frecuencia de nuevas fracturas óseas, ni se dispone de estudios de más de dos años de duración. Esto último es un límite importante para valorar este tipo de tratamientos, habida cuenta de la naturaleza progresiva de la osteoporosis. En cualquier caso, algunos datos apuntan a la posibilidad de que un tratamiento previo con bisfosfonatos pudiera limitar la respuesta anabólica a la teriparátida.

La teriparátida es razonablemente bien tolerada, al menos en relación con el beneficio terapéutico obtenido. No obstante, en torno a un 17% de los pacientes experimentan al menos un efecto adverso importante, algo que no conviene olvidar. No se aconseja usar en pacientes con enfermedad de Paget, ni en aquellos que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, que presenten factores de riesgo de desarrollar osteosarcoma o que tengan hipercalcemia o hiperparatiroidismo.

Las terapias actualmente disponibles para prevenir o tratar la osteoporosis postmenopáusica, tales como la THS, el raloxifeno, la calcitonina y los bisfosfonatos (los suplementos de calcio y la vitamina D se consideran como terapia estándar de base) permiten reducir el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas, e incluso algunos de ellos, como alendronato o risedronato, las fracturas no vertebrales. Todas ellas frenan, con mayor o menor eficacia, el avance de la osteoporosis, pero sin afectar significativamente a la arquitectura del hueso.

Por este motivo, las pacientes que ya han experimentado una fractura y tienen factores de riesgo de padecer otras sucesivas, requieren tratamientos que estén enfocados a la formación de hueso, revirtiendo y no solo frenando el proceso osteoporótico. En este sentido, la teriparátida se convierte en la única alternativa clínica-mente probada de agente estimulador de la restauración de la arquitectura ósea.

Aunque la eficacia clínica de la teriparátida ha quedado demostrada, al menos en lo que se refiere a la prevención de las fracturas vertebrales, la incidencia de efectos adversos, la incomodidad de la administración parenteral y la falta de experiencia de tratamiento en periodos prolongados, hace el medicamento pueda ser más recomendable para mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas óseas, incluyendo aquellas pacientes con fracturas prevalentes, muy baja densidad mineral ósea y factores de riesgo múltiples.

En cualquier caso, una nueva vía terapéutica con interesantes cualidades pero no exenta de limitaciones.

APARATO LOCOMOTOR

ETORICOXIB: UN NUEVO AINE SELECTIVO COX-2

El etoricoxib es un nuevo AINE, 35 veces más selectivo que el celecoxib para inhibir la COX-2, y tres veces más que el rofecoxib y parecoxib

El primer antiinflamatorio (AINE) comercializado capaz de actuar de forma verdaderamente selectiva sobre la COX-2, sin afectar sustancialmente a COX-1, fue el celecoxib, autorizado para el tratamiento de la osteoartritis y artritis reumatoide. Prácticamente al mismo tiempo apareció el rofecoxib y hace poco más de un año fue registrado en España el parecoxib.

Lo que parece haber quedado demostrado es que los **coxib** (inhibidores selectivos de la COX-2), producen un nivel de eficacia clínica similar a los AINE convencionales (no selectivos) en las indicaciones tradicionales de estos, pero con incidencias de cuadros hemorrágicos digestivos graves sustancialmente inferiores (del orden de la mitad), tal como se recoge en un conjunto de amplios ensayos clínicos¹. Es importante constatar, sin embargo, que la incidencia de efectos adversos leves, de tipo dis péptico, no es sustancialmente diferente entre AINE y coxib.

Sea como fuere, la *ciclooxigenasa 2* tiene un importante papel en la síntesis de prostaciclina (PGI₂), el principal antiagregante plaquetario fisiológico. En relación con ello, se ha observado en algún estudio que los índices de infarto de miocardio no letales, de ictus (accidente cerebrovascular) no fatal y de muerte de origen vascular, eran ligeramente mayores con algunos coxib que con AINE (comparando rofecoxib y naproxeno), aunque esta diferencia desaparece (al menos, estadísticamente hablando) cuando los pacientes están utilizando conjuntamente ácido acetilsalicílico.

Otro aspecto de interés toxicológico diferencial relacionado con los coxib es que la formación de prostaglandinas a través de la COX-2 es necesaria para el desarrollo normal del riñón. La presencia de las dos COX en las células de la pared de los vasos cuestiona cuál es la principal fuente de prostaglandinas vasodilatadoras críticas para mantener el flujo sanguíneo renal.

Un análisis de datos *postmarketing* para algún coxib ha revelado la presencia de edema en el 2,1% de los pacientes tratados, junto con una incidencia del 0,8% de hipertensión y un 0,6% de exacerbación de hipertensión preexistente. Estos valores son similares a los observados con AINE no selectivos.

El **etoricoxib** (Arcoxia®, Merck Sharp Dohme) tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Actúa inhibiendo la síntesis inducida de prostaglandinas, a través de un bloqueo selectivo de la COX-2. En este sentido, es unas 35 veces más selectivo para la COX-2 que el celecoxib, y tres veces más que rofecoxib y parecoxib. Ha sido autorizado para el alivio sintomático de la **artrosis**, la **artritis reumatoide** y el dolor y signos de inflamación asociados a la **artritis gotosa** aguda.

La eficacia del etoricoxib como analgésico y antiinflamatorio ha sido puesta de manifiesto en pacientes con artrosis, artritis reumatoide y artritis gotosa en ensayos clínicos controlados con placebo y con otros antiinflamatorios de referencia. También ha sido estudiado, con buenos resultados en otras indicaciones superponibles con las de otros AINE.

En términos comparativos, el etoricoxib produce efectos antiinflamatorios y analgésicos en las indicaciones autorizadas equiparables a los conseguidos con naproxeno o diclofenaco. Sin embargo, el posible atractivo del perfil terapéutico del etoricoxib se sitúa preferentemente en el capítulo de la toxicidad. En este sentido, el fármaco muestra con una incidencia significativamente menor de efectos adversos gastrointestinales graves del tipo de hemorragia o perforación digestiva superior y úlcera gastroduodenal, en relación a los AINE convencionales.

No obstante, estas características no difieren de las presentadas genéricamente por otros coxibes previamente comercializados. En definitiva, etoricoxib es un nuevo antiinflamatorio no esteroideo, con un buen perfil de eficacia y de seguridad; aunque es el derivado más selectivo para COX-2 de entre los disponibles, está por ver cuáles son las consecuencias clínicas de ello, en relación con los restantes coxibes.

¹Fitzgerald GA, Patrono C. The coxib, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42.

ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

LA EPINASTINA, UN NUEVO ANTIHISTAMÍNICO OFTALMOLÓGICO

La epinastina, un nuevo antihistamínico H1, reduce las manifestaciones clínicas características de la conjuntivitis alérgica

Aunque lo más importante para tratar los cuadros de conjuntivitis alérgica es evitar los agentes que desencadenan la respuesta (alergenos), esto no es posible hacerlo de forma completa en la mayoría de los casos. No obstante es factible reducir la frecuencia y la intensidad de los síntomas realizando una serie de acciones sencillas, como mantener las puertas y ventanas de las casas cerradas, uso de aparatos de aire acondicionado (reducen los niveles de polen en el interior de los edificios), o evitar el contacto con animales de compañía, evitar el tabaquismo (activo o pasivo), que puede agravar la rinitis.

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 emedastina y levocabastina son notablemente más potentes que feniramina y antazolina, pero la potencia antihistamínica por sí misma no predice su potencial resolutivo en los cuadros de conjuntivitis alérgica.

Al margen de los antihistamínicos o, a veces, asociados a ellos, también se emplean agentes vasoconstrictores de tipo adrenérgico, para reducir la congestión conjuntival. Por su parte, el empleo de agentes antialérgicos de tipo no antihistamínico, como cromoglicato y nedocromilo, tienen un cierto papel terapéutico en la conjuntivitis alérgica debido a su actividad estabilizadora de los mastocitos, aunque ese papel es meramente preventivo, por lo que no tienen utilidad para reducir rápidamente los síntomas.

La **epinastina** (Relestat®, *Allergan*) es un agente antialérgico, que actúa principalmente antagonizando los receptores H1 de la histamina. Administrada de forma precoz por vía oftálmica, es capaz de prevenir o reducir las manifestaciones clínicas características de la **conjuntivitis alérgica**.

Además de su acción antagonista sobre los receptores H1 de la histamina, también tiene afinidad por los receptores α_1 y α_2 adrenérgicos y 5-HT₂ serotoninérgicos. Asimismo, es capaz de modular la acumulación de células inflamatorias y estabilizar los mastocitos, responsables de la liberación de una amplia gama de mediadores bioquímicos de la respuesta alérgica. Además, inhibe la expresión de moléculas de adhesividad implicadas en el proceso quimiotáctico.

Tanto química como farmacológicamente, la epinastina está estrechamente relacionada con la azelastina y, especialmente, con la emedastina.

No cabe duda de que la epinastina es un fármaco eficaz en la reducción del picor conjuntival asociado a la conjuntivitis alérgica estacional, pero no parece presentar características diferenciales específicas sobre otros agentes antihistamínicos modernos.

Hexafluoruro sulfúrico (Sono Vue®): restricción de las indicaciones terapéuticas por reacciones adversas graves de tipo alérgico y cardíaco

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 20 de mayo de 2004 (Ref. 2004/05)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el marco de un procedimiento coordinado con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y con el resto de las Agencias de los Estados Miembro de la Unión Europea, ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de la especialidad farmacéutica Sono Vue® (hexafluoruro sulfúrico).

Sono Vue® es un medio de contraste, autorizado en Europa en el año 2001 y comercializado en España en enero de 2002, para el diagnóstico por imagen del aparato cardiovascular en pacientes en los que el estudio sin un aumento en la resolución del contraste no es concluyente.

En la revisión de los datos de seguridad de Sono Vue® se han detectado casos graves de reacciones anafilactoides y cardiovasculares, estas últimas fundamentalmente en pacientes sometidos a ecocardiografía. Debido a ello, se han adoptado las siguientes medidas, mientras se realiza una valoración más detallada del balance beneficio/riesgo de este medio de contraste:

- Sono Vue® no debe de utilizarse en ecocardiografía.
- Sono Vue® está contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria preexistente, insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca de clase III y IV o en aquellos pacientes con alteraciones graves del ritmo cardíaco.
- Sono Vue® puede seguir utilizándose en el diagnóstico por imagen no cardiológico (ecodoppler de macro y microvasculatura) de vasos sanguíneos, mamas e hígado.
- Aquellos pacientes a los que se les administre Sono Vue®, deben de permanecer bajo vigilancia médica durante al menos 30 minutos después de la administración del preparado.

Las reacciones graves detectadas que han motivado estas medidas incluyen, entre otros síntomas, hipotensión severa, bradicardia, fallo cardíaco e infarto agudo de miocardio; tres de ellas tuvieron un desenlace mortal y ocurrieron en pacientes con enfermedad coronaria grave preexistente. En el resto, los pacientes se recuperaron tras recibir tratamiento con corticoides y antihistamínicos, siendo necesario administrar en algunos casos agentes simpaticomiméticos, expansores del plasma y aporte de oxígeno. Las reacciones se presentaron inmediatamente después de la administración de Sono Vue® y probablemente representan una reacción de tipo idiosincrásico y por tanto su aparición es difícil de predecir. En consecuencia, es importante vigilar a los pacientes tras la administración de Sono Vue®, teniendo al alcance las medidas de reanimación y los medicamentos necesarios para tratar estos cuadros.

Se adjunta a esta nota informativa la ficha técnica actualizada de Sono Vue®, en la que se puede consultar información más detallada sobre sus nuevas condiciones de uso. También se puede consultar más información en la página web de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos:

<http://www.emea.eu.int/hmts/human/press/pus.htm>

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en:

http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir_sefv_100204.pdf)

Más información :

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Teléfonos: 915967711
e-mail: fvigilancia@agemed.es

Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 29 de junio de 2004 (Ref. 2004/06)

Recientemente se ha tenido conocimiento de casos de ideación suicida en niños y adolescentes con depresión tratados con paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que ha motivado que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos haya revisado la eficacia y seguridad de paroxetina en este grupo de población. Este Comité concluyó que la relación beneficio-riesgo de paroxetina era desfavorable para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, ya que los datos de los ensayos clínicos no demuestran eficacia y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida.

Aunque ninguno de los ISRS disponibles en España tiene autorizada la indicación en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, los datos disponibles sugieren que estos medicamentos son prescritos a este grupo de población. Por ello, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en su reunión del 16 de junio pasado, ha procedido a evaluar el balance beneficio-riesgo de los ISRS en el tratamiento de los trastornos depresivos en niños y adolescentes.

El CSMH concluyó que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, por lo que la AEMPS considera necesario recordar que los ISRS no deben de ser utilizados en este grupo de población.

Además de la evaluación realizada por el CHMP para paroxetina en esta indicación (<http://www.emea.eu.int/hums/human/referral/list.htm>), se ha publicado recientemente un metaanálisis en la revista The Lancet (1), en el que se analizan los datos procedentes de ensayos clínicos, publicados y no publicados, que evaluaron la eficacia de los ISRS y de venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Se incluyeron 11 ensayos clínicos (6 no publicados y 5 publicados) que evaluaron la eficacia de citalopram, fluoxetina, paroxetina, setralina y venlafaxina en esta indicación.

Concretamente, los datos del metaanálisis indican lo siguiente en relación con los ISRS disponibles en España:

- **Citalopram, paroxetina y sertralina** no presentan una eficacia diferente a placebo a las 8 o 12 semanas de tratamiento, y en cambio sugiere un aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida. **Venlafaxina** no muestra una eficacia superior a placebo tras 8 semanas de tratamiento, mientras que la incidencia de ideación o comportamiento suicida fue superior que para placebo.
- Los resultados de dos ensayos clínicos con **fluoxetina** incluidos en este metaanálisis, muestran una eficacia ligeramente superior a placebo sin que se encontraran diferencias en el riesgo de ideación o comportamiento suicida. Actualmente se está recabando más información acerca de la eficacia y seguridad de fluoxetina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, por lo que es prematuro establecer una conclusión definitiva acerca de su relación beneficio-riesgo.
- En relación con **fluvoxamina** y **escitalopram**, no se dispone de estudios realizados en esta indicación terapéutica.

La AEMPS procederá a actualizar las fichas técnicas de los ISRS, incluyendo información sobre el riesgo de ideación o comportamiento suicida en niños y adolescentes, haciendo énfasis en que no se recomienda el uso de ISRS en el tratamiento de la depresión en este grupo de población.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en http://www.age-med.es/directorio/pdf/dir_sefv_100204.pdf).

1. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. The Lancet 2004; 363: 1341-5.

Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral

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 julio de 2004 (Ref. 2004/07)

Los errores en los tratamientos farmacológicos, denominados genéricamente 'errores de medicación', pueden ser debidos a fallos en distintos puntos del proceso de prescripción, dispensación y administración de los medicamentos. En diferentes intervenciones llevadas a cabo en nuestro entorno se ha estimado que entre un 4% y un 6% de los ingresos hospitalarios se han provocado por 'errores de medicación' (Rev Esp Salud Pública 2003; 77: 527-540; Med Clin (Barc) 2002; 118: 205-210).

Como resultado de la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, de la Universidad de Salamanca (<http://www3.usal.es/~ismp/>), se han recibido varios casos de errores de medicación relacionados con la administración oral de metotrexato, alguno de ellos como reacción adversa grave, en los que la dosis prescrita de 7,5 mg para tomar una vez a la semana se había interpretado como dosis diaria de 7,5 mg y así se administró con resultado de aplasia medular grave o mortal.

El **metotrexato** es un fármaco antimetabolito utilizado como antineoplásico y también como inmunomodulador en el tratamiento de artritis reumatoide, micosis fungoide y psoriasis. En el tratamiento de artritis reumatoide, se suele utilizar en monoterapia o asociado a otros fármacos antirreumáticos en pacientes con patología severa o en aquellos casos que no han respondido a otros tratamientos. Por vía oral se encuentra comercializado en España como **Metotrexato® Lederle 2,5 mg 50 comprimidos**.

La seguridad de su uso está limitada, entre otras posibles reacciones adversas, por su toxicidad hematológica, hepática y renal. Durante su utilización se recomienda realizar análisis hematológicos completos y pruebas de función renal y hepática, entre otras precauciones. Debido a la posibilidad de depresión de la médula ósea hay que advertir a los pacientes que deben notificar de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable.

Se aconseja que el tratamiento sea establecido

y supervisado por médicos con experiencia en su manejo y utilización. En el tratamiento de **artritis reumatoide** y de **psoriasis**, la dosis inicial en adultos es de **7,5 mg** por vía oral **una vez a la semana**. La dosis se puede administrar como dosis única en una sola toma, o repartida en 3 tomas de 2,5 mg administradas a intervalos de 12 horas. Según la evolución clínica del paciente, esta dosis se puede incrementar en 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta una dosis máxima de **15 mg** por vía oral **una vez a la semana** (en el caso de psoriasis ocasionalmente se puede llegar a 30 mg una vez a la semana).

Para evitar posibles confusiones similares la AEMPS considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- aconsejar a los médicos prescriptores que en el nivel hospitalario incluyan en las hojas de tratamiento la indicación para la que se prescribe el metotrexato, de forma que los posibles errores en la dosis o frecuencia de administración puedan ser detectados en la validación farmacéutica en hospitales.
- para evitar errores de administración en los pacientes ambulatorios, es imprescindible asegurarse de que el paciente reciba información correcta de su tratamiento, de la frecuencia de administración, de los peligros de una potencial sobredosificación y sobre las acciones a tomar en cada caso. Para ello es aconsejable proporcionar por escrito al paciente unas instrucciones de administración, especificando los días concretos de la semana en que debe tomar el medicamento.
- los profesionales sanitarios relacionados con la dispensación y administración de medicamentos deberán de disponer de información sobre las dosis habituales de metotrexato en sus distintas indicaciones y sobre los problemas graves de una sobredosificación por metotrexato, principalmente en los pacientes de riesgo como ancianos o con insuficiencia renal.

Es **IMPORTANTE** insistir en que las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis son **semanales** y hay que prestar atención para asegurar que se prescribe, se dispensa y se administra la dosis correcta.

La AEMPS está procediendo a la actualización de la ficha técnica y el prospecto, incluyendo mensajes concretos en los envases respecto a la dosificación semanal de metotrexato de administración oral.

P53, nuestro Guardián, celebra sus bodas de plata

F. J. Fernández-Gómez, M. Gómez-Lázaro y J. Jordán

p53 es un factor de transcripción con una doble función: parada del ciclo celular e inducción de apoptosis. Debido a que en varios tipos de cánceres se han descrito mutaciones en p53 y en algunas enfermedades degenerativas incrementos en su expresión, la Farmacología investiga fármacos que modulen su actividad con el fin de ampliar el abanico terapéutico en dichas patologías.

En el año 2004 se cumplen 25 años desde que la proteína p53 fue descrita por primera vez en tres publicaciones encabezadas por Lane, DeLeo y Linzer como un oncogen, quizás debido a su capacidad de unión al antígeno T del virus SV40 y de transformar células en cultivo [1-3]. Empero, tan sólo 10 años más tarde, en 1989, el grupo de Levine, uno de sus descubridores, atribuía a esta proteína su verdadera función fisiológica, la de suprimir la formación de tumores [4]. En el año 1992, curiosamente 13 años después de su descubrimiento, recibió el nombre por el que familiarmente hoy se le conoce, "guardián del genoma", debido a que p53 desempeña una función crítica en los mecanismos de respuesta celular frente al daño o mutación en el genoma. Reflejo de la importancia que ha ido adquiriendo esta proteína en el campo de la investigación es la evolución sufrida en el número de trabajos publicados (Figura 1). Hoy conocemos que p53 mantiene la integridad del genoma por dos mecanismos, el primero implica la parada de la progresión del ciclo celular y el segundo la inducción de la muerte de la célula. Una inactivación de la función supresora de p53, bien por deleciones o mutaciones puntuales del gen, ha sido correlacionada con el desarrollo de algunos tipos de cáncer debido, quizás, a que las células se encuentran más predispuestas a la acumulación de mutacio-

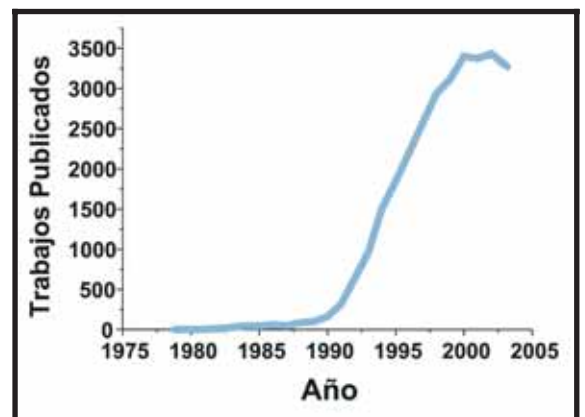


Figura 1 | Evolución del número de trabajos publicados en revistas científicas en los últimos 25 años. La elaboración de esta gráfica fue llevada a cabo gracias a la ayuda de la base de datos de PubMed y el parámetro introducido fue "p53" limitando su búsqueda a cada año de estudio (1979-2003).

nes oncogénicas y se favorece la inestabilidad genética.

FAMILIA DE p53

P53 pertenece a una familia de factores de transcripción formada por al menos dos miembros adicionales, p73 y p63 (RET, p40, p51 ó p73L). Aunque todos comparten una sustancial homología de secuencia, sus funciones y regulación son diferentes. P63 y p73

F.J. Fernández-Gómez,
M. Gómez-Lázaro y
J. Jordán.

Centro Regional de
Investigaciones Biomédicas.
Universidad de
Castilla-La Mancha.

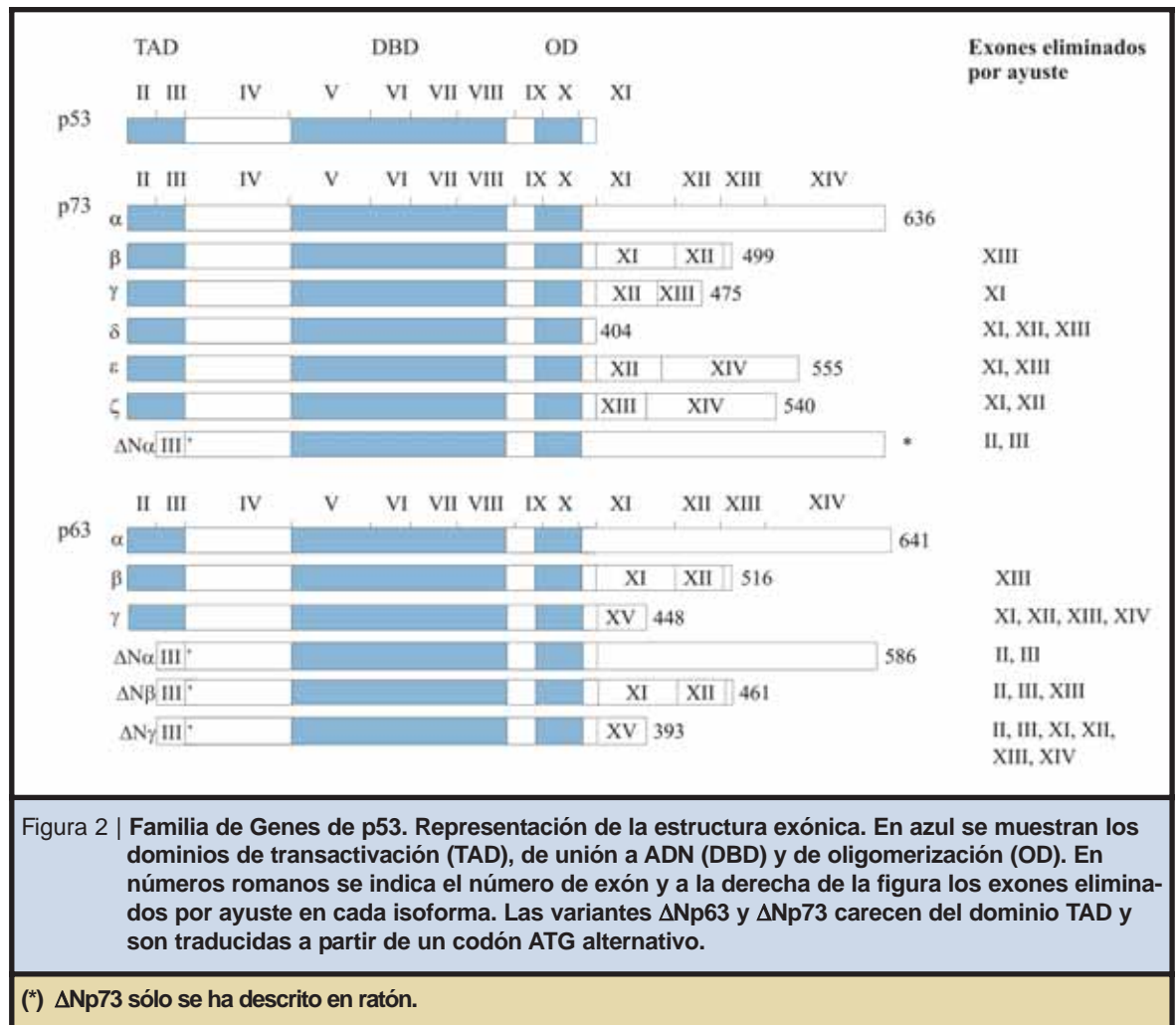
Agradecimientos:

los autores quieren agradecer la lectura y críticas realizadas por D. Tornero y María F Galindo. Parte de este trabajo ha sido subvencionado por SAF2002-04721 de la CICYT. FJF-G es becario predoctoral de la JCCM.

Correspondencia:

Joaquín Jordán
Centro Regional de
Investigaciones Biomédicas.
Universidad de
Castilla-La Mancha.
Facultad de Medicina.
Albacete 02006. España.
correo-e:
joaquin.jordan@uclm.es

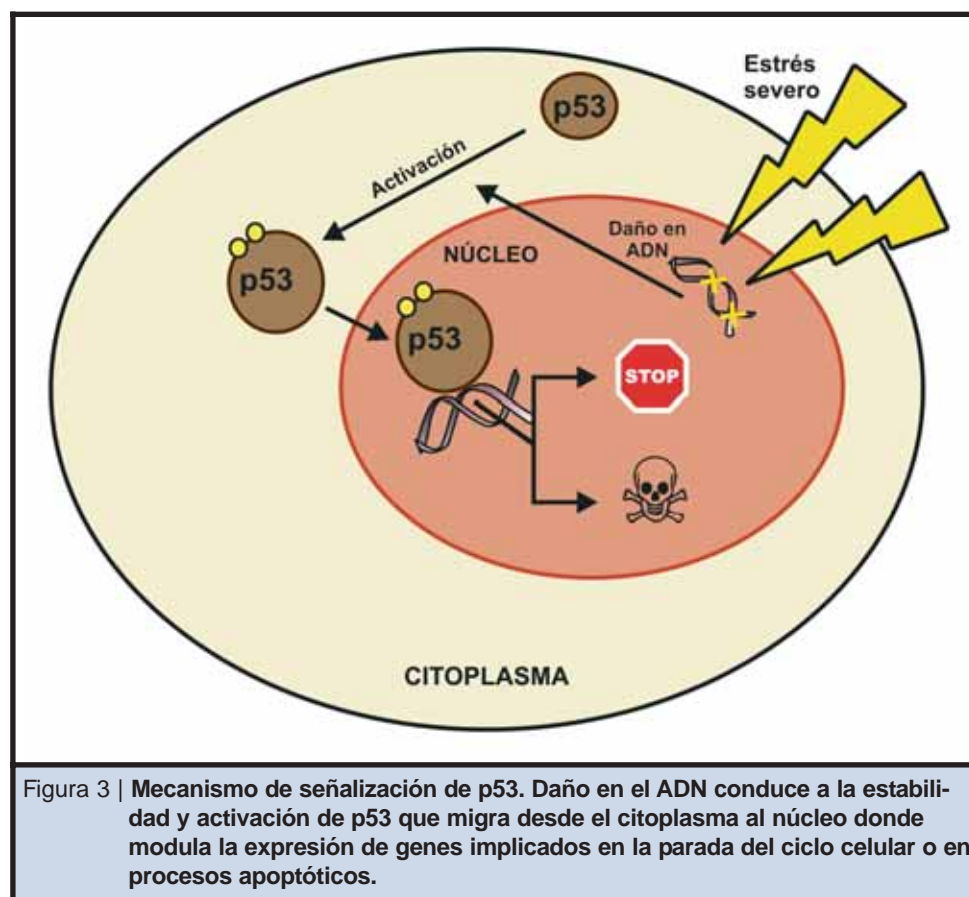
En condiciones fisiológicas la proteína p53 se encuentra en estado latente llegando sus niveles de expresión, en algunos tipos celulares, a ser indetectables



pueden unirse a las secuencias de unión en DNA de p53, transactivar los promotores de los genes diana de p53 e inducir apoptosis. Análisis filogenéticos sugieren que p53 proviene de un gen ancestral similar a p73/p63 [5]. Sin embargo, existen ciertas diferencias, ya que al contrario que p53, p63 y p73 pueden dar lugar a distintas isoformas proteicas con propiedades funcionales diferentes. Otra diferencia es el número de exones de los genes, mientras p53 está constituido por 11, p63 y p73 lo están por 15 y 14 respectivamente (Figura 2). Las secuencias de p63 y p73 divergen de p53 fundamentalmente en sus extremos c-terminales. Así mismo, las señales implicadas en la activación de p63 y p73 difieren de las implicadas en la activación de p53. Sólo una porción de los agentes que producen daño en el ADN que inducen p53 pueden inducir p73, de esta manera, p73 no es inducido por daño en el ADN causado por fármacos como dactinomicina o tras radiación U.V. y su expresión puede conducir a un descenso en

los niveles de p53 [6]. Además, oncoproteínas celulares y virales pueden discriminar entre p53 y el resto de su familia. Contrariamente a la elevada prevalencia de las mutaciones de p53 en cánceres humanos, las mutaciones en p63 y p73 son raras. De hecho, los niveles de p73 aumentan durante la progresión maligna. Asimismo, opuestamente a lo que ocurre en los ratones p53^{-/-}, los ratones p63^{-/-} y p73^{-/-} no desarrollan tumores, sino que presentan anomalías en el desarrollo [7].

El gen de p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 (17p1.3) en humanos y está constituido por 11 exones, de los cuales el exón 1 contiene una secuencia no-codificante; en el exón 2 existen dos sitios putativos de inicio de la transcripción y el exón 11 contiene el codón de terminación y una gran secuencia no codificante. Este gen da lugar a una proteína de 393 aminoácidos con tres dominios funcionales: un dominio amino-terminal (N-), implicado en la activación transcripcional (residuos 1-70) y donde se localiza una sub-región rica



Los niveles de expresión, y con ello la actividad, de p53 son regulados por un estricto control, resultando una proteína muy lábil con una vida media de pocos minutos, debido a las interacciones con otras proteínas que regulan su estabilidad o su localización

en prolinas que contiene 5 copias de la secuencia PXXP (residuos 20-97); un dominio central que contiene la zona de unión al ADN específica de secuencia y que es la región más conservada de la proteína (residuos 100-300), presentando una estructura de dos hojas beta y un átomo de zinc que estabiliza la estructura; y el dominio carboxilo-terminal (C-) que está constituido por una región flexible (residuos 300-325), una zona de tetramerización (residuos 325-356) y un extremo básico (363-393). En el estado de latencia de p53 la región C-terminal se pliega sobre el dominio central de la molécula y evita su unión al ADN.

El análisis de alineamiento de secuencias revela que el dominio N-terminal es el menos conservado de todos (30% entre p73 y p53; 22% entre p63 y p53 y 30 % entre p63 y p73), mientras que el dominio de unión a ADN de p73 muestra un 63% de homología con p53 y un 87% de identidad con p63. Los residuos críticos de la región de unión al ADN y que resultan necesarios para el plegamiento de p53 están conservados en p63 y p73.

Otra diferencia entre los miembros de esta familia es la distribución a lo largo de los tejidos. Mientras que p53 se expresa de forma ubi-

cua, p73 y p63 se restringen a ciertos tejidos. Durante el desarrollo en el ratón, p73 se detecta en epidermis, oído interno y cerebro, a su vez, p63 se expresa en las células basales de la epidermis, cuello, epitelio urinario y próstata.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE p53

En condiciones fisiológicas la proteína p53 se encuentra en estado latente llegando, en algunos tipos celulares, a unos niveles de expresión indetectables por técnicas inmunocitoquímicas o por Western Blot. Por ello se postuló que p53 no es esencial para un correcto funcionamiento de la célula. Los estudios realizados en un modelo murino, donde el gen p53 había sido mutado demostraron inicialmente que no era necesario para una embriogénesis normal. Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto que una pequeña fracción de los embriones deficientes en p53 presentan anomalías en el desarrollo, entre los que destacan defectos en el cierre del tubo neural.

Los niveles de expresión, y con ello la actividad, de p53 están regulados bajo un estricto control, resultando una proteína muy lábil con una vida media de pocos minutos (en algunos

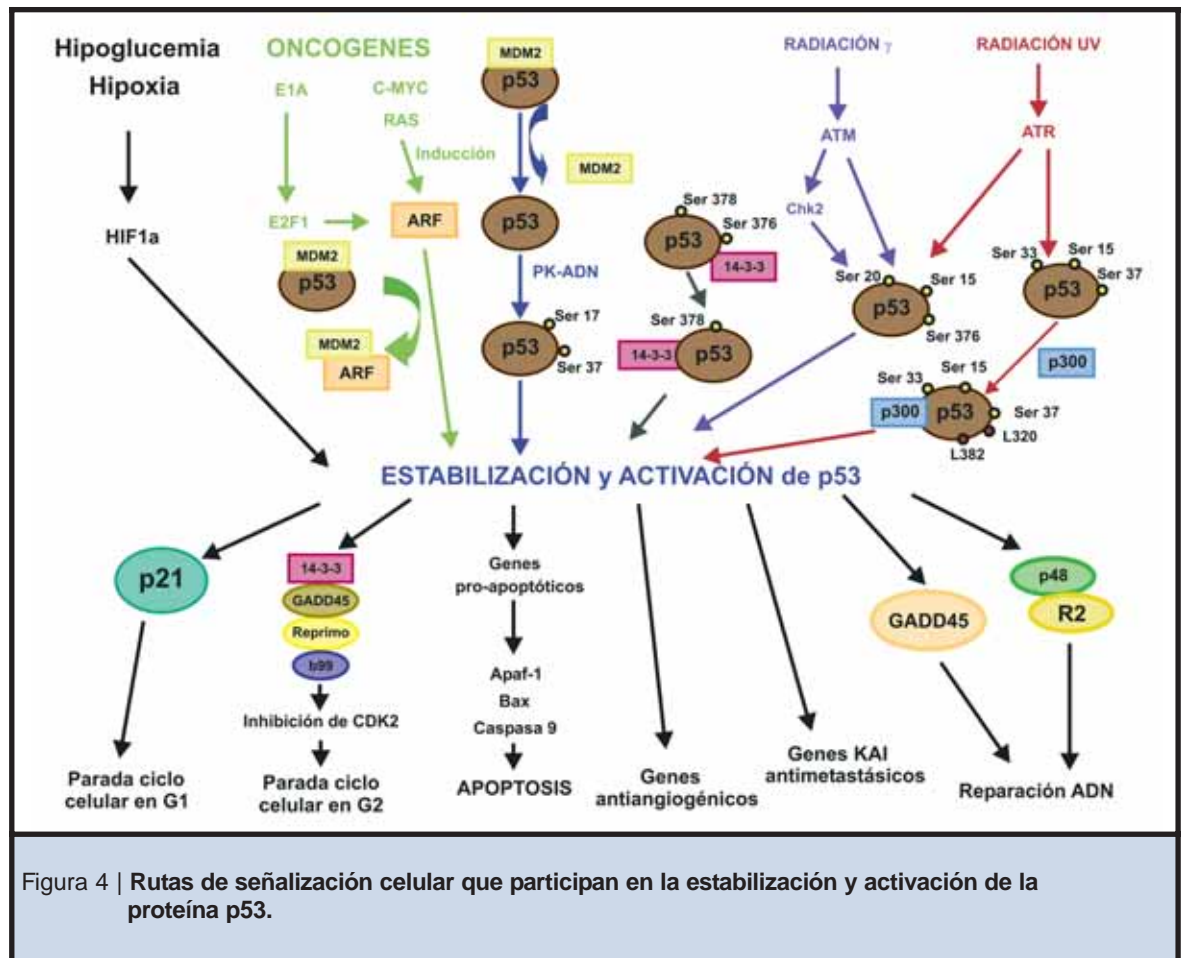


Figura 4 | Rutas de señalización celular que participan en la estabilización y activación de la proteína p53.

Los niveles proteicos de p53 sufren un aumento rápido en respuesta a diferentes estímulos como el daño directo al ADN. Este incremento rápido de los niveles de p53 es consecuencia de un mecanismo post-traduccional

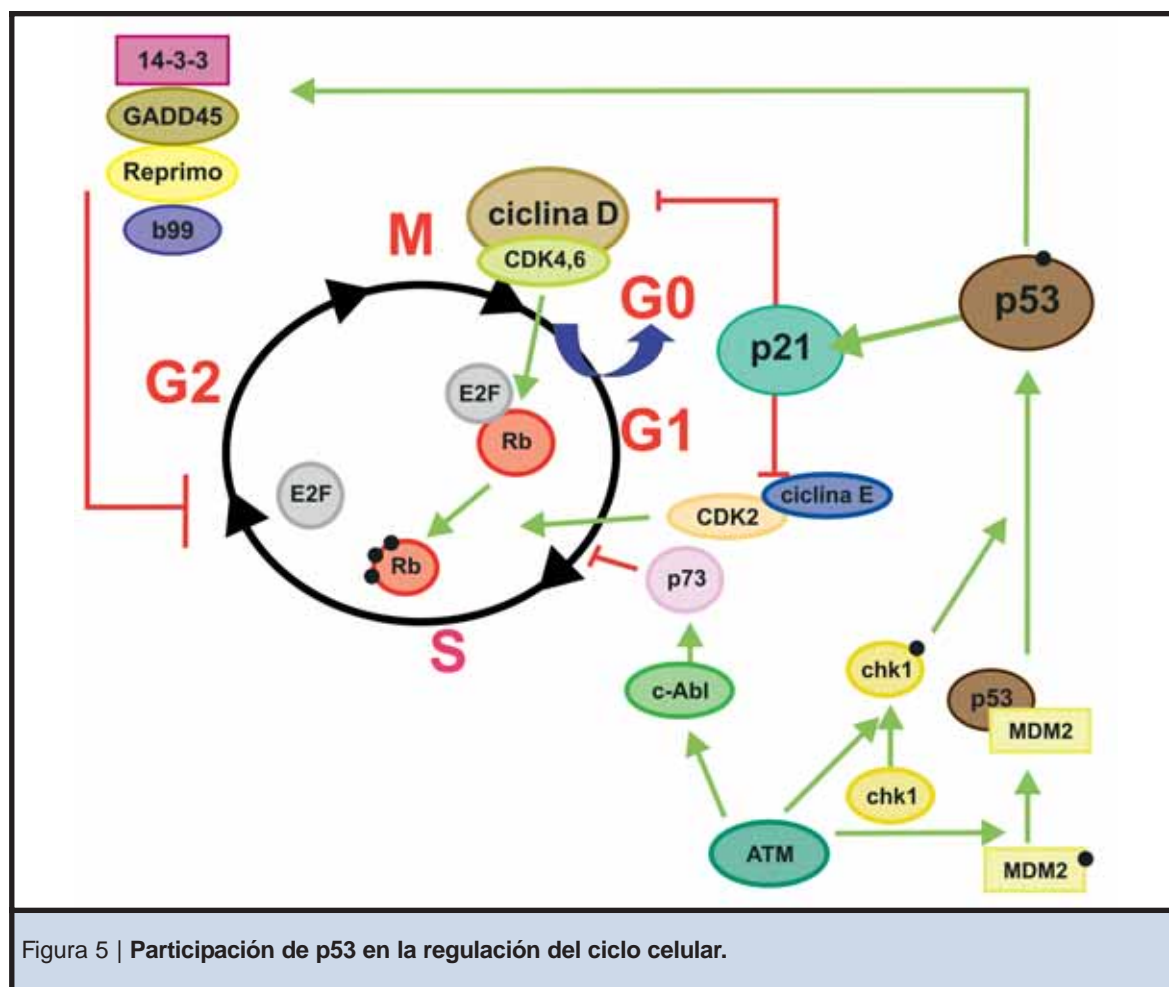
tipos celulares cercana a 15 min). La proteína p53 inactiva presenta una localización difusa a lo largo de toda la célula, en el citoplasma parece que se encuentra unida a proteínas, como parc, que impiden su desplazamiento hacia el núcleo [8]. Una vez estabilizada o activada migra al núcleo y a la mitocondria.

Los niveles proteicos de p53 sufren un aumento rápido en respuesta a diferentes estímulos entre los que destacamos: el daño directo al ADN (roturas de filamentos simples y dobles), la depleción de ribonucleótidos, la hipoxia, el golpe de calor, la exposición a monóxido de nitrógeno, la radiación gamma y U.V. y la presencia de dímeros de ciclobutano piridina. (Figuras 3 y 4). Este incremento rápido de los niveles de p53 es consecuencia de un mecanismo post-traduccional, de forma que cambios en el rango de transcripción desempeñan un papel menor, aunque no irrelevante. En células donde el genoma se encuentra seriamente dañado resulta muy ventajoso el hecho de que no exista necesidad de la transcripción de novo de la proteína, sino que se ve incrementada

su vida media por mecanismos post-traduccionales. Estas modificaciones post-traduccionales, como fosforilación, defosforilación, acetilación y sumolización, no sólo aumentan la vida media de la proteína sino que regulan su actividad biológica. Así, la fosforilación de residuos en las regiones amino y carboxi-terminal de p53 juega un papel decisivo en la función final de la proteína. La caseína cinasa I (ser6 y ser9) y II (ser392), ADN-PK (ser15 y ser37), ATM y ATR (ser15), CDK-activadora cinasa (CAK; ser33), cdk2 y cdc2 (ser315), PKC (ser378) son parte de una lista incompleta de cinasas que presentan entre sus sustratos la proteína p53.

La acetilación de algunos residuos de lisina (320 y 382) facilita la unión de p53 al ADN, o su sumolización modifican la actividad de p53. Por otro lado, la estabilidad de la proteína p53 puede ser regulada dependiendo de su estado redox y fármacos oxidantes o quelantes de metales alteran la conformación natural y de alguna manera disminuyen o neutralizan su capacidad de unirse al ADN.

La rápida disminución de los niveles de proteína p53 se lleva a cabo, en su mayor parte, a través de la vía de señalización ubiquitina-proteosoma, aunque también intervienen proteasas como la calpaína



Así mismo, p53 puede inhibir su propia síntesis uniéndose a su propio ARNm. La secuencia específica de unión al ADN, unida a la actividad de p53 constituye una retroalimentación negativa a través de la inhibición del dominio C-terminal. En situaciones de estrés hay un aumento en la unión de p53 al ADN, incrementando así su actividad bioquímica y biológica.

DEGRADACIÓN

La rápida disminución de los niveles de proteína p53 se lleva a cabo, en su mayor parte, a través de la vía de señalización ubiquitina-proteosoma, aunque también intervienen otras enzimas proteolíticas como son las calpaínas. Tres son los sistemas que preparan a p53 para su ubiquitinación: i) la cinasa JNK que en respuesta a daño en DNA en la fase G₀ del ciclo celular fosforila p53 en Thr 81. ii) el señalosoma COP9 (CSN) que fosforila la Thr155 y residuos cercanos [9], y iii) quizás el más importante, la proteína MDM2 (del inglés, murine double minute 2) que es la encargada de dirigir la translocación desde el núcleo al citoplasma [10].

MDM2 es un oncogen que codifica una fosfoproteína de 90 KDa que actúa como una enzima E3 ubiquitina proteína ligasa, una de las enzimas involucradas en el marcaje de la proteína p53, debido a su capacidad de interaccionar con el extremo amino terminal de p53. Se ha descrito un proceso de retroalimentación entre MDM2 y p53, donde p53 es capaz de unirse específicamente y regular positivamente la transcripción del gen MDM2 y, éste a su vez puede regular negativamente los niveles de p53 al inducir su rápida degradación. MDM2 es quizás el responsable de los bajos niveles de p53 en células no sometidas a estrés [11].

En algunas situaciones la transcripción de MDM2 es inducida más tarde que los genes diana de p53, este espacio temporal permite ejercer a p53 sus efectos bioquímicos y biológicos.

Mdm2 participa también en la estabilización de p53 en los procesos mediados por la proteína p19^{ARF}. La proteína p19^{ARF} secuestra a la proteína Mdm2 en el nucleolo, impidiendo que acceda al nucleoplasma donde interaccionaría con p53 y de esta manera p53 permanece

La función de p53 es inhibir el crecimiento celular, bien induciendo una parada del ciclo celular o bien activando procesos de muerte celular

ce activo más tiempo. Aunque también se postula que p19^{ARF} pueda inhibir la actividad ubiquitina ligasa de MDM2 sin que sea necesaria la traslocación al nucleolo.

En ratones donde se ha llevado a cabo la ablación del gen MDM2 tiene lugar una desregulación rápida de p53 y su exceso conduce a la muerte embrionaria, resultado letal que puede ser prevenido si se inactiva p53.

La vida media de p53 se encuentra también modulada por su grado de fosforilación. Una fosforilación disminuida incrementa el rango de degradación, como tiene lugar en la mutación de serina a alanina en la posición 15, y la fosforilación en el extremo N-terminal interfiere la interacción p53-MDM2 aumentando su estabilización.

FUNCIÓN

Como hemos ido exponiendo a lo largo de esta revisión, la función de p53 es inhibir el crecimiento celular, bien induciendo una parada del ciclo celular o bien activando procesos de muerte celular.

p53 en el ciclo celular.

P53 participa en el control del ciclo celular a nivel del punto G1/S evitando la entrada prematura en la fase S debido a que p53 actúa como un activador transcripcional de genes específicos como: p21, retinoblastoma, E2F, PCNA y GADD45 (*Figura 5*).

La proteína p21, también conocida como WAF-1 o CIP-1 pertenece a una familia de proteínas reguladoras del ciclo celular denominadas inhibidores mitóticos, y es la principal diana transcripcional de p53. p21 desarrolla una función crítica en la parada del ciclo celular en la fase G1 y S después de la detección de daño en el ADN [12]. p21 se une a los complejos ciclina-Cdk, implicados en el control de la actividad del ciclo celular en los puntos de control G1/S y G2/M, produciendo la inhibición de la actividad catalítica de estos. Así, por ejemplo, la proteína p21 inhibe el complejo ciclina D1-Cdk4 que desencadena la acumulación de la forma fosforilada del factor de transcripción retinoblastoma (Rb). El Rb es una fosfoproteína nuclear que desempeña un importante papel en el control de la división y diferenciación celular. El Rb en su forma desfosforilada se encuentra activado y gracias a la hendidura que posee en su estructura es capaz de unir y retener, al factor de transcripción nuclear E2F. E2F es una familia de factores de

transcripción que controlan el ciclo celular regulando la expresión de genes requeridos para la transición G1/S. Existen secuencias homólogas de los sitios de unión de E2F en un número de genes que codifican proteínas con dominios putativos en las fases de G1 a S del ciclo celular. Cada miembro de la familia E2F dimeriza con una proteína DP-1 para formar un complejo transcripcional E2F activo y de esta forma actúa como un freno para el ciclo celular.

Así mismo, p53 interviene en procesos de reparación del daño gracias a la modulación de una proteína que previene la replicación del ADN la PCNA (del inglés Proliferating Cell Nuclear Antigen). p53 inhibe la actividad de esta enzima por dos mecanismos, uno mediado por p21 que forma un complejo con PCNA y la inhibe o induciendo la sobreexpresión de GADD45. El GADD45 además de unirse a PCNA, regula la transcripción de la subunidad R2 de la ribonucleótido reductasa, enzima esencial para la síntesis y reparación del DNA, y de genes directamente implicados en la reparación de ADN, en concreto en la reparación por escisión de nucleótidos.

p53 y apoptosis

Cuando la célula es incapaz de subsanar el daño en el ADN, con la finalidad de evitar que dicho daño pase a las células hijas, p53 activa rutas de señalización que conducen a su muerte. Entre estas situaciones se encuentra daño acusado sobre el ADN, factores de supervivencia celular limitados o un oncogen activado que obliga a la célula a realizar el ciclo replicativo.

Los mecanismos por los que p53 induce muerte celular siguen siendo un enigma, y se ha postulado que p53 puede participar tanto de una forma directa como indirecta en dichos procesos, habiéndose descrito situaciones donde es necesario la transcripción de nuevos genes y otras donde no.

La aplicación de técnicas de análisis del genoma como "arrays" de ADN o de análisis seriado de expresión de genes (SAGE, Serial Analysis of Gene Expresión), ha permitido conocer alguno de los genes implicados en apoptosis regulados directamente por p53. Entre estos destacan miembros pro-apoptóticos de la familia de Bcl2, como bax, NOXA y PUMA y los denominados genéricamente como "p53 induced Genes" (PIGs) algunos de

los cuales participan en procesos de oxidación celular, y en la expresión de receptores de muerte como CD95 (Fas/APO-1), DR5 o PIDD.

La regulación de los procesos de apoptosis por p53 es muy fina y la activación transcripcional de estos genes de apoptosis regulados por unión de p53 en su región promotora no es idéntica para todos. Dependiendo del grado de activación de p53, éste es capaz de inducir unos u otros genes reguladores. Por ejemplo, la fosforilación de las serinas en las posiciones 6, 9,15,20 y 37, por cinasas como ATM, ADN-PK o Chk2, en respuesta a daño celular regula la expresión de genes asociados bien a la reparación o a la regulación del ciclo celular, mientras que la fosforilación de la ser46, por las cinasas p38aMAPK o HIPK2 contribuye a la activación de genes apoptóticos.

P53 puede también regular los procesos de apoptosis a través de mecanismos independientes de la transcripción [13]. En experimentos con fármacos inhibidores tanto de la transcripción como de la síntesis de proteínas p53 puede inducir apoptosis [14]. Los mecanismos de regulación de p53 no transcripcionales se asocian a la capacidad que tiene de interactuar con otras proteínas que pueden modificar su función. Entre éstas se encuentran proteínas virales como la proteína del adenovirus Ad E1B 55kD, o del virus de la hepatitis HBV X, o la interacción con securina, proteína responsable de la correcta segregación cromosómica, y que inhiben las funciones de p53. Pero no todas las proteínas que interactúan con p53 provocan una inhibición de su función, ASPP1 y ASPP2 (del inglés Apoptosis-Stimulating Protein for p53) interactúan con p53 e intensifican específicamente su función inductora de la apoptosis pero no la de parada del ciclo celular. Las ASPP intensifican la unión de p53 al ADN favoreciendo así su función de transactivación de genes proapoptóticos in vivo. ASPP1 y ASPP2 pueden también inducir apoptosis de una forma independiente de p53, mediante su unión a p63 y p73 y así estimulan sus funciones de transactivación sobre los promotores de genes como Bax, PIG3 y PUMA, pero no de mdm2 o p21^{WAF1/CIP1}. Por lo tanto, ASPP1 y ASPP2 son los primeros activadores comunes a todos los miembros de la familia de p53. De esta manera las ASPP regulan la función supresora de tumores de p53 in vivo, ya que la expresión de ASPP está frecuentemente disminuida en carcinomas de mama huma-

nos que expresan p53 nativa, pero no así en el caso de carcinomas con p53 mutada.

Se ha observado también la participación de p53 en la muerte neuronal que ocurre en procesos neurodegenerativos donde juega un papel importante la activación de los receptores de la familia del neurotransmisor glutamato, entre los que destaca la isquemia. Incrementos en p53 han sido descritos en modelos neurotóxicos como despolarización, radiación gamma y modelos de isquemia, entre otros [15-16].

DESREGULACIÓN DE p53.

Alteraciones en la transcripción de genes supresores de tumores pueden ser la respuesta a la pregunta que frecuentemente nos hacemos: "¿por qué algunos cánceres del mismo tipo histológico tienen diferente sensibilidad a la radio y quimioterapia?". Así, por ejemplo dentro de los tumores cerebrales se ha identificado la delección de genes supresores de tumores de determinados cromosomas: en el meningioma (cromosoma 22), neurinomas del acústico (17 y 22), hemangioblastoma (3p) y astrocitoma (cromosoma 10 y 17). Además, se ha observado que las células que carecen de p53 son resistentes a fármacos antitumorales ionizantes o quimioterapéuticos como el fluoracilo, el etoposide y la dopsorubicina, mientras que aquellas que poseen el gen p53 son sensibles a la terapia y desaparecen por apoptosis.

Casi la mitad de los cánceres humanos presentan mutaciones en el gen p53 y el 20% de estas mutaciones están concentradas en 5 codones habiéndose descrito, 18.585 mutaciones somáticas y 225 mutaciones en la línea germinal. En el caso de las mutaciones somáticas el 82% se corresponden con mutaciones puntuales, el 9% a delecciones, el 7% a mutaciones silenciosas y el 2% a otras como inserciones y repeticiones en tandem. Es interesante resaltar que mientras que las mutaciones de p53 son resultado de un cambio de sentido, que provoca cambios conformacionales en la proteína, aumentando su estabilidad aunque pierde su actividad; otros genes supresores de tumores mutados en algunos tipos de cáncer, como el retinoblastoma y la APC, presentan mutaciones "sin sentido", que dan lugar a una proteína truncada.

El análisis innumohistoquímico de p53 se ha correlacionado en una gran variedad de cánceres con parámetros clinicopatológicos. En el

El p53 se encuentra mutado en más del 50% de los tumores humanos; las mutaciones puntuales en 5 codones son las alteraciones más frecuentes. El análisis innumohistoquímico lo correlaciona con parámetros clinicopatológicos

España se ha convertido en el país elegido por Rhône Poulenc-Rorer para los ensayos clínicos con p53 en diversos procesos tumorales

carcinoma de próstata se ha relacionado la inmunopositividad de p53 con un mayor índice de Gleason, estado patológico y la presencia de metástasis. En cánceres escamosos de cabeza y cuello la presencia de expresión anormal de p53 se correlaciona con un aumento en el riesgo de recurrencia, resistencia a radioterapia y riesgo de desarrollar un segundo tumor primario. En un 40-75% de cánceres colorrectales la acumulación nuclear de p53 aberrante es un indicador de un peor pronóstico. Más del 50% de cánceres de mama invasivos contienen mutaciones en p53 y se asocia con una mayor agresividad y un peor pronóstico. En melanomas, la expresión de p53 mutado se asocia con un aumento en la profundidad de la invasión del tumor primario y en la presencia de metástasis [17].

Las formas mutadas de p53 se clasifican en i) aquellas que han perdido su actividad antiproliferativa y son muy poco transformantes y, ii) las que crean un alelo dominante que inactiva su propia función antiproliferativa, contrarrestando el funcionamiento en "trans", por su capacidad de oligomerización, del alelo no mutado en la misma célula y son muy transformantes. Esta última es una diferencia significativa con otros genes supresores de tumores mutados en algunos tipo de cáncer ya que al no formar complejos oligoméricos, la mutación de uno de sus alelos no es suficiente para bloquear su función.

MODULACIÓN FARMACOLÓGICA

La Farmacología ha realizado aproximaciones sobre la posibilidad de que p53 sea una diana terapéutica y hoy disponemos de modelos experimentales donde la modulación de la actividad de p53 presenta resultados atractivos.

El campo donde se han realizado mayores avances es el oncológico. Como hemos comentado la proteína p53 se encuentra mutada en más de la mitad de tumores sólidos incluyendo los de pulmón, colon y mama. La transferencia de genes supresores de tumores y de genes pro-apoptóticos a las células tumorales es recibida con gran atención. Los proyectos de terapia génica se centran fundamentalmente en reemplazar genes supresores defectivos o en la introducción de genes suicidas o inductores de apoptosis. La transferencia de genes citotóxicos a células tumorales es también conocida como GDEPT (*Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy*). La GDEPT incluye genes

como el p53, toxinas (ricina, toxina difterica, de pseudomonas, etc.), o proteínas sensibilizadoras como la enzima timidina quinasa o la interlucina-2.

Los protocolos y estudios experimentales sobre la sobreexpresión de p53 son una realidad y destacan especialmente aquellos que utilizan vectores retrovirales o adenovirales. La transferencia de p53 con adenovirus (Adp53) demuestra la capacidad selectiva de p53 de inducir apoptosis en tumores inyectados y en carcinomas localizados avanzados de pulmón de célula no pequeña es capaz de controlar temporalmente el tamaño de los tumores, alcanzando su remisión parcial al ser combinado con cisplatino. En tumores de cabeza y cuello Ad-p53 ha producido regresiones ocasionales de más del 50% del tamaño tumoral (2 de 17 pacientes evaluables) [18], y se ha aplicado también con éxito en el tratamiento de cánceres avanzados, como tumor de ovario, glioblastoma recurrente o carcinoma de célula bronquioalveolar, pulmón no microcítico y el tumor de cabeza y cuello, así como la tolerancia demostrada. Destacaremos los resultados de la inoculación intratumoral de Adp53 en pacientes con tumores muy avanzados de cabeza y cuello (entre otros de laringe, nasofaringe, lengua, etcétera) que muestran un incremento de la respuesta antitumoral frente a los tratamientos convencionales, como la quimioterapia, llegado a valores cercanos al 25% los casos de la enfermedad que deja de progresar, frente a un 8% de remisión que se observa en los enfermos tratados con citostáticos.

Las aproximaciones para normalizar el p53 se basan en tres estrategias: la primera consiste en inyectar el gen al paciente para que reemplace el alterado en las células tumorales; la segunda pretende introducir un gen que interactúe con el p53, provocando su suicidio; finalmente, la estrategia más radical es obtener una vacuna con p53.

España se ha convertido en el país elegido por Rhône Poulenc-Rorer para los ensayos clínicos con p53 en diversos procesos tumorales y entre los países europeos que están participando en los estudios del p53, España es el primero en número de pacientes y centros y curiosamente fue el primer país, después de Estados Unidos, en establecer los primeros ensayos clínicos de terapia génica. A principios de esta década, eran varios los ensayos abiertos en nuestro país con el p53 en cáncer de cabeza y cuello (fase III); para cáncer colo-

Hoy disponemos de inhibidores selectivos de p53 como los análogos de los tetrahydrobenzotiazoles (alfa-pifitri-na)

rectal (fase I); y numerosos estudios exploratorios en cáncer de pulmón [19].

Otras líneas de investigación farmacológicas aún en fases de desarrollo muy incipiente, si bien resultan muy prometedoras, postulan la utilización de pépticos miméticos de las regiones proteicas activas del p53, con el fin de que puedan tener efecto supresor antitumoral. Las nutlinas son proteínas que se adaptan perfectamente al lugar de interacción de MDM2 con p53 y evitan su unión e inhibición y de esta manera bloquean la división celular y desencadenan procesos de apoptosis.

En algunas patologías como los procesos degenerativos (Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica) p53 se encuentra sobre-activado. La inactivación de la ruta apoptótica conseguiría disminuir la muerte neuronal que ocurre durante el daño cerebral, de forma que disminuyan las alteraciones neurológicas que ocurren en la etapa inicial de la lesión cerebral. Hoy disponemos de inhibidores selectivos de p53 como los análogos de los tetrahydrobenzotiazoles (alfa-pifitri-na). El mecanismo de acción de la alfa-pifitri-na es

suprimir la transactivación mediada por p53. Estudios *in vitro* con alfa-pifitri-na muestran un efecto citoprotector del fármaco frente a estímulos apoptóticos (radiación gamma, e isquemia) [20].

La proteína p53 parece participar también en el mecanismo de acción de fármacos citoprotectores como el Litio en modelos excitotóxicos. Si bien quizá más que un efecto directo sobre la expresión de la proteína puede ser una consecuencia indirecta de la inhibición del flujo de calcio mediado por los receptores NMDA.

BIBLIOGRAFÍA

- Lane DP and Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979. 278: 261-263.
- De Leo AB, Jay G, Appella E, Dubois GC, Law LW and Old LJ. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979. 76: 2420-2424.
- Linzer DH and Levine AJ. Characterization of a 54 K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and in infected embryonal carcinoma cells. *Cell*. 1979. 1: 43-52.
- Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*. 1989;57(7):1083-93.
- Kaghad M, Bonnet H, Yang A, Creancier L, Biscan JC, Valent A, Minty A, Chalon P, Lelias JM, Dumont X, Ferrara P, McKeon F, Caput D. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell*. 1997;90(4):809-19.
- Wang XQ, Ongkeko WM, Lau AW, Leung KM, Poon RY. A possible role of p73 on the modulation of p53 level through MDM2. *Cancer Res*. 2001;61(4):1598-603.
- Irwin MS, Kaelin WG Jr. 2001. Role of the newer p53 family proteins in malignancy. *Apoptosis*. 2001. 6 (1-2):17-29.
- Nikolaev AY, Li M, Puskas N, Qin J and Gu W. A Cytoplasmic Anchor for p53. *Cell*. 2003, 112:29-40.
- Bech-Otschir D, Kraft R, Huang X, Henklein P, Kapelari B, Pollmann C, Dubiel W. COP9 signalosome-specific phosphorylation targets p53 to degradation by the ubiquitin system. *EMBO J*. 2001;20(7):1630-9.
- Tao W, Levine AJ. Nucleocytoplasmic shuttling of oncoprotein Hdm2 is required for Hdm2-mediated degradation of p53. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:3077-80.
- Oren M. Regulation of the p53 tumor suppressor protein. *J Biol Chem*. 1999;274(51):36031-4.
- el-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell*. 1993;75(4):817-25.
- Shaw P, Bovey R, Tardy S, Sahli R, Sordat R. and Costa J.. Induction of apoptosis by wild type p53 in a human colon tumor-derived cell line, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. 89, 4495-4499.
- Caelles C, Helmborg A. and Karin M.. p53-dependent apoptosis in the absence of transcriptional activation of p53-target genes. *Nature*, 1994. 370, 220-223.
- Jordán J, Galindo MF, Prehn JH, Weichselbaum RR, Beckett M, Ghadge GD, Roos RP, Leiden JM, Miller RJ. p53 expression induces apoptosis in hippocampal pyramidal neuron cultures. *J Neurosci*. 1997;17(4):1397-405.
- Jordán J, Galindo MF, Gonzalez-García C, Ceña V. Role and regulation of p53 in depolarization-induced neuronal death. *Neuroscience*. 2003;122(3):707-15.
- http://www.oncodx.org/onco/onco_v/about.htm
- Clayman GL, el-Naggar AK, Lippman SM, Henderson YC, Frederick M, Merritt JA, Zumstein LA, Timmons TM, Liu TJ, Ginsberg L, Roth JA, Hong WK, Brusio, P. and Goepfert H. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998. 16, 2221-32.
- <http://www.diariomedico.com/gestion/ges290999combis.html>
- Zhu X, Yu QS, Cutler RG, Culmsee CW, Holloway HW, Lahiri DK, Mattson MP, Greig NH. Novel p53 inactivators with neuroprotective action: syntheses and pharmacological evaluation of 2-imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazole and 2-imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzoxazole derivatives. *J Med Chem*. 2002. 45:5090-7.

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

Coordinado por Mercedes Villarroya

Instituto Teófilo Hernando (ITH), Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

EZETIMIBA, EL PRIMERO DE UNA NUEVA CLASE TERAPÉUTICA: LOS INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL

A raíz de unas jornadas organizadas por los laboratorios Merck Sharp & Dohme y Schering-Plough en Barcelona se estableció como foro de debate "El colesterol y los beneficios de los nuevos tratamientos hipolipemiantes". La ezetimiba, un nuevo fármaco que presenta un modo de acción único y diferente entre los hipolipemiantes, se convirtió en el elemento innovador del certamen. Este fármaco inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol biliar y de la dieta actuando con un modo de acción sinérgico y complementario al de las estatinas, lo que sugiere que la coadministración de ambos fármacos podría significar un hito en el tratamiento de las dislipemias porque permitiría tratar de manera integral las dos fuentes del colesterol.

Los estudios realizados con ezetimiba y estatinas en un total de 769 pacientes con hipercolesterolemia y publicados en el *American Journal of Cardiology* en noviembre de 2002 revelaron un incremento en el descenso de c-LDL de un 21% sin evidencias de interacciones medicamentosas, dado que la ezetimiba no es un sustrato del citocromo P450, ni incremento de los efectos secundarios propios de las estatinas.

Por último, es importante destacar que la ezetimiba presenta otras ventajas adicionales ya que no inhibe la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos o ácidos biliares y su cumplimiento terapéutico es mejor porque la dosificación es más cómoda que en terapias anteriores.

Josefina García Eguiagaray
ITH, UAM

NUEVOS FARMACOS ANTI-VIH

Hoy en día existen una gran cantidad de fármacos que actúan contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre ellos inhibidores de la replicación viral, inhibidores de proteínas del virus, etc. Actualmente se buscan dianas que ataquen al virus en las etapas previas a la infección, es decir en la entrada viral; con este objetivo se están diseñando una gran cantidad de fármacos. Conocemos en profun-

dididad las moléculas a las que el virus del SIDA debe unirse en la superficie celular para llevar a cabo su infección. Una de estas moléculas es el correceptor CCR5 que junto con la proteína CD4, en linfocitos CD4⁺, va a permitir la entrada del virus al interior celular. Esta molécula, CCR5, está siendo actualmente estudiada como posible diana farmacológica sobre la que dirigir fármacos que prevengan la entrada del VIH a la célula, e impidiendo así su replicación. Dentro de estos fármacos se encuentran Pro140 y SCH-D. Pro140 es un anticuerpo monoclonal contra el CCR5; afortunadamente esta molécula no es esencial para la salud humana y por tanto su bloqueo no implicaría efectos adversos, de hecho muchos individuos son genéticamente deficientes en CCR5 y tienen una gran dificultad en adquirir el VIH y en los casos en los que se produce la infección, la progresión de la enfermedad es muy lenta. El SCH-D es un inhibidor de CCR5. Algunos investigadores muestran su preocupación por si con el tiempo el uso de estos antagonistas favoreciera la emergencia de virus más letales que utilizaran el receptor CXCR4, ya que aquellos virus que eligen esta vía de entrada son más potentes que los que utilizan el CCR5.

Otra opción en desarrollo son los inhibidores de la entrada viral, como el BMS-488043, que bloquean la entrada del virus al prevenir la unión de la proteína gp120 de la cubierta viral con el receptor CD4; a diferencia del antagonista CCR5, este inhibidor actuaría contra las variedades virales que seleccionan tanto el correceptor CCR5 como el CXCR4. Los datos preliminares indican que este producto obtiene una reducción aproximada de diez veces en los niveles plasmáticos de ARN viral, lo que supone la primera demostración de que esta sustancia es capaz de reducir la replicación viral en humanos. Un nuevo fármaco que actúa contra la entrada viral es T-20 que está diseñado para evitar la fusión de membranas de virus-célula y de célula-célula, previniendo así un paso crítico de la infección viral. Con toda esta batería de fármacos, en combinación con los ya existentes que se usan en los tratamientos de pacientes con SIDA se abren nuevas posibilidades en el tratamiento de esta enfermedad.

José Javier Bravo Cordero
ITH, UAM

Correspondencia:

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

UNA GRAN ÉPOCA PARA LAS ENFERMEDADES LISOSÓMICAS

Los lisosomas son estructuras celulares rodeadas por una membrana que contienen gran cantidad de enzimas digestivas cuya función es degradar todas las moléculas inservibles para la célula. Son pues "estómagos" de la célula, sumamente peligrosos, ya que si estas "bolsas suicidas" se rompieran, las enzimas encerradas en su interior terminarían por destruir a toda la célula.

Son pues "estómagos" de la célula, sumamente peligrosos, ya que si estas "bolsas suicidas" se rompieran, las enzimas encerradas en su interior terminarían por destruir a toda la célula.

Los lisosomas son estructuras celulares rodeadas por una membrana que contienen gran cantidad de enzimas digestivas cuya función es degradar todas las moléculas inservibles para la célula. Son pues "estómagos" de la célula, sumamente peligrosos, ya que si estas "bolsas suicidas" se rompieran, las enzimas encerradas en su interior terminarían por destruir a toda la célula. Dentro de los enzimas del interior del lisosoma encargados de la degradación de los productos de deshecho del metabolismo celular, encontramos las hidrolasas ácidas, que actúan a pH ácido. Se ha visto que la ausencia o alteración de estas enzimas puede dar lugar a graves enfermedades, conocidas como alteraciones del almacenamiento de los lisosomas. Estas enfermedades pueden afectar entre 1000 y 10.000 pacientes en el mundo, siendo las más prevalentes la enfermedad de Gaucher, que cursa con una ausencia de la enzima glucocerebrosidasa, que aunque es la más extendida dentro de estas enfermedades de almacenamiento, no es tan grave como la de Fabry, Pompe, o Tay-Sach, siendo estas últimas responsables de graves problemas neurodegenerativos.

El hecho de que estas alteraciones cursen con la ausencia o mal funcionamiento de alguna enzima lisosómica, y que su bioquímica sea bien conocida, ha provocado que en los últimos años vivamos un gran apogeo de las industrias farmacéuticas empeñadas en encontrar fármacos que ayuden a estos pacientes a superar el deterioro provocado por estas enfermedades. Así, encontramos que grandes farmacéuticas como Genzyme, BioMarin o TKT están realizando grandes inversiones en sintetizar análogos de estos "catalizadores biológicos" bien por aislamiento desde otros organismos, o por síntesis de proteínas recombinantes. El hecho es que, independientemente del camino, estos estudios están culminado con grandes éxitos, como en el caso del compuesto GENZ-99067, un análogo del p4, responsable de la enfermedad de Tay-Sach, y que se encuentra ya en estudios preclínicos, y más allá, otros fármacos estarían ya en fases muy avanzadas para llegar a ser comercializados. En este sentido la FDA ha aprobado ya el uso de algunos fármacos que actúan remplazando las enzimas carentes, y que lograrán que en pocos años se puedan llegar a utilizar como tratamiento de ocho de estas enfermedades de almacenamiento de lisosomas. Ahora el reto estaría en encontrar una formulación de estas sustancias menos ardua para los pacientes (como es el caso de la administración oral),

para que su consumo sea lo más cómodo posible al enfermo

*Juana María González Rubio
ITH, UAM*

PEGILACIÓN VERSUS MICELAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS POCO SOLUBLES

Comento aquí una innovadora forma de obtener fármacos que escapen a las defensas naturales del organismo (barrera epitelial y sistema inmune), que puede facilitar el acceso de medicamentos poco solubles a su lugar de acción.

El organismo, con la barrera epitelial y el sistema inmune, se adapta para eliminar y destruir las sustancias extrañas que encuentra, incluso los fármacos. Cuando los fármacos son solubles se utilizan estructuras como los liposomas, donde se empaquetan, siendo así capaces de atravesar el sistema inmune. Sin embargo, los liposomas no están diseñados para transportar sustancias poco solubles, que es una característica de fármacos anticancerígenos, como el taxol. Para este tipo de sustancias se han desarrollado dos maneras de introducirlas en el organismo. La primera de ellas es a través de micelas, que forman un núcleo hidrofóbico en el que se introducen los fármacos anticancerígenos y pueden ser transportados al corazón de un tumor, antes que el organismo pueda reconocerlos y eliminarlos. La segunda es por medio de la PEGilación, un método en el que se cubre la macromolécula activa con polietilenglicol mediante enlace covalente, evitando su reconocimiento por el sistema inmune.

Para algunos científicos este último método puede ser conflictivo, debido a que se forman enlaces covalentes entre el polietilenglicol y el fármaco y de esta forma se puede alterar tanto la estructura como el sitio activo del fármaco; con los liposomas no se produce esto, aún cuando no son útiles para fármacos poco solubles. En este sentido, las micelas podrían ser la solución, según sugiere V. P. Torchilin (Northeastern University, Boston), debido a que, además de poderse utilizar para fármacos poco solubles, existe la posibilidad de dirigirlos mediante anticuerpos tumor-específicos. De hecho, las micelas cargadas de fármacos cáncer-específicos reconocen una gran variedad de células cancerígenas *in vitro* y provocan un aumento de la mortalidad de células cancerígenas *in vitro* e *in vivo*.

*Francisco Javier Egea Márquez
ITH, UAM*

Diccionario de términos farmacológicos y médicos



En esta sección iremos recogiendo paulatinamente 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. A continuación damos una lista de términos, que iremos engrosando en futuros números de AFT, que consideramos correctos en base a las opiniones vertidas en artículos publicados en esta sección con anterioridad y contando con nuestro Comité Asesor (en paréntesis, acepciones incorrectas).

- ADN
- Aleatorio
- Aleatorizar
- Bradicinina (bradiquinina)
- Citocina (citoquina)

- Fármaco (droga)
- Interleucina (interleuquina, interleukina)
- Investigación extramuros (outsourcing)
- Tolerabilidad (tolerancia)

¿Qué debemos decir?:

1. ¿Homeostasis o homeostasia?

2. ¿Orgánulo u organela?

3. ¿Potenciación a largo plazo o potenciación perdurable?

(del inglés LTP, "Long-Term Potentiation", que se refiere a la facilitación de la neurotransmisión glutamatérgica por un tren de pulsos despolarizantes, fenómeno relacionado con la formación de memoria en el hipocampo)

4. ¿Nifedipino o nifedipina?

Comité Asesor:
Jesús Florez Beledo
Fernando A. Navarro
Josep E. Baños

Abreviaturas más usadas

- **AEM:** Agencia Española del Medicamento
- **BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio
- **cm³:** centímetro cúbico ó mililitro
- **EMEA:** "European Medicines Evaluation Agency" (Agencia Europea del Medicamento)
- **FDA:** "Food and Drug Administration" (Agencia gubernamental que regula los medicamentos en EE.UU.)
- **i.v.:** intravenoso
- **d:** día
- **EE.CC.:** Ensayos Clínicos
- **g:** gramo
- **i.m.:** intramuscular
- **mg:** miligramo
- **mm:** milímetro
- **min:** minuto
- **%:** por cien
- **‰:** por mil
- **s:** segundo
- **s.c.:** subcutáneo
- **µg:** microgramo

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

Evolución histórica del tratamiento de la diabetes mellitus

Concepción Peiró Vallejo y Carlos F. Sánchez Ferrer

DE LA ANTIGÜEDAD A LA EDAD MEDIA

La descripción de enfermedades humanas identificables con la diabetes mellitus se remonta a las primeras actividades médicas conocidas. En el antiguo Egipto, según recoge el papiro de Ebers, datado alrededor de 1550 años a.c. y presumiblemente escrito por un médico-sacerdote, ya se hace mención de esta enfermedad y se aconseja un tratamiento a base de grasa de ternera, cerveza, hojas de menta y sangre de hipopótamo, junto con las pertinentes ofrendas y sacrificios a los dioses. Por su parte, los médicos hindúes Charak y Sushrut, que escriben entre 400 y 500 años a.c. son probablemente los primeros en reconocer el sabor dulce de la orina de los diabéticos. El diagnóstico se hacía no sólo probando el sabor de la orina sino al comprobar cómo las hormigas se congregaban alrededor de la orina seca. Charak y Sushrut también describieron que la enfermedad era más frecuente en personas indolentes, gordas y glotonas, que abusaban de los dulces y de las grasas. Para estos pacientes recomiendan ejercicio físico y dieta rica en fruta y verdura. Para los pacientes delgados en los que estos médicos estimaban que la enfermedad era mucho más grave, recomendaban una dieta rica en nutrientes.

En el mundo greco-romano, parece ser que la primera descripción clínica bien definida de la diabetes fue realizada por Aulus Cornelius Celsus, si bien fue Areteo de Capadocia en el siglo II d.c. quién proporcionó realmente la primera descripción detallada de dicha enfermedad que se conserva, acuñando el término de "diabetes", que significa "sifón" en griego. Areteo se refirió a la diabetes de la siguiente manera:

" La diabetes es una afección en la que la carne y los miembros se deshacen en la orina. Los pacientes orinan con inusitada frecuencia y el flujo es incesante, como al abrirse los acueductos. Su vida es corta, desagradable y dolorosa, la sed es insaciable aunque se beba demasiado y desproporcionada en relación con la cantidad de orina... Los pacientes sienten náuseas, fatiga y sed quemante, y al cabo de un tiempo expiran... "

Areteo de Capadocia aconsejaba una dieta restringida y vino diluido, mientras en los estados terminales de la enfermedad prescribía opio y mandrágora. Por su parte, Pablo de Aegina (ya en el siglo VII d.c.) asoció la diabetes con un estado de debilidad de los riñones,

*Concepción Peiro Vallejo
Carlos F. Sánchez Ferrer
Depto. de Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de
Madrid.*

*Correspondencia:
Concepción Peiro Vallejo
Depto. de Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de
Madrid.
Avda. Arzobispo Morcillo 4
28029 Madrid
C.e.: concha.peiro@uam.es*



Foto 1 | Detalle del papiro de Ebers



Foto 2 | Avicena ya nombraba la diabetes en su conocidísimo Canon

por lo que prescribió un remedio a base de hierbas, endivias, lechuga y trébol en vino tinto con decocciones de dátiles y mirto para beber en las primeras etapas de la enfermedad, seguido de cataplasmas a base de vinagre y aceite de rosas para aplicar sobre los riñones.

La asociación de la poliuria con un sabor dulce en la orina se cita en la literatura sánscrita y china de los siglos V y VI d.c. También alrededor del año 500 d.c., el médico chino Li Hsuan prescribía para tratar la diabetes, la abstinencia sexual y la dieta sin vino ni cereales salados.

La diabetes también se menciona en el Canon, la enciclopedia médica de Avicena (980-1037), cumbre de la medicina árabe y que, traducida al latín, ejerció una profunda influencia en la medicina medieval, tanto árabe como cristiana. Avicena recomendaba un tratamiento basado en altramuces y raíces de alholva y cedaria, que tienen propiedades hipoglucémicas.

EL RENACIMIENTO Y LOS SIGLOS XVII Y XVIII

En la Europa del siglo XVI se produce una profunda revisión del conocimiento heredado de la Antigüedad, que se critica y contrasta con los hallazgos realizados por los propios estudiosos. Esta profunda inquietud intelectual llevaría a crear las bases sobre las que se asienta la ciencia moderna, ya en el siglo XVII. En este contexto, el suizo Felipe Teofrasto Bombasto de Hohenheim (1491-1541), más conocido como Paracelso, fue el autor de la siguiente contribución a la historia de la diabetes. Paracelso, que daba gran importancia a la observación de la

orina como método de diagnóstico, observó que, tras ponerla en un recipiente y calentarla lentamente, la orina de enfermos diabéticos adquiriría una textura de jarabe. Además, tras la evaporación por calentamiento de dicha orina, quedaba un residuo blanquecino que él, erróneamente, identificó como sal. Paracelso propuso que al depositarse en los riñones de los enfermos, dicha sal provocaba los síntomas de poliuria y sed.

La primera referencia en la literatura médica europea sobre la presencia de azúcar en la orina de los pacientes diabéticos se realizó en el siglo XVII por el médico inglés Thomas Willis (1621-1675). Willis, en su escrito titulado "Diabetes, or the Pissing Evil" indica que "...antiguamente, esta enfermedad era rara pero, en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hace que encontremos casos con frecuencia, casi a diario se podría decir..." Willis describe la orina de los pacientes diabéticos como "...llamativamente dulce, como azúcar o miel y pegajosa...". Poco después, Thomas Sydenham (1624-1689), una de las cumbres de la medicina clínica en su tiempo, especulaba sobre la diabetes, sugiriendo que se trataba de una enfermedad sistémica de la sangre producida por una digestión defectuosa de los alimentos que obligaba a que parte de los nutrientes ingeridos tuvieran que ser excretados por la orina.

Durante el siglo XVIII se realizaron una serie de importantes hallazgos que empezaron a esclarecer la causa de la diabetes mellitus. Así, la primera mención de la hiperglicemia diabética fue realizada por el médico inglés Mathew



Como en otras áreas de la fisiología y la patología, fue el francés Claude Bernard (1813-1878), una de las mayores figuras de la medicina experimental, quien puso las bases del metabolismo de la glucosa

Dobson (1725-1784). Este médico de Liverpool publicó en 1776 unas observaciones de su paciente Peter Dickonson (que eliminaba hasta 28 pintas, unos 14 litros, de orina a día) describiendo el sabor dulce no sólo de la orina, sino también del suero. Además, también observó que el residuo blanquecino que quedaba tras la evaporación de la orina "...sabía dulce como el azúcar moreno, de modo que no podía distinguirse del azúcar por el gusto..". Dobson pensó que, por algún defecto de la digestión, el azúcar se formaba en la sangre y que el exceso de azúcar formado era eliminado después por los riñones.

Unos años más tarde, John Rollo (muerto en 1809), cirujano escocés de Edimburgo, observó detalladamente dos casos de diabetes y describió muchos de los síntomas, incluyendo el olor a acetona, que el confundió con olor a manzana. Rollo pensaba que el azúcar se formaba en el estómago a partir de los vegetales. Por ello, Rollo prescribió una dieta pobre en verdura e hidratos de carbono y rica en alimentos de origen animal, como la carne, así como complementos a base de antimonio, opio y digital. Con esta dieta, Rollo observó que se reducía el azúcar en sangre con lo que obtuvo una cierta mejoría de al menos uno de sus pacientes. También fue Rollo el primer autor que aplicó el adjetivo "mellitus" (del latín mellis, miel) sobre el término diabetes para configurar el nombre con que actualmente se conoce a esta enfermedad.

EL SIGLO XIX

A lo largo del siglo XIX se produce un desarrollo extraordinario de las ciencias experimenta-

les que dio lugar a más avances científicos de los que se habían conseguido en todos los siglos anteriores. En lo que a la diabetes mellitus se refiere, vale la pena destacar cómo el químico francés Michel Chevreul (1786-1889) demostró en 1815 que el azúcar en la orina de los diabéticos era "azúcar de uva" o glucosa. Asimismo, a lo largo de este siglo se fueron desarrollando métodos analíticos desde la química para medir los niveles de glucosa en sangre y orina. Desgraciadamente, eran métodos laboriosos y que requerían grandes muestras de sangre u orina, por lo que fueron poco operativos en clínica hasta la introducción en 1913 del sistema desarrollado por el médico noruego Ivar Christian Bang (1869-1918).

Como en otras áreas de la fisiología y la patología, fue el francés Claude Bernard (1813-1878), una de las mayores figuras de la medicina experimental, quien puso las bases del metabolismo de la glucosa. Cuando empezó a trabajar sobre el asunto, en 1843, la teoría en vigor preconizaba que el azúcar podía ser sintetizado exclusivamente por las plantas, de modo que el metabolismo animal sólo podía descomponer estas sustancias originariamente formadas en las plantas. También se pensaba que la sangre contenía azúcar solamente tras las comidas o en situaciones patológicas como la diabetes. Entre 1846 y 1848 Claude Bernard demostró que la glucosa estaba presente en la sangre de animales sanos, incluso en ayunas. También encontró mayor cantidad de glucosa en la vena hepática que en la porta, así como "enormes cantidades" de una sustancia similar a la fécula en el hígado, pero no en otros órganos, la cual podía ser convertida en glucosa. Denominó a esta sustancia glucógeno (formador de glucosa) y emitió su hipótesis, la teoría "glucogénica", según la cual el azúcar absorbido en el intestino es convertido por el hígado en glucógeno, donde se almacena hasta su liberación eventual al torrente circulatorio.

Sin embargo, durante la primera mitad del siglo XIX la causa de la diabetes mellitus continuaba siendo un misterio, ya que las autopsias realizadas generalmente no mostraban lesiones que pudieran relacionarse con la enfermedad. La función del páncreas como órgano capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre se descubrió de forma azarosa en Septiembre de 1889, cuando los médicos alemanes Oskar Minkowski (1858-1931) y Josef von Mering (1849-1908) realizaron la pancreatoma de un perro con el fin de averiguar si el jugo pancreático era esencial

LaGuése denominó a estos racimos celulares "islotos de Langerhans" y propuso que representaban la parte endocrina del páncreas. Unos años más tarde, en 1909, el belga Jean de Meyer denominaría "insulina" (del latín "insula", que significa islote) a esta todavía hipotética sustancia de efecto hipoglucemiante producida por estos islotes pancreáticos y secretada al medio interno

para la digestión. Tras la operación, el técnico de laboratorio indicó a Minkowski que el animal presentaba una gran incontinencia urinaria, lo que recordó a los científicos los síntomas de una diabetes grave, como poliuria, polidipsia y polifagia. Minkowski encontró entonces altos niveles de glucosa en sangre y orina, con lo que quedó establecido que el páncreas era un órgano esencial en la regulación del metabolismo de la glucosa.

Por aquel entonces, Junio de 1889, acababa de ser propuesto el concepto de "secreción interna" por el conocido fisiólogo francés Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894). Basándose en ello, el médico belga Gustave-Edouard LaGuèse (1861-1922) propuso en 1893 que existía una secreción interna del páncreas y sugirió que esta secreción se originaba en unos acúmulos celulares pancreáticos, morfológicamente diferentes de la glándula exocrina y agrupados en forma de racimos, que habían sido descritos en 1869 por el joven estudiante de Medicina de 22 años Paul Langerhans (1847-1888). LaGuèse denominó a estos racimos celulares "islotos de Langerhans" y propuso que representaban la parte endocrina del páncreas. Unos años más tarde, en 1909, el belga Jean de Meyer denominaría "insulina" (del latín "insula", que significa islote) a esta todavía hipotética sustancia de efecto hipoglucemiante producida por estos islotes pancreáticos y secretada al medio interno.

La escasez terapéutica de los tratamientos vigentes en el siglo XIX

Si bien a finales del siglo XIX los conocimientos en cuanto a la etiología de la diabetes mellitus habían avanzado de manera considerable, no ocurría lo mismo en lo referente a un tratamiento eficaz de la enfermedad. De hecho, los pacientes diabéticos tenían escasas posibilidades de supervivencia y, en lo esencial, los tratamientos existentes diferían en poco de lo propuesto 2000 años antes por Areteo. Así, a finales del siglo XIX y principios del siglo XX, se prescribían remedios de muy diversa naturaleza. Tomando como ejemplo la Guía-Formulario de Terapéutica del Dr. V. Herzen, se encuentran diferentes aproximaciones terapéuticas (dietéticas, higiénicas y medicamentosas) para el tratamiento de la diabetes mellitus ó, como consta en el formulario, diabetes sacarina.

En primer lugar, se establece un régimen alimenticio que "debe observarse rigurosamente" y del que deben eliminarse por completo "el

azúcar y todos los manjares, frutos y raíces azucarados (uvas, melones, higos, remolachas, nabos, zanahorias)". Otros alimentos feculentos como pan, pastas, judías, lentejas o patatas deben ser objeto de una "disminución todo lo completa posible", mientras que "se autoriza el consumo de huevos, carnes de toda especie, volatería, caza no manida, pescados de todas clases, quesos frescos". Se recomienda sustituir el azúcar por "cristalosa o sacarina" y en cuanto a las bebidas se permite a los diabéticos "beber, aun en abundancia, agua fresca, aguas alcalinas, infusión de semillas de lino, de enebro, te ligero, café, mate, kola, edulcorados con sacarina y cocimiento de quina a 15 gramos por litro (ebullición de quince a veinte minutos) ó cocimiento de cereales. Poco vino de Borgoña ó de Burdeos; nada de vinos dulces, de champagne, ni licores. Permítase la cerveza y la sidra a dosis moderadas".

El segundo objetivo terapéutico es el mantenimiento de una "higiene estimulante de la nutrición". Consiste en la realización de ejercicio físico cotidiano. "Insístase, sobre todo, en dar paseos a pie al aire libre; aconsejar la gimnasia, esgrima, patinaje, equitación y el ejercicio de remar. Todos los ejercicios corporales son favorables, pero deben practicarse con moderación, sin fatiga, pues los sudores profusos son perjudiciales para los diabéticos. Prescribáanse tres baños templados a la semana, seguidos de enérgicas fricciones y de masaje; en verano, baños de mar ó de río, muy cortos, con la condición de que reaccione el enfermo".

Otros consejos de higiene general preconizan "el empleo de franela, pues son muy perjudiciales los enfriamientos a los diabéticos". Además, "es conveniente evitar la fatiga, las pasiones y las violentas emociones; las costumbres de cada día han de ser juiciosamente ordenadas. Poco ó ningún trabajo intelectual".

En el caso concreto de las mujeres se ofrecen las siguientes recomendaciones:

La mujer soltera: no debe casarse.

La mujer casada: no le es conveniente el embarazo

La mujer que haya parido: le es perjudicial la lactancia.

Por ultimo, el tratado ofrece un "tratamiento medicamentoso". Se prescriben alcalinos, que se toman para "combatir la glicosuria y principalmente para prevenir intoxicación ácida, antes de las dos principales comidas en un vaso de agua de Vichy (Hauterive) ó de Vals (Saint-Jean)...

R. Carbonato de litina.....10 gr"

Además de los alcalinos, se recomienda tomar "durante seis a diez y quince días de cada mes antipirina, a la dosis de 1, 2 ó 3 gramos, al día excepto en los casos en que exista albuminuria (más de 1 gramo)

R. Antipirina.....10 a 20 gr
Bicarbonato sódico.. 20 gr"

Los alcalinos y la antipirina deben asociarse a "los opioides (extracto tebaico, ó mejor codeína en caso de uso prolongado):

R. Extracto tebaico.....10 a 15 gr
Antipirina.....6 a 10 gr
Bicarbonato sódico.....5 gr
Agua destilada..... 250 cc
Sacarina.....20 gr

R. Codeína.....10 a 15 gr
Antipirina.....6 a 10 gr
Bicarbonato sódico.....5 gr
Acido tartárico.....50 gr
Sacarina.....1 gr"

Algunos hallazgos clínicos en la diabetes mellitus durante el siglo XIX

Pese a la impotencia terapéutica de la Medicina durante el siglo XIX, se registraron notables avances en el diagnóstico y clasificación de los complejos sintomáticos y de la historia natural de la enfermedad. De este modo, muchas de las complicaciones mayores de la diabetes mellitus fueron descritas antes de 1900. Así, la primera descripción de la retinopatía diabética fue realizada por Eduard von Jaeger (1818-1884) en 1869. Edward Nettleship (1845-1913) describió los microaneurismas retinianos en 1879 y la retinopatía proliferativa en 1888. El cuadro completo de la retinopatía diabética, su clasificación y su relación con la diabetes fue establecido por Julius Hirschberg (1843-1925).

Los síntomas neuropáticos de los pacientes diabéticos habían sido ya mencionados por Rollo a finales del siglo XVIII y fue Marchal de Calvi en 1864 quien los vinculó de forma específica a la diabetes. En 1885, Frederick Pavy (1829-1911) publicó en Lancet una magnífica descripción clínica de la neuropatía diabética. Por su parte, en 1895, el patólogo alemán Wihem Griesinger describió lesiones renales en prácticamente la mitad de una serie de 64 autopsias realizadas en pacientes diabéticos adultos.

Asimismo, el médico francés Etienne Lancereaux (1829-1910) estableció una clasificac-

ción de la diabetes, con dos formas, una presente en sujetos delgados, que denominó diabetes magra (*diabète maigre*), distinguiéndola de la diabetes grasa (*diabète gras*) de los sujetos obesos. La de Lancereaux, en 1880, casi 2500 años después de la de los hindúes Charak y Sushrut, es la primera de las clasificaciones modernas de la diabetes mellitus.

EL SIGLO XX

Las dietas draconianas de Allen

En los albores del siglo XX, a pesar de los avances en el conocimiento de la etiología de la enfermedad, los pacientes diabéticos seguían sin disponer de remedios eficaces contra su enfermedad, lo que no cambiaría hasta el descubrimiento de la insulina. En 1913, el diabetólogo de Boston Frederick Madison Allen (1876-1964) propuso como terapia el seguimiento de una dieta draconiana por parte de los enfermos diabéticos. Este tipo de abordaje había sido ya sugerido en 1875 por Apollinaire Bouchardat (1806-1886) que proponía un intenso ejercicio físico y "...manger le moins possible...". Allen llevó a su extremo el tratamiento, con dietas de auténtica inanición, que en algunos casos prolongaba la supervivencia unos meses o unos pocos años, aunque a expensas de una calidad de vida muy pobre e incluso de muertes por malnutrición (en los casos de diabetes más graves, la elección terminaba siendo "...morir de diabetes o morir de hambre..."). Evidentemente, conseguir el adecuado cumplimiento terapéutico con dicho tratamiento no era sencillo y obligaba a internar a los pacientes y tratarlos con rígidas normas. Sin embargo, tuvo importantes defensores, como Elliot Proctor Joslin (1869-1962), uno de los más relevantes diabetólogos de la primera mitad del siglo XX, que apoyó esta terapia hasta el descubrimiento de la insulina.

Las propuestas de Allen fueron apoyadas en Gran Bretaña por Graham, que preconizó el valor del reposo alimenticio, considerado como "...una revolución en el tratamiento de la diabetes sacarina...", tal y como se recoge en el Malcolm Morris y traducido al español por los Drs. D. Jesús M^a Bellido, del Instituto de Fisiología de Barcelona, y D. Santiago Pi y Suñer, de la Facultad de Medicina de Zaragoza. El objeto de estas dietas era "acostumbrar" el metabolismo de los enfermos diabéticos a una menor ingesta calórica. De esta manera, los

El gran hito histórico que supone un punto de inflexión en el tratamiento de la diabetes mellitus sobreviene en 1921 con el descubrimiento de la insulina

pacientes podrían cubrir sus necesidades energéticas con cantidades de alimento que no fueran perjudiciales para la progresión de su enfermedad. En el tratado anteriormente citado se prescribe la dieta de Graham, por considerarse menos estricta que la de Allen. Esta dieta consistía en "dos días de ayuno" permitiéndose tan sólo la ingesta líquida, seguidos de "dos días de vegetales y huevos" y ocho días de "régimen progresivo" en los que se iban introduciendo de manera pautada otro tipo de alimentos. Como control de la eficacia de la dieta se controlaban los niveles de azúcar en sangre.

Como ya se ha comentado, estas dietas consiguieron únicamente prolongar en algunos meses la vida de los enfermos.

El descubrimiento de la insulina

El gran hito histórico que supone un punto de inflexión en el tratamiento de la diabetes mellitus sobreviene en 1921 con el descubrimiento de la insulina. Para entonces, ya habían realizado alguno intentos para aislar algún componente del páncreas capaz de controlar la glucemia. Se trataba de una empresa compleja, ya que las enzimas proteolíticas del páncreas exocrino, mucho más abundante, destruían la secreción endocrina. Los extractos pancreáticos utilizados en estos primeros estudios fueron inactivos e incluso produjeron importantes efectos adversos. El primero en alcanzar resultados alentadores fue el médico alemán Georg Ludwig Zuelzer (1840-1849) quien en 1906 obtuvo una serie de extractos pancreáticos capaces de reducir los síntomas de diabetes en perros previamente pancreatectomizados. Zuelzer incluso administró este extracto a un paciente diabético en estado terminal, que mejoró temporalmente hasta que el extracto se agotó. Durante los años siguientes, Zuelzer prosiguió su trabajo, intentando interesar a medios académicos y compañías farmacéuticas, con discretos resultados. Su mayor dificultad fue la difícil reproducibilidad de los resultados, ya que unos sujetos mejoraban y otros no, posiblemente dependiendo del grado de riqueza en insulina de los extractos pancreáticos utilizados. Por otra parte, en muchas ocasiones la administración de los extractos pancreáticos originaba graves efectos adversos, como fiebre, vómitos y convulsiones. En 1911, Zuelzer consiguió ayuda de Hoffman-La Roche e incluso patentó un "Preparado Pancreático para el Tratamiento de la Diabetes". Sin embargo, no consiguió resolver los problemas de

toxicidad e irregular eficacia y, finalmente, el estallido de la Primera Guerra Mundial interrumpió sus trabajos. Este y otros intentos similares que también fracasaron, como los de Ernest L Scott (1877-1966) en Chicago en 1911-1912, hicieron que cundiera un claro escepticismo, cuyo máximo exponente fue Frederick M. Allen, el propulsor de las dietas draconianas, que en 1913 concluyó que "Todas las autoridades están de acuerdo sobre el fracaso de lo operapia pancreática para el tratamiento de la diabetes..., las inyecciones de preparados pancreáticos han demostrado ser ineficaces y peligrosas."

Pese a este rechazo, algunos investigadores continuaron infatigablemente investigando sobre el tema. Un poco más tarde, en 1916, el médico rumano Nicolás Paulesco consiguió preparar potentes extractos a partir de páncreas de perro y de buey, demostrando que con ellos se podía revertir la hiperglucemia y glicosuria en perros diabéticos. Aunque sus extractos producía fiebre con frecuencia, Paulesco demostró que la fiebre no era la causante del efecto hipoglucemiante. También comprobó que los extractos reducía la glucemia en perros no pancreatectomizados. Desgraciadamente para él, la ocupación austriaca de Rumanía durante la Primera Guerra Mundial retrasó varios años la publicación de sus trabajos. De hecho, las observaciones de Paulescu sobre lo que él denominó "pancreatina" no se publicaron hasta 1921-1922.

La culminación de todos estos trabajos se produjo en Toronto, durante el verano de 1921 y ha sido descrita espléndidamente por Michael Bliss (1982). En Octubre de 1920, el joven cirujano Frederick Grant Banting (1891-1941), básicamente dedicado a la ortopedia y carente de toda experiencia en investigación, tras ciertas lecturas, había tenido una idea para aislar extractos de islotes pancreáticos que no estuvieran contaminados por el páncreas exocrino: la idea era ligar el conducto pancreático para producir la atrofia de la glándula y posteriormente extraer el componente hipoglucemiante del tejido remanente no atrofiado. Banting le expuso su idea a un reputado profesor de Fisiología de la Universidad de Toronto, John James Rickard Macleod (1876-1935). Parece que Banting no impresionó especialmente a Macleod, que además participaba en la corriente de escepticismo hacia los extractos pancreáticos: en un escrito suyo de 1913 arguye sobre la gran improbabilidad de conseguir ais-



Foto 4 | **Frederick Grant Banting**, fué el impulsor del descubrimiento de la insulina

La idea de Banting era ligar el conducto pancreático para producir la degeneración de las células del páncreas exocrino y conservar únicamente los islotes de Langerhans

lar el factor secretado internamente por el páncreas. Pese a ello, en el verano de 1921 y antes de partir para sus vacaciones en Escocia, accedió a proporcionarle un laboratorio, unos perros para sus experimentos e incluso un asistente, un joven estudiante de Medicina llamado Charles Herbert Best (1899-1978). Se dice que Best y otro estudiante lanzaron una moneda al aire para decidir quién se quedaba con Banting,..... y Best *perdió*.

Como ya se ha comentado, la idea de Banting era ligar el conducto pancreático para producir la degeneración de las células del páncreas exocrino y conservar únicamente los islotes de Langerhans. Este abordaje había sido ensayado infructuosamente por Scott unos años antes y, posiblemente, la habilidad quirúrgica de Banting le permitió alcanzar mejores resultados, aunque en muchos de los animales operados no se producía la esperada atrofia pancreática. Sin embargo, tras repetidos intentos consiguió su propósito. A continuación, extrajo el páncreas atrofiado, que fue enfriado y macerado en solución de Ringer y posteriormente filtrado. Los diferentes extractos fueron ensayados en perros previamente pancreatectomizados en los que Best medía la glucemia y la glucosuria. Finalmente, consiguieron resultados espectaculares en los que perros diabéticos casi agonizantes se recuperaban de forma casi milagrosa. Así terminó el verano de 1921, en el que estos dos todavía inexpertos investigadores tuvieron que hacer frente al calor, las penurias económicas de Banting e incluso las amenazas de los antiviviseccionistas pero, a pesar de

todo, pudieron presentar datos importantes a Macleod cuando éste regresó de sus vacaciones.

En los meses siguientes mejoraron sus condiciones de trabajo y Banting y Best desarrollaron nuevos métodos para obtener extractos pancreáticos sin necesidad del engorroso método de la atrofia pancreática por ligadura. En primer lugar, utilizaron páncreas fetales bovinos (ricos en insulina) y posteriormente utilizaron la extracción alcohólica para conseguir extractos de páncreas adultos íntegros y frescos. Además, consiguieron prolongar notablemente la supervivencia de los perros pancreatectomizados (entre otros, la famosa perrita Marjorie). Sin embargo, quedaba todavía un problema esencial, el aislamiento y purificación de la misteriosa sustancia presente en los extractos pancreáticos. Con este objetivo se incorporó al equipo James Bertram Collip (1892-1965), un bioquímico con amplia experiencia que mejoró de forma sustancial los procedimientos de extracción y purificación. Collip también descubrió que los extractos reducían la glucemia en perros o conejos no diabéticos, lo que incluso producía la muerte por coma hipoglucémico.

Por desgracia, conforme progresaban los trabajos científicos, se deterioraban las relaciones personales entre los investigadores. Banting tenía poca formación previa, era inseguro, tímido y bastante suspicaz. No era brillante como orador y no se integraba con facilidad en el mundo académico al que pertenecían Macleod y Collip. No fue afortunado en su primera exposición pública de los datos frente un auditorio científico frente al que Macleod asumió la discusión y eso le llevó a sospechar, parece que sin motivos evidentes, que Macleod y Collip querían "robarle" su trabajo. Ello produjo recelos y un evidente espíritu de competencia entre los investigadores para realizar el primer ensayo clínico. El primer ensayo clínico de lo que luego se llamaría "insulina" se realizó el 11 de Enero de 1922 en un muchacho de 14 años, Leonard Thompson, que se encontraba en un estado muy avanzado de diabetes y apenas pesaba 30 Kg. Se le administró un extracto pancreático preparado por Best, que redujo levemente la glucemia pero no modificó la sintomatología e incluso produjo un absceso estéril. Unos días después, el 23 de Enero, se repitió el ensayo en el joven Thompson, pero esta vez con extracto preparado por Collip. En este caso, el resultado fue espectacular, con una normalización de la glucemia en unas horas y una impre-

El director de investigación de Eli Lilly and Company Ltd, George H. A. Clowes, apostó desde el principio por la importancia del hallazgo y apenas un año después de su descubrimiento se desarrolló la producción industrial de insulina en la plante de Lilly en Indianápolis



Foto 5 | John James Rickard Macleod, compartió Nobel con Banting

sionante mejoría clínica en los diez días siguientes. Los primeros datos clínicos de siete casos se publicaron en el Canadian Medical Association Journal en 1922 y revolucionaron radicalmente el tratamiento de la diabetes. El tratamiento se expandió inmediatamente a los Estados Unidos (una de las primeras pacientes tratadas allí fue Elisabeth Hughes, hija del Secretario de Estado del Gobierno federal).

El nombre de insulina fue acuñado por Macleod (Banting y Best habían propuesto el de isletina) ignorando seguramente que este nombre ya había sido sugerido por el belga Jean de Meyer en 1909 para denominar al misterioso

factor pancreático hipoglucemiante. La insulina tuvo un éxito y una expansión extraordinarios en los meses siguientes, aspecto en el que jugó un importante papel la industria farmacéutica norteamericana. El director de investigación de Eli Lilly and Company Ltd, George H. A. Clowes, apostó desde el principio por la importancia del hallazgo y apenas un año después de su descubrimiento se desarrolló la producción industrial de insulina en la plante de Lilly en Indianápolis. También en 1923, Banting y Macleod recibieron en el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la insulina, lo que dio luz pública a las discordias entre los investigadores. Banting protestó porque se hubiera excluido a Best y compartió el premio con él, lo que motivó que Macleod compartiera el suyo con Collip. Al margen de estas polémicas, la relevancia del hallazgo no pasó desapercibida a sus contemporáneos, que se dieron cuenta de que se abría una nueva era en la terapéutica. A modo de curiosidad, el gran clínico catalán Augusto Pi y Suñer, menciona ya la opoterapia insulínica en su prólogo al Diccionario de Medicina Práctica de Sir Malcolm Morris, en cuyo texto se postula la dieta de Allen como terapia de la diabetes, y el traductor se ve obligado a añadir una breve entrada sobre el trabajo de los investigadores canadienses.

BIBLIOGRAFÍA

Textos:

- BLISS, M. The discovery of insulin. The University of Chicago Press, Chicago & McClelland and Stewart Limited, Toronto, 1982.
- DUJARDIN-BEAUMETZ, YVON, P. Formulario práctico de terapéutica y farmacología. Librería Editorial de Bailly-Ballière e hijos, Madrid, 1894.
- GARCIA-VALDECASAS, F. Farmacología experimental y terapéutica general. Barcelona, 1946.
- HERZEN, V. Guía-formulario de terapéutica. Hijos de J. Espasa, Barcelona, P. 1919.
- MARFORI, P. Tratado de farmacología y terapéutica. Manuel Marín, Barcelona, 1919.
- MORRIS, M. Diccionario de medicina práctica. Montaner y Simón, Barcelona, P. 1922.
- SILVERMAN, M. Drogas mágicas (Magic in a bottle). Editorial Suramericana, Buenos Aires, 1947.
- ALBERTI, KGMM, ZIMMET, P, DEFRONZO, RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & sons Ltd, Chichester, 1997.
- TATTERSALL RB: The history of diabetes mellitus. En "Textbook of Diabetes" 3rd Ed, Pickup JC y Williams G (eds). Blackwell Scientific, Oxford, pp 1.1-1.22, 2003.

Páginas web de Internet:

- http://www.iqb.es/DD_Mellitus/Historia/Historia01.htm
- <http://www.museodeldiabete.org/storia01.htm>



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

1. DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS:

ENTIDAD	OFICINA	D.C	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 FARMACOLOGÍA.

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

- Entregar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos 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)

26-29 de Septiembre 2004

XXVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, SALAMANCA

<http://www.socesfar.com>

3-5 de Octubre, 2004

American College of Clinical Pharmacology (ACCP)
33rd Annual Meeting. Phoenix, AZ, USA

<http://www.accp1.org/>

20-22 Octubre 2004

The Cytoskeleton and Synaptic Function
The 14th Neuropharmacology Conference. San Diego, USA

<http://www.neuropharmacology-conference.elsevier.com/>

21-22 Octubre 2004

Six Decades of GABA. Coronado, San Diego

<http://www.gaba-conference.elsevier.com/>

2-5 Diciembre 2004

OARSI 9th World Congress on Osteoarthritis.
Chicago, IL USA

<http://www.oarsi.org/>

18-22 Marzo 2005

61st Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI).
San Antonio, TX

http://www.aaaai.org/members/meeting/future_meetings.stm

18-21 de Septiembre, 2004

International conference Life Sciences '04, Nova Gorica, Slovenia

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

26-30 de Septiembre 2004

2nd James Black Conference: New Targets in Pain and Inflammation

<http://www.bps.ac.uk/BPS.html>

12-15 de Octubre 2004

II Congreso Internacional de Farmacología y Terapéutica
V Congreso de la Sociedad Cubana de Farmacología, Ciudad de la Habana, Cuba

20-23 Octubre 2004

33rd European Symposium on Clinical Pharmacy of the European Society of Clinical Pharmacy (ESCP).
Prague, Czech Republic

<http://www.escpweb.org/site/cms/>

24-27 Octubre 2004

The 38th Congress of the South African Pharmacology Society. Bloemfontein, South Africa

http://www.sapharmacol.co.za/File_htm/Congress/3-02-01.htm

14-16 Diciembre 2004

BPS Winter Meeting. University of Newcastle

<http://www.bps.ac.uk/BPS.html>

Más información en la web de la Sociedad Española de Farmacología:
<http://www.socesfar.com>

Cursos y Másters

CURSOS Y MÁSTERS

Octubre 2004 a junio del 2005	Octubre 2004 a Diciembre 2005
Máster en Gestión de la Información y el Conocimiento en Ciencias de la Salud. Facultad de Informática. Universidad Pontificia de Salamanca	Máster Universitario en Ensayos Clínicos (Modalidad a Distancia). Depto. de Farmacología, Pediatría y Radiología. Facultad de Medicina de Sevilla
http://www.upsa.es/	http://www.us.es/ensayos/
4-8 Octubre 2004	15-19 Noviembre 2004
II Curso de preparación para monitores de ensayos clínicos. SEF. Madrid	Curso práctico en análisis de Farmacocinética / Farmacodinámico avanzado. Depto de Farmacología, Facultad de Medicina Universidad del País Vasco
http://www.socesfar.com/IIcurso.doc	http://www.socesfar.com/pdf/Triptico-curso.pdf

Socios Corporativos

ALMIRALL PRODEFARMA
AVENTIS PHARMA
BIOIBÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM
BRISTOL MYERS SQUIBB
LABORATORIOS DR. ESTEVE
FAES FARMA
FARMAINDUSTRIA
GRÜNENTHAL
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

Máster en ECONOMÍA DE LA SALUD Y DEL MEDICAMENTO
Diploma de posgrado en FARMACOECONOMÍA (3ª edición)
Diploma de posgrado en ECONOMÍA DE LA SALUD (2ª edición)

(septiembre 04 - diciembre 05)

Organiza el Instituto de Educación Continua de la Universidad Pompeu Fabra.

El programa está formado por el DIPLOMA DE POSGRADO EN FARMACOECONOMÍA y el DIPLOMA DE POSGRADO EN ECONOMÍA DE LA SALUD y pretende proporcionar una formación especializada en economía y gestión de los servicios de salud y del medicamento a todos aquellos profesionales del sector salud y del sector farmacéutico que no dispongan de tiempo para una formación presencial.

Director: **Jaume Puig Junoy** (Catedrático EU, Departamento de Economía y Empresa, UPF)

Más información:

<http://www.upf.es/idec/cast/postgraus/dfac/index.htm>

XXVI Congreso de la SEF

PROGRAMA DEFINITIVO

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Luis San Román del Barrio

Vicepresidente: Ricardo Tostado Menéndez

Secretaria: M^a Luisa Martín Calvo

Vocales: Rosalía Carrón de la Calle, Alejandro Esteller Pérez, Amadeu Gavaldá Monedero, Asunción Morán Benito, Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, M^a Consuelo Sancho Sánchez, M^a Angeles Sevilla Toral.

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Luis San Román del Barrio

Vicepresidente: Enrique Esquerro Gómez

Secretaria: M^a José Montero Gómez

Vocales: M^a Isabel Cadavid Torres, José Pedro de la Cruz Cortés, Antonio García García, Jesús A. García Sevilla, Alfonso Velasco Martín, Matilde Sierra Vega, Francisco Zaragoza García, Antonio Zarzuelo Zurita.

SECRETARÍA CIENTÍFICA

Departamento de Fisiología y Farmacología

Facultad de Farmacia

Campus Miguel de Unamuno

37007 Salamanca

SECRETARÍA TÉCNICA Y AGENCIA DE VIAJES

Acción Médica

Fernández de la Hoz 61, Entreplanta,

28003 Madrid

Tef: 915360814. Fax 915360607

Correo-e: congresosmadrid@accionmedica.es

PROGRAMA CIENTÍFICO

DOMINGO, 26 de SEPTIEMBRE

- 17:00-19:00 h.** Recogida de Documentación
- 19:00-19:30 h.** Recepción en el Ayuntamiento
- 19:30-21:00 h.** Visita Turística a la Ciudad
- 21:00 h.** Cóctel de bienvenida

LUNES, 27 de SEPTIEMBRE

09.00-10.30 h. MESA REDONDA

OXIDO NÍTRICO ALGO MÁS QUE UN VASODILATADOR

Moderador: Dr. D. Juan Esplugues. Valencia

"EFECTO DEL ÓXIDO NÍTRICO: IMPLICACIONES EN LA TERAPIA DEL CÁNCER"

Dra. Dña. María Sol Quintero. Londres

"MODULACIÓN DE LA VIA GLUCOLÍTICA POR ÓXIDO NÍTRICO EN EL SISTEMA NERVIOSO"

Dra. Dña. Angeles Almeida. Salamanca

"EL ÓXIDO NÍTRICO COMO MODULADOR DE LA MUERTE CELULAR DURANTE LA REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA"

Dr. D. David García Dorado. Barcelona

10.30-11.00 h. INAUGURACIÓN

11.00-11.30 h. CAFÉ

11.30-12.30 h. CONFERENCIA PLENARIA

"NUEVOS FÁRMACOS EN HEMOPATÍAS: MIELOMA MÚLTIPLE COMO MODELO"

Dr. D. Jesús Fernando San Miguel Izquierdo. Salamanca

12.30-14.00 h. COMUNICACIONES ORALES (Sesiones I y II)

14.00-16.00 h. Almuerzo de Trabajo

16.00-17.30 h. MESA REDONDA

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA I

Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar. Madrid

"APREPITANT, PRIMER ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES NK₁ PARA EL CONTROL DE LAS NÁUSEAS INDUCIDAS POR QUIMIOTERAPIA"

Dr. D. Gonzalo Fernández. Madrid

"NUEVAS INSULINAS: INSULINA GLARGINA"

Dr.D. Enrique González Sarmiento. Valladolid

"COMBINACIÓN DE DOSIS FIJAS DE ROSIGLITAZONA-METFORMINA: HACIA UN ABORDAJE TERAPÉUTICO GLOBAL DE LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 2"

Dr. D. Rafael Ortega Basagoiti. Madrid

"INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA"

Dr. D. Ignacio Alberca Silva. Salamanca

"EPTACOG ALFA ACTIVADO: NUEVA INDICACIÓN EN HEMORRAGIAS CEREBRALES"

Dr. D. Agustín Arias. Alcalá de Henares

17.30-17.45 h. CAFÉ

17.45-19.30 h. MESA REDONDA

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA II

Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar. Madrid

"EZETIMIBA Y LA DOBLE INHIBICIÓN DEL COLESTEROL: NUEVOS ABORDAJES EN LA MODIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DEL METABOLISMO LIPÍDICO"

Dr. D. Joaquín Mateos. Madrid

"ADEFOVIR DIPIVOXIL: INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN HEPATITIS B"

Dra. Dña. Magdalena Rueda. Madrid

"BLOQUEO TERAPÉUTICO DEL TNF ALFA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE"

Dra. Dña. Sara Marsal Barril. Barcelona

"TERIPARATIDA, UN TRATAMIENTO PARA LA OSTEOPOROSIS QUE FORMA HUESO NUEVO"

Dra. Dña. Carmen Garcés. Madrid

"DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS Y SU APLICACIÓN EN LA CIRUGÍA TRAUMATOLÓGICA. DIBOTERMINA ALFA"

*Dr. D. José Cabrera. Madrid***MARTES, 28 de SEPTIEMBRE****09.00-10.30 h. MESA REDONDA**

PLANTEAMIENTOS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Moderador: Dr. D. Clemente Muriel. Salamanca

"FACTORES TRÓFICOS Y REGULACIÓN DE LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR"

Dra. Dña. María Amor Hurlé González. Santander

"BASES GENÉTICA DEL DOLOR"

Dr. D. Rogelio González Sarmiento. Salamanca

"COMBINACIÓN PARACETAMOL-TRAMADOL"

*Dr. D. Luis Miguel Torres Morera. Cádiz***10.30-11.00 h. CAFÉ****11.00-12.00 h. CONFERENCIA PLENARIA**

"NUEVOS ASPECTOS DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS EN LA FARMACOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS INFLAMATORIAS"

*Dr. D. Julio Cortijo. Valencia***12.00-13.30 h. COMUNICACIONES ORALES (Sesiones III y VI)****13.30-15.30 h. Almuerzo de Trabajo****15.30-16.30 h. SESIÓN DE POSTERS (I)****17.00. Salida de Autobuses para Fiesta Campera****MIÉRCOLES, 29 de SEPTIEMBRE****09.00-10.30 h. MESA REDONDA**

LA NATURALEZA: UNA FUENTE INAGOTABLE DE MEDICAMENTOS

Moderador: Dr. D. Francisco Zaragoza. Alcalá de Henares

"ETNOFARMACOLOGÍA"

Dr. D. Guy Balansard. Marsella

"LAS PLANTAS MEDICINALES Y LA INNOVACIÓN FARMACOLÓGICA"

Dra. Dña Lucinda Villaescusa Castillo. Alcalá de Henares

"FIBRA SOLUBLE Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR"

Dra. Dña. Rosa Solá. Reus

"MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ANGIOTENSINA -II POR ALCALOIDES NATURALES Y SEMISINTÉTICOS"

*Dra. Dña M^a Jesús Sanz Ferrando. Valencia***10.30-10.45 h. CAFÉ****10.45-11.30 h. SESIÓN DE POSTERS (II)****11.30-12.30 h. CONFERENCIA PLENARIA**

"DESARROLLO DE FÁRMACOS, ENSAYOS CLÍNICOS Y REPERCUSIÓN EN LA PRÁCTICA TERAPÉUTICA"

*Dr. D. Jesús Frías Iniesta. Madrid***12.30-14.00 h. MESA REDONDA**UNIVERSIDAD Y EMPRESA: TESIS, ANTÍTESIS, SÍNTESIS
Moderador: Dr. D. Arturo Pérez Eslava.

"INSPIRACIÓN O SUDOR: ¿QUÉ SE BUSCA EN UNA COLABORACIÓN?"

Dr. D. José Luis Díaz. Barcelona

"EL ESTADO ACTUAL DE COLABORACIONES ENTRE LA UNIVERSIDAD E INDUSTRIA: UNA INCUBADORA PARA START-UPS?"

Dra. Dña. Mabel Loza. Santiago de Compostela

"LA IMPLANTACIÓN DE UNA EMPRESA DE BIOTECNOLOGÍA, CÓMO PASAR DE LA IDEA A SU EJECUCIÓN"

Dra. Dña. Nuria Arroyo de Prada. Derio

BUSCANDO AL PEZ GORDO: COMO INTERESAR AL CAPITAL RIESGO EN TU INVESTIGACIÓN.

Dra. Dña. Julia Winter. Barcelona

14.00-16.00 h. Almuerzo de Trabajo

16.00-17.00 h. SESIÓN DE DISCUSIÓN DE POSTERS (I y II)

17.00-19.30 h. MESA REDONDA

LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA EN FARMACOLOGÍA

Moderador: Dra. Dña. Dolores Ivorra . Valencia

"LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA EN LAS FACULTADES DE VETERINARIA: LA EXPERIENCIA DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA"

Dra. Dña. Margarida Arboix. Barcelona

"LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN LAS FACULTADES DE MEDICINA: ¿FARMACOLOGÍA CLÍNICA O TERAPÉUTICA?"

Dra. Dña. Dolors Capellà . Barcelona

"LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN LAS FACULTADES DE FARMACIA: LA FARMACIA CLÍNICA Y LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA"

Dra. Dña. Dolores Ivorra. Valencia

"LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN LAS FACULTADES DE ODONTOLOGÍA: ¿FARMACOLOGÍA CLÍNICA O TERAPÉUTICA?"

Dra. Dña. Sílvia Sánchez. Barcelona

19.30-21.00 h. ASAMBLEA DE LA SOCIEDAD. ENTREGA DE PREMIOS

21.30 h. CENA DE CLAUSURA (Palacio Figueroa)



OS ESPERAMOS EL AÑO QUE VIENE EN:

EFECTOS CARDIOVASCULARES Y ANTITROMBÓTICOS DE LOS ISÓMEROS CIS Y TRANS DEL RESVERATROL. ESTUDIO COMPARATIVO

Fraiz N, Alcaide C, Álvarez E, Cano E, Orallo F.

Recientemente, los estudios sobre el consumo de vino han recibido una considerable atención, tanto por parte de la comunidad científica como del público en general. La baja incidencia de cardiopatía isquémica y de otras enfermedades cardiovasculares en la población del sur de Francia, a pesar de tener una dieta rica en grasas saturadas y unos factores de riesgo similares a los de otros países industrializados (escaso ejercicio, elevado consumo de tabaco, etc.) ha sido atribuida a un mayor consumo diario y moderado de vino, especialmente de vino tinto por dicha población (fenómeno que se denomina la paradoja francesa) (Renaud y De Lorgeril, 1992).

Recientemente, los estudios sobre el consumo de vino han recibido una considerable atención, tanto por parte de la comunidad científica como del público en general. La baja incidencia de cardiopatía isquémica y de otras enfermedades cardiovasculares en la población del sur de Francia, a pesar de tener una dieta rica en grasas saturadas y unos factores de riesgo similares a los de otros países industrializados (escaso ejercicio, elevado consumo de tabaco, etc.) ha sido atribuida a un mayor consumo diario y moderado de vino, especialmente de vino tinto por dicha población (fenómeno que se denomina la paradoja francesa) (Renaud y De Lorgeril, 1992).

Como los efectos beneficiosos y protectores del vino son totalmente independientes de su contenido en alcohol, a lo largo de estos últimos años se han llevado a cabo intensas investigaciones para identificar los principios activos responsables. Aunque dichos principios activos todavía no se conocen, posiblemente debido a la compleja mezcla de sustancias presentes en el vino con efectos opuestos sobre el sistema cardiovascular y sanguíneo, existen varias moléculas candidatas, entre las que se encuentran diversos compuestos de naturaleza polifenólica. Ello hace que el vino y las bebidas relacionadas

constituyan una buena fuente para la búsqueda de nuevos fármacos con potencial actividad sobre dichos sistemas.

Con todos estos antecedentes y teniendo, además, en cuenta que dos de los factores de riesgo cardíacos más importantes y conocidos son la hipertensión y los trastornos de la hemostasia sanguínea (p. ej.: alteraciones de la agregación plaquetaria, normalmente originadas por la presencia de aterosclerosis, la cual, a su vez, puede aparecer a consecuencia de una presión arterial elevada), hemos creído que podría resultar interesante el realizar por primera vez un estudio comparativo de los potenciales efectos vasodilatadores y antitrombóticos de los isómeros del resveratrol (RESV; 3,4',5-trihidroxiestilbeno): *cis*-resveratrol (*c*-RESV) y *trans*-resveratrol (*t*-RESV) (Figura 1), dos compuestos polifenólicos naturales presentes en los vinos (especialmente en los vinos tintos). Este trabajo ha sido realizado persiguiendo básicamente los siguientes objetivos:

1. Establecer la importancia que la isomería pueda tener en los efectos biológicos producidos.
2. Intentar conocer en detalle los mecanismos por los cuales actúan el *c*-RESV y el *t*-RESV que nos permitan dilucidar si dichos com-

Fraiz N, Alcaide C, Álvarez E, Cano E, Orallo F
Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela.

Correspondencia:
Dr. Francisco Orallo
Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Campus Universitario Sur. 15782 Santiago de Compostela (La Coruña).

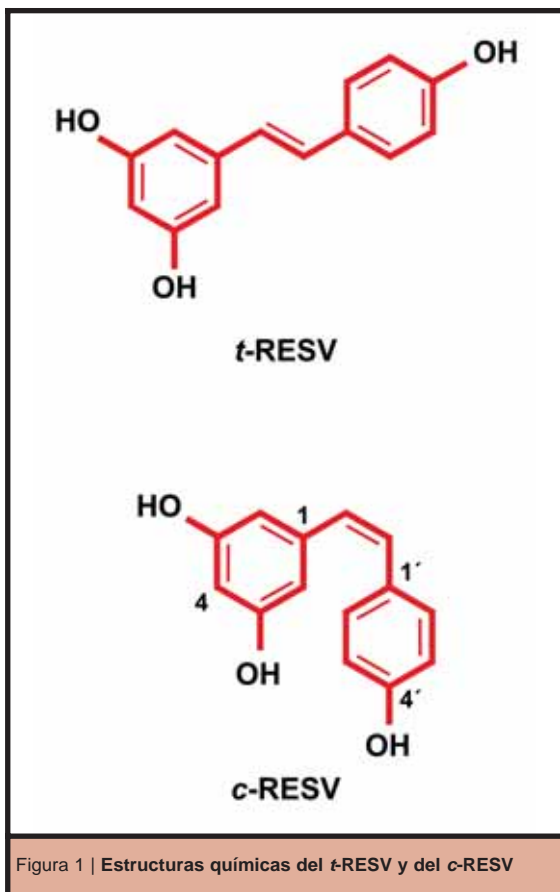


Figura 1 | Estructuras químicas del t-RESV y del c-RESV

diversas patologías cardiovasculares e intentar explicar el fenómeno de la paradoja francesa antes mencionado. Es de esperar que todo ello pueda luego servir como base para el desarrollo de nuevos fármacos vasoactivos y antitrombóticos.

Efectos vasculares en la aorta de rata

En anillos de aorta de rata, los efectos farmacológicos de los dos isómeros del RESV fueron cualitativamente diferentes. Así, el t-RESV produjo un efecto vasorrelajante característico dependiente del endotelio que parece ser debido a un incremento de la actividad de la vía de la L-arginina-óxido nítrico (NO*)/guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMP cíclico, GMP_c), posiblemente a través de la inhibición de la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido/nicotinamida adenina dinucleótido fosfato [NADH/NADPH o NAD(P)H] oxidasa vascular (Figura 2), subsiguiente disminución de la síntesis celular basal de radicales superóxido (O₂^{*}) y, por consiguiente, de la biotransformación del NO* por dichos radicales (para más detalles ver *Orallo y cols., 2002*).

Por otro lado, los efectos del c-RESV fueron independientes de la presencia de endotelio. De este modo, el c-RESV (10 µM-0,1 mM) relajó completamente, de forma dependiente de la concentración y casi con igual eficacia, las contracciones inducidas por noradrenalina (NA, 1 µM), 12-miristato 13-acetato de forbol [PMA, 1 µM; un conocido activador de la proteína cinasa C (PKC)] o por altas concentraciones de KCl (60 mM) en anillos intactos de aorta de rata [CI₅₀: 4,60 ± 0,24 µM, 4,55 ± 0,27 y 4,68 ± 0,26 µM, respectivamente; n= 5, P > 0.05]. Sin embargo, el c-RESV no modificó la respuesta contráctil producida por el ácido okadaico (1 µM), un conocido inhibidor de distintas isoformas de la serina/treonina proteína fosfatasa.

La eliminación mecánica del endotelio y/o el pretratamiento de los anillos de aorta con DIDS (0.2 mM, un bloqueante de distintos subtipos de canales de Cl⁻), tamoxifeno (5 µM, un antagonista de los receptores estrogénicos), glibenclamida [10 µM, un inhibidor selectivo de los canales de K⁺ sensibles al ATP (K_{ATP})], tetraetilamonio [2 mM, un bloqueante no selectivo de los canales de K⁺ de gran conductancia activados por Ca²⁺ (K_{Ca}) y de otros canales de K⁺], ODQ (1 µM, un conocido inhibidor de referencia de la guanilil ciclasa) y MDL 12330A (20 µM, un inhibidor de la adenilil ciclasa) no alteró significativamente los efectos vasodilatadores del c-RESV.

puestos pueden estar implicados en los efectos protectores del consumo moderado y prolongado de vino frente a la incidencia de

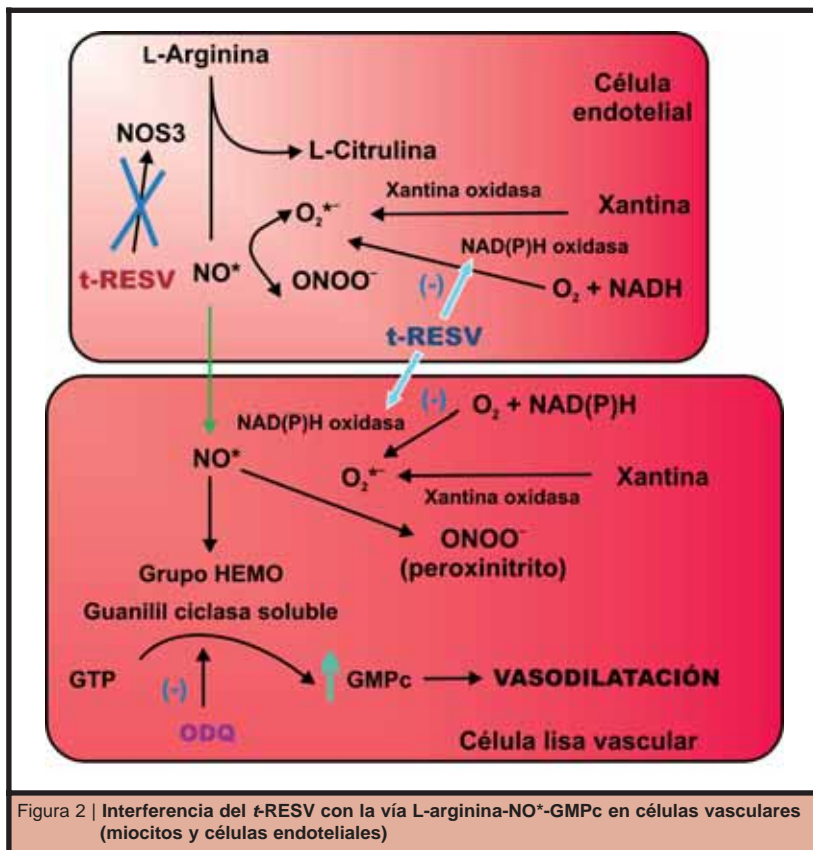
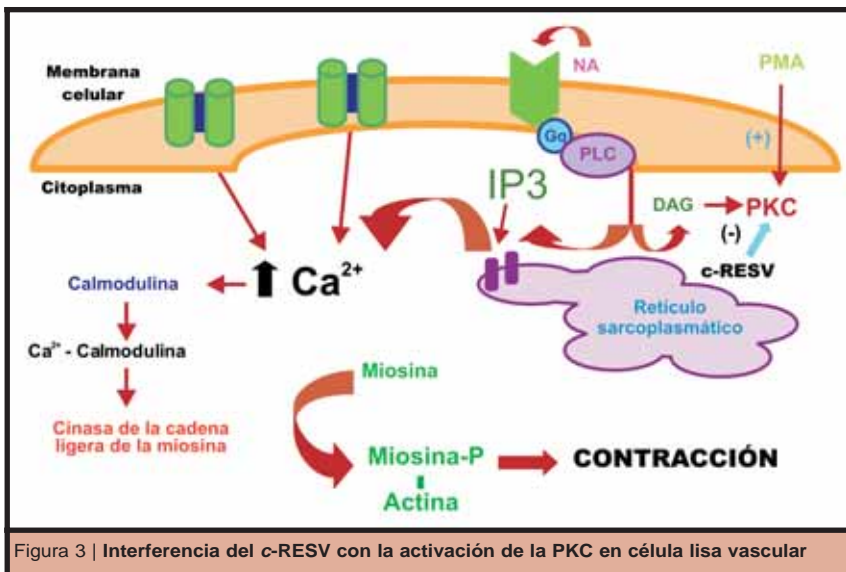


Figura 2 | Interferencia del t-RESV con la vía L-arginina-NO*-GMPc en células vasculares (miocitos y células endoteliales)



En los estudios realizados con Ca^{2+} radioactivo, el *c*-RESV (10 μM -0,1 mM) no modificó la captación basal de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ ni el flujo de entrada de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ inducido por la NA (1 μM) o por elevadas concentraciones de KCl en anillos de aorta de rata con o sin endotelio.

Además, el *c*-RESV (0,1 mM) no produjo efectos significativos en la producción basal de nucleótidos cíclicos [GMP_c y adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMP cíclico, AMP_c)] ni revirtió los efectos inhibitorios de la NA (1 μM) o de elevadas concentraciones de KCl (60 mM) sobre la biosíntesis de GMP_c y AMP_c en miocitos cultivados de aorta de rata.

Todos estos resultados sugieren que:

- Los efectos vasorrelajantes producidos por el *c*-RESV en anillos de aorta de rata parecen ser debidos a una inhibición de alguno de los mecanismos implicados en el efecto contráctil producido por el incremento de la actividad enzimática de la PKC (Figura 3).
- Los efectos vasculares causados por el *c*-RESV en la aorta de rata no son mediados por un aumento en las concentraciones citosólicas de nucleótidos cíclicos en las células musculares lisas a través de la activación de la adenilil o de la guanilil ciclasa ni tampoco son debidos a una acción bloqueante de los canales transmembrana lentos de calcio (dependientes de voltaje de tipo L y operados por receptor) o de los canales de Cl dependientes de Ca^{2+} .
- La activación de los K_{ATP} y de los K_{Ca} , el incremento de la defosforilación de la cadena ligera de miosina y/o la activación de los receptores estrogénicos de tipo β presentes en los miocitos de la aorta de rata, tampoco

parecen estar implicados en los efectos vasodilatadores del *c*-RESV.

Efectos antiagregantes en plaquetas humanas

A diferencia de lo que sucede en aorta de rata y al igual que ocurre en macrófagos peritoneales de rata (Leiro y cols., 2004), en plaquetas humanas los efectos farmacológicos de los dos isómeros del RESV fueron cualitativamente similares, lo que demuestra que la conformación espacial diferente del *c*-RESV con respecto a la del isómero *trans* no parece modificar sensiblemente su interacción con las posibles dianas celulares en estas células sanguíneas.

El estudio de la posible actividad antiagregante/antitrombótica de los isómeros *cis* y *trans* del RESV se realizó con plaquetas aisladas procedentes de sangre humana. Mediante turbidimetría comprobamos el efecto del *c*-RESV y del *t*-RESV (10 μM -0,1 mM) sobre la agregación de las plaquetas inducida por diversos agentes. Frente a trombina (0,25 U/ml) sólo se observó una ligera inhibición con las concentración más alta utilizada de *c*-RESV y *t*-RESV (0,1 mM). La agregación inducida por PMA (0,2 μM) no se vio afectada. Al provocar la activación de las plaquetas mediante el uso de taspigargina (25 nM), un fármaco que incrementa los niveles intracelulares de calcio ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) a través de la inhibición de la ATPasa de calcio presente en el sistema tubular denso plaquetario, pudimos observar que el *c*-RESV y el *t*-RESV inhiben, de forma dependiente de la concentración, la respuesta producida. Asimismo comprobamos, mediante experimentos realizados con la sonda fluorescente FURA-2, que el *c*-RESV y el *t*-RESV inhiben el incremento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ provocado por la taspigargina. Cuando se utilizó como agente inductor de la agregación un ionóforo del calcio (la ionomicina, 25 nM) se observó que el proceso de agregación causado se veía potenciado por la presencia de *c*-RESV o *t*-RESV. En experimentos llevados a cabo con FURA-2 constatamos que el aumento en $[\text{Ca}^{2+}]_i$ provocado por la ionomicina se veía notablemente incrementado en presencia de cualquiera de los dos isómeros. Sin embargo no se modificaba el incremento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ inducido por trombina.

Utilizando plaquetas marcadas con [^3H]-5-hidroxitriptamina estudiamos el efecto del *c*-RESV y del *t*-RESV sobre la secreción plaquetaria. El efecto encontrado guarda relación con su efecto sobre la agregación, de manera que prácticamente no se modifica cuando se induce la secreción con trombina o PMA y se ve poten-

ciada cuando el agente desencadenante es la ionomicina.

Otro aspecto estudiado ha sido el posible efecto de los dos isómeros del RESV sobre la fosforilación de proteínas en residuos de tirosina causada por los estímulos mencionados anteriormente. De nuevo los efectos más destacables se obtuvieron cuando las plaquetas eran activadas por tapsigargina o ionomicina. En los dos casos se produce una disminución del nivel de fosforilación causado por el estímulo, pero mientras que el descenso encontrado con tapsigargina se debe a la inhibición de la respuesta provocada, en el caso de la ionomicina se debe a la potenciación que se produce en el nivel de calcio citosólico alcanzado, ya que el perfil de fosforilación hallado es similar al que se encuentra cuando se utilizan concentraciones mayores de agente ionóforo. Además, la presencia simultánea de cualquiera de los isómeros del RESV e ionomicina provoca la proteólisis de componentes del citoesqueleto como consecuencia de la activación de la calpaína, hecho que también se observa con concentraciones mayores de ionóforo.

Estos resultados indican que el *c*-RESV y el *t*-RESV interfieren claramente con los mecanismos de homeostasis de calcio en las plaquetas humanas.

Teniendo en cuenta los efectos farmacológicos descritos para el *c*-RESV y el *t*-RESV en el presente estudio y asumiendo que ambos isómeros exhiban un comportamiento similar en los vasos sanguíneos humanos y de rata, podemos concluir que:

- 1) Los efectos cardioprotectores beneficiosos producidos por el consumo de alimentos y bebidas que contienen RESV (principalmente el vino tinto) pueden ser debidos a los efectos combinados de ambos isómeros.
- 2) Estos compuestos polifenólicos pueden servir como modelo (plantilla) para el desarrollo (diseño y síntesis) y posterior introducción en terapéutica de nuevos fármacos vasoactivos y antitrombóticos con índice terapéutico más alto, esto es, más eficaces y menos tóxicos que los comercializados hasta la fecha, capaces de aportar nuevas soluciones al tratamiento/prevenición de diferentes patologías cardiovasculares.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (proyectos SAF2000-0137 y SAF2002-0245), por la *Xunta de Galicia* (proyecto PGIDIT02BTF20301PR) y por la ayuda económica recibida con la concesión del Premio en Farmacología 2003 (Sociedad Española de Farmacología/laboratorios Almirall-Prodesfarma).



Sociedad Española
de Farmacología



BIBLIOGRAFÍA

1. Leiro J, Álvarez E, Arranz JA, Laguna R, Uriarte E, Orallo F (2004). Effects of cis-resveratrol on inflammatory murine macrophages: antioxidant activity and down-regulation of inflammatory genes. *J Leukoc Biol* 75: 1156-1165.
2. Orallo F, Álvarez E, Camiña M, Leiro JM, Gómez E, Fernández P (2002). The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol Pharmacol* 61: 294-302.
3. Renaud S, De Lorgeril M (1992). Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339: 1523-1526.

Crónica del GEN XXIV

Antonio G. García

El doctor Francisco Sala (Universidad Miguel Hernández) y sus colaboradores de la Universidad de Alicante (Mercedes Palmero, Victoria Maneu, Juan L. Bellot, Miguel Ángel Company y Miguel Sanz) nos citaron en la oriolana playa de la Zenia, en el hotel del mismo nombre, a pie de las históricas aguas mediterráneas, para celebrar la reunión número XXIV del GEN (Grupo Español de Neurotransmisión). En años anteriores nos dimos cita en lugares más fríos, Viella 2001 (Juan Comella, U. de Lérida) y Montserrat en 2002 (Eduardo Rodríguez Ferré, CSIC / U. de Barcelona). En 2004 iremos a Molina de Segura (María Trinidad Herrero, U. de Murcia) y en 2005 a algún pueblecito de Bilbao o Santuario de San Sebastián (Javier Meana, U. del País Vasco).

La Zenia fue un lugar ideal para los objetivos del GEN, hablar de buena neurociencia (de sinapsis fundamentalmente) en un ambiente de amistad. Lo primero se alcanzó con un excelente programa de comunicaciones orales, impartidas en su mayoría por jóvenes becarios, pre- o postdoctorales, a una audiencia de 92 participantes del País Vasco, Cataluña, Madrid, Murcia, Alicante, Valladolid, Canarias, Andalucía, Navarra y Milán. Las 50 Comunicaciones se agruparon en 8 sesiones y una conferencia sobre células progenitoras, que impartió Ana Sánchez (U. Valladolid).

La sesión 1 se dedicó a canales iónicos, cloruro, calcio, de unión intercelular, nicotínicos, en temas relacionados con mecanismos de acción de diversos compuestos (gabapentina, flustra foliácea), la curiosa liberación de ATP por hemicanales de uniones intercelulares (¿para qué?), o los cambios de las propiedades de los canales con la diferenciación celular. Esta sesión corta ya es tradicional y se hace, para abrir boca, en la tarde del miércoles, primer día de encuentro de los participantes en el GEN. Muchos somos ya viejos conocidos (un 50%) pero el GEN siempre atrae caras nuevas (otro 50%), y eso es excelente. Tras un exuberante buffet, fue obligado el paseo por la playa; con 20°C de temperatura, a pesar de la época prenavideña en que se celebra el GEN, el mar tiraba de nosotros. Los jóvenes descubrieron en la playa su "discoteca" particular y ya no faltarían a la cita con la arena ninguna noche, que

transcurría entre cuentos, cantos y carreras. Todo esto me lo imagino, por lo que se comentaba al día siguiente; yo cambiaba de vida a media noche es decir, me iba a dormir.

El jueves del 11 de diciembre fue muy intenso, cosa habitual en el GEN. Comenzamos con la sesión segunda, dedicada a receptores y transportadores y conocimos que la arginina es un freno para la expansión de receptores nicotínicos $\alpha 7$. Supimos también de proteínas, factores de transcripción y lazos citoplasmáticos que regulan la expresión de receptores nicotínicos diversos, y de curiosas moléculas como la galantamina, que modulan positiva y alostéricamente el receptor nicotínico, un efecto controvertido. No podrían faltar los cannabinoides, que regulan cada vez más funciones sinápticas, ahora las noradrenérgicas y serotoninérgicas, ni los nuevos inhibidores selectivos de la recaptación de varios neurotransmisores, ni las señales de calcio en varios tipos neuronales y en células adenohipofisarias.

Los mecanismos moleculares y electrofisiológicos de la exocitosis fueron objeto de dos sesiones, lo que no es extraño en el GEN, si consideramos que la liberación de neurotransmisores constituye la base de la comunicación entre neuronas y entre éstas y las células efectoras que inervan. Que si la secreción independiente de calcio, que si la modulación por neurotransmisores de varias corrientes iónicas, que si el transporte de vesículas secretoras, su dependencia de calcio y de cascadas de señalización intracelular

Correspondencia:

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

y de varias encrucijadas metabólicas, que si nuevos modelos de rodajas de médula adrenal para estudios más fisiológicos de señales de calcio y de excitosis y (no podían faltar) un cúmulo de comunicaciones sobre el análisis cinético, fino y biofísico, de las espigas amperométricas proporcionadas por la excitosis de una sola vesícula. También fueron objeto de estudio las proteínas de la maquinaria neurosecretora y la regulación por el citoesqueleto de la dinámica vesicular.

Estamos todavía en el jueves 11, que se cerró con una sesión de señales de calcio, en la que se habló de la entrada capacitativa y la regulación de la corriente I_{CRAC} por microdominios de calcio, la regulación del calcio por la calbindina, el retículo endoplásmico y la calmodulina. Tras esta intensa jornada aún nos quedaron fuerzas para irnos a Molina de Segura (Murcia), en donde celebramos la conferencia de divulgación científica sobre células madre (Ana Sánchez) y, tras el precioso concierto navideño del Orfeón Fernández Caballero de Murcia, nos tomamos un generoso ágape que nos ofreció la Fundación de Estudios Médicos de Molina de Segura (FEM) y el Ayuntamiento, en colaboración con el Restaurante "El Portal de la Condesa". Me consta que cuando, pasaba la media noche, llegamos a La Zenia, sólo unos pocos nos fuimos al lecho acogedor, para dormirnos con el murmullo de las olas. Los demás, a la arena.

La mañana del viernes la dedicamos siempre a hacer una excursión cultural. Esta vez aprovechamos la exposición oriolana "La Luz de las Imágenes", en la catedral, el palacio obispal, las iglesias de Santiago, Santas Justas y Rufina, y el convento - colegio de Santo Domingo, "El Escorial de Levante". Esta moda de hacer exposiciones culturales, que se inició en Castilla con "Las Edades del Hombre", se han extendido a otros lugares como Murcia, Valencia y ahora Orihuela. Es una idea magnífica, ya que contribuye a restaurar nuestro fantástico y rico patrimonio cultural y a darlo a conocer, ya que muchas de las obras que admiramos, incluido un magnífico Velázquez ("Tentación de Santo Tomás"), varias esculturas de Salzillo y preciosos manuscritos y libros incunables, unido a los propios edificios rehabilitados, pertenecen a conventos, palacios monasterios que no se pueden visitar. Josefina fue también un hallazgo oriolano estupendo ya que nuestra joven guía, licenciada en arte, derrochó entusiasmo y buena técnica pedagógica. Cuando todos corríamos al autobús para regresar, Miguel Ángel Company dirigió mi atención hacia una diminuta casa de pueblo, en donde Miguel Hernández pasó su infancia y juventud con sus padres. No resistí la tentación de ir a verla y pedí a Miguel Ángel que dijera al conductor del autobús que me esperara. En el patio y huerto de la casa, bajo la tosca higuera en donde Miguel Hernández se sentara a escribir, recordé uno de sus versos, que brota de mis labios con frecuencia, sin darme cuenta:

<<Arena del desierto soy,
desierto de sed;
oasis es tu boca
donde vengo a beber.
Boca, oasis abierto
a todas las arenas del desierto.
Húmedo punto
en medio de un mundo abrasador,
el de tu cuerpo, el tuyo,
que nunca es de los dos>>

La tarde del viernes la dedicamos a los mecanismos de muerte neuronal y de neuroprotección farmacológica, un tema que cada año cobra más peso en el GEN. Se vertió la idea de que los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE) no eran neuroprotectores por el mero hecho de inhibir la enzima; así, la galantamina, que es un inhibidor enzimático pobre, posee efectos neuroprotectores que se vinculan a los receptores nicotínicos. En esa línea se presentaron nuevos derivados de tacrina con efecto dual, inhibición de la ACE y neuroprotección, entre los que destaca el "promotor de calcio" ITH 4012. También resulta llamativa la observación de un efecto neuroprotector de galantamina y de un posible efecto sinérgico con memantina, un antagonista del receptor NMDA para glutamato. El denominado "estrés reticular", que consiste en la depleción de calcio del retículo endoplasmático y en la activación de la cascada apoptótica, despierta gran interés, ya que este mecanismo parece estar implicado en la apoptosis neuronal que acontece en enfermedades neurodegenerativas. Tuvimos también esa tarde comunicaciones, relacionadas con esterases que producen neuropatías, un estudio electrofisiológico sobre la función neuromuscular en un modelo animal de atrofia muscular espinal, muerte excitotóxica asociada a liberación de glutamato y a óxido nítrico, estrés oxidativo, o neurotoxicidad asociada al metilmercurio.

La última sesión del sábado por la mañana se dedicó a mecanismos de neurotransmisión, por ejemplo, la inhibición de la liberación de glutamato, o el aumento de la expresión de los receptores AMPA ocasionado por la ACE, la facilitación de la neurotransmisión purinérgica por galantamina, la inducción de plasticidad neuronal asociada al transportador de tacrina, la determinación de cantidades infinitesimales de neurotransmisores con espectrometría de masas o la identificación de marcadores moleculares y dianas terapéuticas para la depresión mayor, utilizando microplacas de ADN en cerebro humano postmortem.

En la cena de clausura del viernes regalamos a nuestros organizadores, Francisco Sala y colaboradores, unos buenos "caldos" y quedamos emplazados para el GENXXV en Molina de Segura, en diciembre de 2004. Muchas gracias profesor Francisco Sala Merchán y colaboradores, por haber organizado tan memorable evento. No olvidaremos La Zenia ni a nuestros amigos de las universidades Miguel Hernández y de Alicante, que tan bien nos acogieron.

27

Congreso
de la Sociedad
Española de
Farmacología

Congrés
de la Societat
Espanyola de
Farmacologia

Girona

27-30 Septiembre 2005 | 27-30 Setembre 2005

