

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.4 Nº4

DICIEMBRE 2006

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Cultura y fármacos

La adormidera. Una fuente de alcaloides de extraordinario interés.

Farmacovigilancia

Énfasis en el fármaco

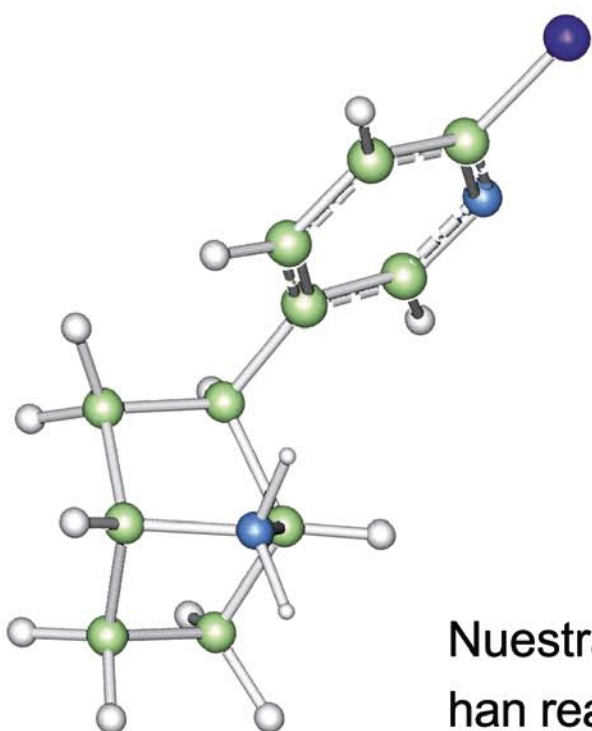
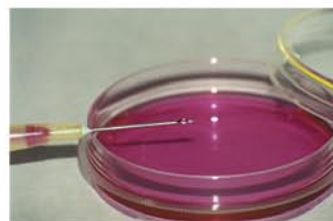
EECC comentados

Fronteras en terapéutica

Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
Tlfo.:91 497 31 21
ith@uam.es

ith Instituto
Teófilo Hernando
I+D+i de fármacos



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 Carrencá (Barcelona)

Francisco Oraldo Cambeiro (Santiago de Compostela)

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Arturo García de Diego

Pilar Trigueros Alarcón

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES Y PUBLICIDAD

Pilar Trigueros Alarcón

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

Correo-e: pilar.trigueros@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.

ISSN: 1698-4277

Producción Gráfica: Pikadrian S.L.

Imprime: Pentacrom

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Control de la difusión por:

Tirada: 5.000 ejemplares



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21/20

correo-e: ith@uam.es

http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesfar.com
www.iqb.es/farmacologia/revista/revista02.htm
www.ifth.es/aft3.pdf

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Francisco Zaragoza García

Vicepresidente:

Jesús Frías Iniesta

Secretario:

Marcel.II Carbó

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

María Isabel Loza García

Antonio Quintana Loyola

Juan José Ballesta Payá

José Antonio González Correa

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

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidente:

Francisco Zaragoza García

Vicepresidente:

Jesús Frías Iniesta

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

Esteban Morcillo Sánchez

José Aznar López

Juan López Belmonte

Pedro Sánchez García

Luis Gómez Casajus
 Francesc Taxonera Roca
 Marcel.II Carbó

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca (Madrid), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Fera Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmou (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga), Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Madrid), 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 del Barrio (Salamanca), José Serrano Molina (Sevilla), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ángel Mª Villar del Fresno (Madrid), Mercedes Villarroya Sánchez (Madrid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

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

SEF

Fundaciones

Comités médicos



VOL 4 N°4

ÍNDICE



237



252

- 235** *Editorial del Presidente*
Recuerdos de un excelente congreso
- 237** *Editorial del Director*
Farmadrid XV
- 239** *Editorial Invitado*
El desarrollo de la Atención Farmacéutica
- 241** *Grupo Alter: apostando por el futuro de la Industria Farmacéutica Española.*
- 243** *Farmacoterapia*
Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 252** *Cultura y Fármacos*
La adormidera. Una fuente de alcaloides de extraordinario interés.
- 260** *Énfasis en el fármaco*
Minociclina y neuroprotección: luces y sombras.
- 264** *Nuevos medicamentos en España*
Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medicamentos aprobados en España recientemente.
- 269** *Farmacovigilancia*
Se recogen en esta sección notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.
- 273** *Casos farmacoterápicos*
Reacción adversa a contraste yodado: parada respiratoria por edema laríngeo tras coronariografía.

DICIEMBRE 2006

276 *Ensayos clínicos comentados.*
Desarrollo de vacunas para la gripe aviar H5N1.

279 *Historia de la Farmacología Española*
El Profesor José María Bayo Bayo.

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

286 *Fronteras en Terapéutica*
En esta sección se recogen noticias recientes sobre nuevas ideas farmacoterápicas, que están en desarrollo más o menos avanzado y que, en años venideros, estarán al alcance del médico y sus pacientes.

289 *Noticias*
Aparecen aquí noticias de interés sobre la industria farmacéutica y otros temas relacionados.

290 *El rincón del Lector*
Se recogen en esta sección las principales novedades editoriales.

291 *La SEF informa*
Congresos.

293 *Premio Joven Investigador 2006*

222 *Comunicaciones orales premiadas.*

303 *Normas para los autores de colaboraciones*



291



28 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

293

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



**Francisco Zaragoza
García**

*Catedrático y Director
del Departamento
de Farmacología de la
Universidad de Alcalá de
Henares. Presidente de
la Sociedad Española de
Farmacología (SEF).*

Recuerdos de un excelente congreso

Con el reciente recuerdo del excelente congreso celebrado en Santiago de Compostela, inicio este editorial convencido de que todos los asistentes hemos disfrutado con la calidad científica de lo expuesto y de una grata estancia en nuestras tierras gallegas.

Y a decir verdad, se ha correspondido con las expectativas que había generado.

Cuando la Profa. M^a Isabel Cadavid aceptó la propuesta de la realización de nuestro encuentro anual, ya sabíamos de antemano que la labor emprendida iba a culminar con éxito, pero la realidad es que ha ido más allá. El trabajo personalizado y la labor desarrollada con todo el equipo que ha colaborado con ella es difícil de igualar, pues ha concentrado ciencia, cordialidad y buen hacer y sobre todo, ha estado aderezado por ese afecto familiar tan gallego que hace imperecedero su recuerdo incluso en los momentos duros en los que hemos evocado la figura de nuestro querido y admirado amigo, el Profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, tristemente fallecido el pasado 11 de agosto, tal como comunicábamos en el último número de la revista.

En efecto, durante la celebración del congreso estaba previsto que nuestro anterior presidente de la S.E.F. realizara la tradicional ofrenda al Santo en la Catedral de Santiago, pero evidentemente, no pudo

ser de este modo. Sin embargo, su esposa Pastora y tres de sus cuatro hijas, derrochando serenidad y señorío, se desplazaron a la ciudad y asistieron a tan emotivo acto, con el convencimiento certero de que así complacerían el deseo de su ser más querido.

He de manifestar que fueron situaciones duras en las que, una vez más, se dejó notar la labor callada y eficaz de la Profesora Cadavid. Muchas gracias.

Y en adelante, se perfila la fachada de la Universidad de Alcalá como sede del próximo congreso a celebrar en septiembre de 2007.

La antorcha la ha recogido el Profesor Cecilio Álamo, quien ya ha elaborado, con el comité designado al efecto, unos sólidos pilares en forma de conferencias y mesas redondas que rápidamente configurarán un atractivo programa. Lo esperamos con ilusión.

Francisco Zaragoza García
Presidente de la SEF

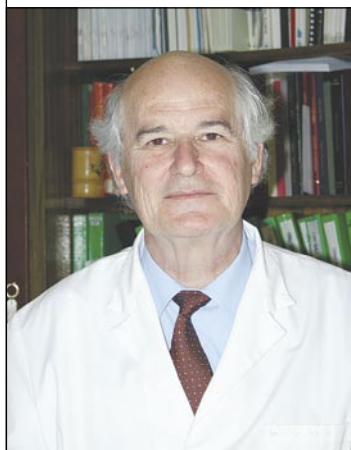
Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

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

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF	
<ul style="list-style-type: none"> - 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)	



Antonio García García

Catedrático y Subdirector del Departamento de Farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando. UAM.

Farmadrid XV

La Facultad de Ciencias, incluidas ciencias biomédicas, de la Universidad Rey Juan Carlos (URJC), está ubicada en un curioso campus en Alcorcón (Madrid). Tiene el campus forma poligonal y reserva sus zonas periféricas y subterráneas para los coches y el interior para los peatones.

Los edificios se disponen alrededor de plazas y de calles con todavía exiguo arbolado que crecerá, como lo hizo en El Retiro, si se le da tiempo. La biblioteca tiene "casi" un computador por alumno y además de las mesas de estudio, bien aisladas de los vecinos, dispone de decenas de salitas para pequeños grupos de trabajo. Los edificios son provocativos, cada uno con sus "irregularidades" geométricas más o menos marcadas.

Carlos Goicoechea y sus colaboradores nos acogieron el pasado julio para celebrar la jornada anual de los farmacólogos de la Comunidad de Madrid (Farmadrid). La de 2006 era la jornada número 15. Comenzamos chiquitos y ahora ya llenamos un aula de 127 asientos y un amplio vestíbulo para albergar 51 paneles. En el aula escuchamos veinte comunicaciones de diez minutos más cinco de discusión y una conferencia, total, 76 presentaciones. Si continuamos así, necesitaremos más de un día para la próxima reunión.

El dr. José A. Martínez Orgado (Hospital de Alcorcón) comenzó la jornada con una amena conferencia sobre los cannabinoides en el SNC, cuyos efectos antioxidantes sugieren un posible efecto neuroprotector. Este tema dio mucho que hablar. Así, Natacha Díaz Prieto (Hospital La Princesa) nos contó que la proteína antiapoptótica Bcl2 podría ejercer sus efectos neuroprotectores por inhibir un canal de calcio L. Conceptualmente, la isquemia miocárdica y la cerebral poseen mecanismos fisiopatológicos y moleculares comunes. Vimos comunicaciones sobre NO, que modula corrientes de potasio y podría también regular el periodo refractario auricular (Ricardo Gómez, UCM), o la relación entre inflamación, remodelado vascular y la expresión de COX-2 y Bcl2 (Emilio Ruiz, UCM). Curiosamente, el cannabinoide sintético WIN 55.212-2 agrava la lesión producida por la isquemia-reperusión cardia-

ca (Visitación López-Miranda (URJC). En qué quedamos: ¿los cannabinoides son neuroprotectores en cerebro y tóxicos en el corazón?

Fue curioso saber que la activación del receptor nuclear LXR produce neuroprotección en el ictus experimental (J.R. Morales, UCM). En el diseño y síntesis de compuestos con potencialidad terapéutica destacó la comunicación de Gema C. González (CSIC/UAM): ciertos derivados de fenotiacinas producen neuroprotección frente a radicales libres, quizás por un mecanismo que implica una leve elevación del calcio citosólico, que induciría proteínas antiapoptóticas. También los receptores purinérgicos median mecanismos de neuroprotección y podrían estar implicados en la enfermedad de Huntington (María Díez-Zahera, UCM). Supimos también que el receptor D4 mediaría los efectos de dopamina sobre el aprendizaje operante y espacial (Óscar Olías, UNED). Finalmente, en las sesiones de comunicaciones orales destacaron una de la UNED (M.J. Polanco) sobre interacciones de ligandos adrenérgicos α_2 y opioides, y otra de la UAM (Alberto Pérez Álvarez) sobre la disección farmacológica de canales de calcio en células cromafines de ratones transgénicos α_{1D} .

Abundaron las comunicaciones cardiovasculares. A las ya citadas anteriormente podríamos añadir la de V. Azcutia (UAM) que observó que la elevación de la glucosa potenciaba los efectos de las citocinas proinflamatorias, causando lesiones ateroscleróticas. Por otra parte el anión superóxido contrarresta la mayor producción de NO derivado de iNOS y su participación en la respuesta vasoconstrictora a fenilefrina (Yolanda Álvarez, UAM).

Es imposible resumir en un editorial los contenidos de los 50 paneles presentados. Tampoco tuvimos mucho tiempo libre para verlos pues las sesiones orales ocuparon la mayor

parte del tiempo; en futuras reuniones debería darse más tiempo para los paneles. Hubo paneles de procedencia muy diversa, Sao Paulo, Sevilla, Alcalá de Henares, Complutense, Autónoma, Rey Juan Carlos, CSIC... Muchos de ellos procedían de varios centros, CSIC/UAM, CSIC/UAM/URJC, UAM/URCJ, un buen indicador de que Farmadrid, con sus reuniones anuales, está alcanzando los objetivos que planteamos cuando inventamos estas jornadas: (1) Ayudar a formar a los jóvenes becarios, que hacen sus tesis doctorales, a presentar su trabajo de forma racional, crítica y clara, ante una audiencia en forma de comunicación oral, o en forma de paneles; y (2) favorecer el contacto entre grupos de farmacólogos que practican técnicas distintas pero complementarias, que facilitan las colaboraciones interdisciplinares. No me olvido del fomento de la amistad como otro objetivo

de estas reuniones, que va creciendo conforme vamos conociendo a los nuevos miembros de Farmadrid, que año tras año se unen a nosotros.

En la comida, unos cuantos ex-organizadores de estas reuniones (Luis Gandía, Antonio R. Artalejo, Federico Gago, Mercedes Villarroya, Manuela García López,...) concretamos que Ignacio Lizasoain (Farmacología, Medicina de la Complutense) organizaría Farmadrid XVI. A Ignacio le pareció bien. Así pues, Farmadrid XV, que estuvo magníficamente organizado por Carlos Goicoechea y sus colaboradores de la Universidad Rey Juan Carlos, ha muerto. ¡Viva Farmadrid XVI, en junio-julio de 2007!

Antonio García García
Director



Curiosidades terapéuticas

El efecto Mozart

Cuentan los biógrafos, que en el transcurso del parto de uno de los hijos de Wolfgang Amadeus Mozart (músico austriaco), acostumbraba acompañar a su esposa Constanza en dicho proceso, le cogía la mano con delicadeza y luego le susurraba melodías en su vientre y en su oído, con la otra mano componía al mismo tiempo. Mozart tenía la capacidad holística de ver dentro de su cerebro una composición entera, antes de escribirla. Según él "Todo está compuesto aunque no escrito todavía".

Cada día se están encontrando más evidencias científicas, de niños que en su fase intrauterina y, después de nacer, son demasiados sensibles a la música y ésta a su vez favorece enormemente el desarrollo neurológico. Actualmente los investigadores, están de acuerdo de que el oído es el primer órgano que se desarrolla a nivel embrionario, empezando a funcionar activamente a partir del cuarto mes. Los ritmos del corazón de la madre y los sonidos del contexto intrauterino en términos sencillos producen la música.

En lo relacionado con las primeras experiencias del desarrollo humano que involucran al cuerpo, a la conciencia y a la música es necesario precisar que lo primero que hace una madre con su bebé es jugar con los instrumentos que la naturaleza biológica y social le proporcionan, es decir con su voz, con su cara, con los movimientos del cuerpo y el de las manos, con sus gestos, con sus silencios, etc. Lo interesante de lo anterior es que la madre los orquesta dentro de un ambiente lleno de sonido, ritmo y danza en que tanto la madre como el niño se divierten. En estos estadios prelúdicos la relación "cara a cara" es determinante en gran medida en los períodos de juego musical, corporal y social. De esta forma la finalidad del juego musical es diversión y placer y se hace naturalmente por motivos interpersonales en los que se producen acontecimientos – estímulos – experiencias que repercutirán en la vida cognitiva emocional y creativa del niño.

La música de Mozart con respecto a la de otros músicos posee unas propiedades muy particulares que la distinguen, pues los ritmos, las melodías, la métrica, el tono, el timbre y las frecuencias de su música logran estimular el cerebro humano, especialmente en aquellas zonas relacionadas con el hemisferio derecho (función espacio-temporal). Además el secreto del "efecto Mozart" radica en que los sonidos de sus melodías son simples y puros. A decir de Campbell "Mozart no teje un deslumbrante tapiz como el gran genio matemático Bach, tampoco levanta una marejada de emociones como el torturado Beethoven". Se debe aclarar que no toda la música de Mozart produce dichos efectos, sólo aquella de frecuencia alta como la sonata para dos pianos en re mayor y los conciertos para violín 3 y 4 son recomendables, para producirnos efectos a nivel cognitivo, pues la música simple y repetitiva no ensancha el cerebro humano (Plasticidad cerebral), produciendo efectos inclusive contrarios.

El físico Albert Einstein, era un verdadero amante de este tipo de música; según él "La apreciación de la buena ciencia y la buena música demandan en parte procesos mentales similares". Recordemos que la utilización que hizo Einstein del violín, durante sus estudios, según sus profesores, mejoraron notablemente su rendimiento académico. Sus biógrafos sostienen que la teoría de la relatividad Einstein escuchaba música de Mozart cuando estudiaba y construía sus grandes teorías.



**Pedro Capilla
Martínez**

Presidente del
Consejo General de
Colegios Oficiales de
Farmacéuticos.

El desarrollo de la Atención Farmacéutica

La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, publicada en el Boletín Oficial del Estado el pasado 27 de julio, contempla en su articulado el concepto de Atención Farmacéutica, citándolo hasta en seis ocasiones.

La citada normativa recoge así una realidad creciente en España como es la Atención Farmacéutica y refleja, además, el compromiso de los profesionales farmacéuticos con la búsqueda de la mejora constante del servicio farmacéutico que se presta a la sociedad.

De hecho, la Atención Farmacéutica constituye la respuesta profesional al reto de mejorar el acto farmacéutico de acuerdo tanto con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como con las recomendaciones del Consejo de Europa, en las que se insta a potenciar las funciones de los profesionales farmacéuticos con objeto de incidir en el uso racional de los medicamentos y reducir los riesgos asociados al mal uso de los mismos.

Las ventajas que conlleva para el paciente el desarrollo de la Atención Farmacéutica son innumerables, máxime cuando hay estudios que cifran entre un 15 y un 20 por ciento los ingresos hospitalarios de urgencias motivados por problemas relacionados con el medicamento. Pero también, la Atención Farmacéutica juega un papel fundamental a la hora de aumentar los niveles de cumplimiento terapéutico en el paciente—es ampliamente conocida la dificultad del cumplimiento terapéutico en pacientes hipertensos o esquizofrénicos— así como a la hora de fomentar la educación sanitaria de la población, entre otros aspectos.

Tal y como pudimos comprobar en el reciente XV Congreso Nacional Farmacéutico, celebrado en Cádiz entre los pasados días 4 y 6 de octubre, hablamos ya de la

Atención Farmacéutica como una realidad presente y cerca de 14.000 profesionales farmacéuticos han participado en las diferentes acciones puestas en marcha dentro del Plan Estratégico para el Desarrollo de la Atención Farmacéutica. Por citar sólo un dato obtenido en una de las acciones, la de Dispensación en Estatinas, el 30% de los pacientes desconocía su indicación y su forma de empleo.

Por otra parte, el Plan Estratégico responde a la necesidad de dotar de herramientas y de metodología a los profesionales farmacéuticos para que la generalización de la Atención Farmacéutica en sus tres servicios—Dispensación, Indicación Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico— se lleve a cabo de forma homogénea en cualquier parte de la geografía española y que el paciente reciba la misma prestación con independencia del lugar donde resida.

Con el desarrollo de la Atención Farmacéutica, la prestación sanitaria da un importante salto cualitativo puesto que el medicamento deja de ser un fin en sí mismo para convertirse en un medio para conseguir los objetivos terapéuticos previstos, de manera que el profesional farmacéutico atiende las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos y asume las consecuencias derivadas de este compromiso. El paciente se convierte así en el eje de actuación del profesional farmacéutico.

Y en este compromiso de la profesión farmacéutica se hace más necesario si cabe el equipo multidisciplinar de salud, puesto que la Atención Farmacéutica adquiere

sentido en cuanto que el farmacéutico colabora con el médico en el adecuado desarrollo del tratamiento prescrito, vigilando su cumplimiento.

La propia Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos, en su artículo 84.1, recoge textualmente que *“los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad”*.

Queda claro que la labor del profesional farmacéutico no interfiere en el ejercicio profesional del médico, sino que lo que se busca es el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y contribuir a asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Hay que tener presente, además, que el farmacéutico es el único profesional que conoce todos los medicamentos que está siguiendo el paciente, tanto los prescritos por el médico como los que no requieren de receta médica, y que dicha realidad permite al farmacéutico detectar y evitar posibles interacciones medicamentosas en beneficio del ciudadano.

Pedro Capilla Martínez
Presidente del Consejo General
de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Términos farmacológicos



Hiperreactividad: se dice que un individuo es hiperreactivo cuando un determinado fármaco produce en él su efecto habitual a dosis muy bajas.

Hipersensibilidad: es una reactividad alterada y específica del organismo frente a un agente químico, resultado de la exposición previa del organismo al fármaco.

Hiporreactividad: si un fármaco produce su efecto habitual sólo con dosis muy grandes, se dice que el individuo es hiporreactivo al mismo.

Idiosincrasia: es una reacción anormal, rara, a un fármaco, determinada por las peculiaridades genéticas de un individuo o un subgrupo de la población.

Índice terapéutico: es un modo de valorar el margen de seguridad en el manejo de un fármaco, y se cuantifica relacionando la dosis letal o tóxica en un porcentaje determinado de animales con la dosis eficaz en el mismo u otro porcentaje.

Medicamento genérico: especialidad farmacéutica que se vende sin marca, constando solo la denominación común internacional (DCI) del principio activo que contiene. En España debe constar la denominación oficial española (DOE) que es equivalente a la DCI en castellano. Puede comercializarse cuando ha caducado la patente del producto original patentada y compite con la misma en base a su precio más económico.

Según la OMS, es un producto farmacéutico de origen múltiple e intercambiable al haber demostrado bioequivalencia (*“interchangeable multi-source pharmaceutical products”*).

Medicamento huérfano: fármaco terapéuticamente útil de difícil desarrollo o comercialización por emplearse en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes, y que por este motivo puede carecer de atractivo para las compañías farmacéuticas. Algunas producen fármacos huérfanos mediante convenios con las autoridades sanitarias, subvencionando éstas de forma directa o indirecta esta actividad. Por ejemplo, la L-carnitina para el déficit de carnitina.



Fotografía:

**Busto de Juan José
Alonso Grijalbo**

Fundador de Laboratorios
Alter.

**Miguel Ángel Alonso
Aventín**

Presidente de Laboratorios
Alter.

Grupo Alter: Apostando por el futuro de la Industria Farmacéutica española

Hace ya muchos años, allá por los ochenta, tuve la oportunidad de conocer al profesor Antonio García García, entonces joven catedrático de Farmacología de la Universidad de Alicante, cuando yo era responsable del Área de Investigación y Desarrollo de Laboratorios Alter.

De aquel conocimiento se forjó una simpatía y una excelente relación personal que se ha mantenido a lo largo de los años.

Amablemente, el Profesor García García me ha ofrecido la oportunidad de escribir un breve editorial sobre Alter para Actualidad en Farmacología y Terapéutica y me he prestado a realizar esta pequeña colaboración, que me ofrece la posibilidad de exponer en esta publicación a lectores muy vinculados con la Industria Farmacéutica qué es Alter, cómo vemos nuestro presente y de qué manera nos enfrentamos con el futuro.

Cuando en 1939, nuestro Fundador D. Juan José Alonso Grijalba trasladó su actividad desde su farmacia de Logroño de la que era titular, a la capital de España para fundar Laboratorios Alter, dió el primer paso de una larga andadura en la que todavía casi setenta años después, sus descendientes, hoy nietos y biznietos, seguimos haciendo camino.

En aquél entonces surgieron otras empresas españolas, que ante el aislamiento comercial de España de los años cuarenta, se unieron a los pocos que ya estaban establecidos como Laboratorios Farmacéuticos para crear una incipiente industria nacional. Fabricando a nivel local, y también importando muchas materias primas, se creó una importante estructura empresarial española que durante muchos años suministró una gran parte de las necesidades de medicamentos de nuestro país.

Muchas de aquellas empresas, colaboraron como nosotros lo hicimos también, en la introducción en España de compañías multinacionales, por la vía de licencias de productos, o bien mediante la creación de "joint-ventures". Posteriormente en muchos casos, esta colaboración terminó con la venta y absorción de la propia empresa española y su posterior desaparición.

Todos recordamos muchos de esos laboratorios cuyos productos llenaban gran parte de las reboticas, y que hoy han desaparecido del mercado.

Y es que en éste, como en muchos otros sectores empresariales, la dificultad para subsistir es consecuencia de las exigencias ligadas al propio desarrollo de la sociedad.

La investigación de productos innovadores, es cada vez más costosa y sólo muy pocas empresas de gran tamaño e introducción multinacional tienen potencia suficiente para hacer frente a los enormes gastos de investigación que se requieren para demostrar que un producto es más eficaz y más seguro para tratar una enfermedad que los ya existentes, o bien para descubrir una sustancia que resuelva problemas ligados a la salud, todavía no resueltos.

A pesar de esta situación y de estas dificultades, en el Grupo Alter apostamos por nuestro futuro en el sector de la industria farmacéutica tratando de mantener nuestra independencia como empresa familiar,

basándonos en la diversificación y en la búsqueda de oportunidades.

Actualmente nuestro Grupo factura anualmente por encima de doscientos millones de euros, y da trabajo a más de mil personas. Nuestro crecimiento durante los últimos tres años se sitúa en torno al 20% anual.

Nuestra diversificación se centra en terrenos como el sector de medicamentos de prescripción médica, donde diferentes Unidades de Alter desarrollan su actividad en medicamentos con marca (esencialmente líneas de antiasmáticos, cardiovascular, osteoporosis, dolor y depresión), así como medicamentos genéricos, área de actividad donde estamos apostando con firmeza desarrollando, fabricando y comercializando, tanto con marcas Alter, como con licencias a conocidos laboratorios nacionales e internacionales. En el de la alimentación infantil con la marca Nutribén (líder de ventas en unidades en las farmacias españolas), en el de productos OTC como la marca Couldina, y por último la línea farmacéutica de cosmética Germinal.

Nuestras empresas extienden su actividad desde hace muchos años a Portugal, país donde durante los tres últimos años hemos sido sucesivamente galardonados como la mejor empresa española.

En 2005 y 2006 hemos iniciado nuestra actividad en Francia e Italia, donde ya hay más de 100 personas incorporadas a nuestra plantilla de personal con el objetivo de poner en esos mercados, tanto los Genéricos Alter como los alimentos infantiles Nutribén.

Esta etapa de introducción en nuevos mercados europeos es nuestro actual reto tratando de alcanzar un tamaño suficiente que nos garantice una productividad que nos permita competir en estos mercados.

Para ello, científicos integrados en nuestros sectores de actividad anteriormente citados (medicamentos genéricos y con marca propia, alimentación infantil, productos OTC y cosmética) realizan su trabajo con el objetivo de mejorar los productos ya existentes y de incorporar con la agilidad que el mercado requiere los nuevos productos capaces de cubrir esa demanda.

Con este mismo objetivo estamos realizando el proyecto que a primeros de 2007 nos permita el inicio de la construcción de nuevas instalaciones industriales sobre un terreno de 50.000 m² ya adquirido en las proximidades de Madrid.

De esta forma nos enfrentamos al futuro con una fuerte apuesta por nuestra continuidad en el apasionante sector en que durante tantos años Alter ha ocupado su lugar, gracias al trabajo realizado por muchos cientos de personas que a lo largo de nuestra historia han dedicado gran parte de su vida profesional a este proyecto empresarial.

Pero también quiero añadir que para llegar aquí hemos contado siempre con el apoyo de autoridades de la Sanidad española, médicos, farmacéuticos y en general profesionales del sector. A todos, desde estas líneas deseo dar las gracias por creer en Alter.

Miguel Ángel Alonso Aventín
Presidente
Laboratorios Alter



“La naturaleza nos ha dado las semillas del conocimiento, no el conocimiento mismo.”

(LUCIO ANNEO SÉNECA)

Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

J. Cortijo, M^a J. Sanz y EJ. Morcillo.

La terapéutica farmacológica actual de la EPOC se fundamenta principalmente en el uso de fármacos broncodilatadores de larga duración de acción, como los β 2-agonistas y anticolinérgicos administrados por vía inhalatoria, pudiendo también considerarse el uso de teofilina retard por vía oral. La utilización de esteroides inhalados en combinación con β 2-agonistas de larga acción es también relevante, así como la posible utilización de antioxidantes. Sin embargo, ninguno de los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de la EPOC, han demostrado su capacidad para modificar favorablemente el deterioro inexorable de la función pulmonar y del estado general del paciente, razón por la que constituyen un área de especial interés en la investigación de nuevos fármacos.

1. INTRODUCCIÓN

El término enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue acuñado para designar un espacio común correspondiente a diversas patologías respiratorias crónicas, caracterizado por una disminución progresiva y fundamentalmente no reversible del flujo aéreo. Se han descrito factores ambientales y factores del huésped implicados en mayor o menor medida en el desarrollo de la enfermedad y cuyo grado de relación con la aparición de esta patología es variable: Tabaco, algunas exposiciones laborales, déficit de alfa 1 antitripsina^{1,2}, etc.

Prácticamente todos los casos de EPOC están asociados al consumo de tabaco, si bien sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan esta patología debido a diferencias en susceptibilidad de naturaleza aún desconocida, aunque se piensa que tienen una base genética. Se considera plausible que el proceso de deterioro se inicia por el daño epitelial e inflamación bronquiolar causadas por el humo del tabaco, como sugieren los estudios anatomopatológicos. La liberación de mediadores a partir de las células epiteliales así como la inflamación neurogénica causada por la exposición de terminaciones nerviosas aferentes desencadena un círculo vicioso que conduce a la inflamación crónica con hipertrofia/hiperplasia de músculo liso, acúmulo de neutrófilos, macrófagos, y linfocitos T (especialmente CD8+), fibrosis de la pared de las vías aéreas, y destrucción de tabiques alveolares (enfisema centrolobulillar)^{1,2}.

La EPOC es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. El

estudio IBERPOC (estudio epidemiológico multicéntrico a partir de las poblaciones correspondientes a siete zonas geográficas distintas), establece que la prevalencia global de la EPOC es del 9,1 por ciento. Estas cifras, extrapoladas a toda la población española, suponen que 1.232.000 españoles entre 40 y 69 años padecen la enfermedad, y el 75 por ciento no están diagnosticados. Lo cual implica unos 20 millones en la Unión Europea y cerca de 600 millones de pacientes en todo el mundo. La prevalencia de EPOC en varones es tres veces y media superior a la de las mujeres. Existe una tendencia alcista evidente en su prevalencia, y también en las tasas de morbilidad³.

Aunque es difícil estimar los costes derivados de su atención, en España se ha calculado un coste sanitario medio directo generado por paciente de alrededor de 1.800 euros anuales, lo que representa un total en el entorno de 500 millones de euros al año, ocasionados en su mayor parte por los costes hospitalarios y farmacéuticos³.

A la luz de estos preocupantes datos, la SEPAR declaró el año 2002 como "Año EPOC" conscientes de la aún preocupante falta de visibilidad social de esta enfermedad, y el 17 de Noviembre ha sido declarado día internacional de la EPOC.

2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

2.1. Supresión del hábito tabáquico

Esta es la mayor prioridad en el cuidado del paciente EPOC y supone la terapéutica más importante en todos los estadios y grados evolutivos de la enfermedad, siendo la única medida que se

J. Cortijo

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Unidad de gestión de la docencia y de la investigación. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

M^a J. Sanz

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

EJ. Morcillo

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Prácticamente todos los casos de EPOC están asociados al consumo de tabaco, si bien sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan esta patología debido a diferencias en susceptibilidad de naturaleza aún desconocida, aunque se piensa que tienen una base genética.

ha demostrado útil para frenar la enfermedad y, junto con la oxigenoterapia crónica domiciliaria en los casos de estar indicada, capaz de mejorar la supervivencia.

Antes de elegir un tratamiento para la deshabitación tabáquica se deben tener en cuenta una serie de variables dependientes del sujeto, del ambiente y del tipo de tratamiento. Estas incluyen aspectos sociodemográficos, psicológicos, patológicos y grado de dependencia. El momento para iniciar la deshabitación tiene que coincidir con una cierta estabilidad laboral y familiar, además de existir una importante motivación para dejar el hábito. Los pacientes EPOC severo tienen solo un tercio de posibilidades de éxito comparado con los leves y moderados³.

2.1.1. Tipos de terapias utilizadas en el abandono del hábito tabáquico.

a) Terapias psicológicas

El tabaquismo no solo es una drogodependencia causante de adicción física por la nicotina sino que también es capaz de generar otras dependencias psíquicas, sociales y conductuales. Así, un fumador de 20 cigarrillos diarios que lleve 15 años fumando, ha realizado el gesto de encender un cigarrillo unas 300.000 veces y ha realizado una inhalación de humo de tabaco casi un millón de veces.

b) Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)

Se define la TSN como la administración de nicotina a todo fumador que quiere dejar de serlo

por una vía distinta a la del consumo del cigarrillo y en una cantidad suficiente para disminuir el padecimiento de los síntomas del síndrome de abstinencia, pero insuficiente para causarle dependencia. Entre un 25-45 por ciento de los pacientes sometidos a este tratamiento consiguen abandonar el consumo del tabaco. La TSN proporciona dosis bajas de nicotina en sangre pero evita el pico alto y rápido de nicotemia que se obtiene con el cigarrillo. Las formas de administración de TSN así como los efectos secundarios más frecuentes y las contraindicaciones se observan en la *tabla 1*.

c) Terapias no sustitutivas con nicotina: Bupropion

El bupropion es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque se sabe que no es precisamente su efecto antidepresivo el que ayuda a dejar el hábito. Su acción se desarrolla a partir del metabolito activo el hidroxibupropion, que incrementa las concentraciones de serotonina, dopamina y noradrenalina. El tratamiento se empieza una semana antes del día elegido para dejar de fumar y durante esa semana se compagina el tratamiento oral con el tabaco. La dosis habitual es 150 mg una vez al día por la mañana durante los primeros cuatro días y posteriormente 150 mg dos veces al día. Es importante que la ingesta de la segunda toma se realice a las 8 horas de la primera, que siempre debe ser por la mañana, para así evitar uno de los efectos secundarios más importantes con esta medicación que es el insomnio. La sequedad de boca es otro efecto secundario común.

Tabla 1 Sistemas de administración de terapia sustitutiva con nicotina.		
	Chicle	Parche
Características de las formas de administración	Masticación Libera nicotina Absorción Aumento de nicotina	Colocación en la piel sin vello durante 16 ó 24 horas
Efectos secundarios	Molestias dentarias Úlceras orales y linguales Hipo. Epigastralgia. Náuseas Mal sabor de boca	Picor, eritema, exantema. Cefalea, mialgia, mareos. Dispepsia
Contraindicaciones específicas	Problemas dentarios Inflamación orofaríngea	Enfermedades dermatológicas
Contraindicaciones comunes	Infarto de miocardio reciente. Arritmias cardiacas severas. Angina inestable. Embarazo. Lactancia. Ulcus duodenal activo. Enfermedades mentales graves. Otras drogodependencias.	

Contraindica la terapia con bupropion la existencia de antecedentes psiquiátricos, crisis comiciales y enfermedad hepática severa³.

2.2. Tratamientos farmacológicos de la EPOC

2.2.1. Broncodilatadores

Los broncodilatadores son los principales fármacos utilizados en el manejo sintomático de la EPOC (nivel de evidencia A). Los fármacos broncodilatadores pueden administrarse a demanda para el alivio sintomático de síntomas persistentes o en caso de agudización, o de modo pautado para prevenir o reducir los síntomas de la EPOC³⁻⁹.

2.2.1.1. Agonistas de adrenoceptores β_2

Los fármacos utilizados en clínica son agonistas razonablemente selectivos de los adrenoceptores β_2 . A diferencia de lo observado en asmáticos, la respuesta broncodilatadora a los agonistas β_2 no es brillante en la EPOC, incluso puede ser insignificante, y resulta además de una gran variabilidad inter-individual. No obstante, se considera que los agonistas β_2 inhalados de acción corta (salbutamol y terbutalina) son utilizables como medicación de rescate (nivel de evidencia A).

Además, la tolerancia a los efectos adversos (temblor, nerviosismo, taquicardia) puede ser peor, sobre todo en los pacientes de edad avanzada. Afortunadamente, la respuesta broncodilatadora no parece deteriorarse en tratamientos prolongados ("tolerancia"), ni por la edad del paciente. Las dosis necesarias en la EPOC suelen ser mayores que las efectivas en asmáticos. Incluso la mejoría observada en pacientes donde la broncodilatación no es patente se ha atribuido a otros efectos de los beta-miméticos (aumento del aclaramiento mucociliar, mejoría hemodinámica, aumento de la contractilidad diafragmática, etc.) pero la relevancia clínica real de estos efectos no-broncodilatadores es cuestionable.

La introducción de los agonistas β_2 de larga duración (salmeterol) ha demostrado la capacidad para producir alivio sintomático y mejorar el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) (nivel de evidencia A), mejorar la calidad de vida o estado de salud (nivel B), y reducir la frecuencia de exacerbaciones (nivel A). En la actualidad se considera que la administración de β_2 -agonistas de larga duración es más conveniente aunque su coste sea mayor.

2.2.1.2. Anticolinérgicos

El arsenal terapéutico se ha enriquecido en este apartado con la reciente introducción del tiotropio,

de larga duración de acción, que mejora en este sentido al clásico y bien establecido ipratropium, de corta duración. Otros fármacos como el oxitropium han sido menos estudiados.

Es clásico atribuir un papel preferente a los antimuscarínicos en el tratamiento broncodilatador de primera línea en EPOC, en contraste con su escasa relevancia como antiastmáticos. Se acepta por tanto que la capacidad broncodilatadora del ipratropium es equivalente a la de los β_2 -miméticos, e incluso superior, produciendo broncodilatación en pacientes que responden mal a los β -agonistas. No se ha descrito merma de la respuesta broncodilatadora ("tolerancia") en tratamientos prolongados. Quizá otras acciones (disminuyen la secreción de moco por las glándulas submucosas) de las que carecen los β miméticos, aporten un valor añadido a su efecto broncodilatador por reversión del tono colinérgico preponderante en vías aéreas.

Aunque la duración de acción del ipratropium tiende a ser algo mayor, el comienzo de su acción es algo más lento que el de los β_2 tipo salbutamol. Una ventaja adicional es la seguridad del uso de ipratropium, con escasas complicaciones. Ello es debido a sus características fisicoquímicas (derivado cuaternario que atraviesa mal las barreras biológicas) que minimizan el impacto sistémico del producto inhalado.

Los anticolinérgicos de acción prolongada (tiotropio) han demostrado una mejoría significativa del VEMS, alivio sintomático, mejor calidad de vida, y reducción de las exacerbaciones (nivel A en todos los efectos). La combinación ipratropio (pautado) + β_2 -mimético (demanda o pautado) está bien establecida como estándar en el contexto del tratamiento de EPOC, pero sólo en pacientes de respuesta subóptima a primera línea de broncodilatadores. Aunque existen especialidades farmacéuticas que asocian un β -mimético (fenoterol) con ipratropio quizá por mejorar el cumplimiento terapéutico, la administración independiente de ambos tipos de fármacos suele preferirse en términos de manejo clínico. A pesar de la actividad demostrada por los anticolinérgicos, tampoco estos fármacos afectan de modo significativo el inexorable declive de VEMS que acaece en la EPOC.

2.2.1.3. Teofilina

El debate sobre el papel de la teofilina en la EPOC continúa abierto. Este fármaco tiene dos hechos en su contra: **(i)** una ventana terapéutica estrecha combinada con una farmacocinética compleja que exige la monitorización periódica de niveles plasmáticos; y **(ii)** efectos adver-

Agonistas β -adrenérgicos de corta duración: Salbutamol, terbutalina. Con una duración de acción de 4 – 6 horas, su efecto se inicia a los pocos minutos de la administración y es máximo a los 15 minutos; se suelen prescribir a demanda del paciente para controlar los síntomas.

Agonistas β -adrenérgicos de larga duración: Salmeterol, formoterol. Con una duración de acción de 12 horas; no se suelen prescribir a demanda, sino que se administran pautados dos veces al día. Son especialmente útiles para el asma nocturna, no estando muy recomendados para el alivio rápido del broncoespasmo pues tienen un inicio de acción retardado.

significativos en aparato digestivo (náuseas, vómitos, molestias abdominales, diarrea), cardiovascular (taquicardia, arritmias) y sistema nervioso central (psicoestimulante, irritabilidad, nerviosismo, insomnio, riesgo de convulsiones).

Sin embargo, a pesar de todo esto, la teofilina oral de liberación prolongada conserva un papel en el tratamiento de la EPOC, sobre todo en pacientes con escaso grado de cumplimiento, o menor capacidad de tomar aerosoles. Además, aunque más o menos cuestionables, se le atribuyen otros efectos: mejora la función de la musculatura respiratoria y diafragmática, estimula el centro respiratorio, reduce la sensación de fatiga y "falta de aliento" en la realización de actividades cotidianas, y produce mejoría hemodinámica. También tiene efectos antiinflamatorios sobre vías aéreas a dosis terapéuticas.

A pesar de estas acciones favorables, no se ha demostrado de modo concluyente un efecto beneficioso, ni perjudicial, sobre la progresión de la EPOC (es decir, ritmo de caída anual del VEMS); sin embargo, a diferencia de otros broncodilatadores, la retirada de teofilina ocasiona un deterioro significativo de la función pulmonar y de la capacidad de realizar ejercicio. La asociación de β_2 -agonista con ipratropium y/o teofilina permite alcanzar en algunos pacientes una cota máxima de beneficio clínico.

2.2.2. Antiinflamatorios

En la EPOC se ha encontrado inflamación en la vía aérea relacionada con la presencia de neutrófilos y macrófagos, los cuales liberan citocinas y otros mediadores como proteasas. Con esta base patogénica parecería estar indicada la utilización de fármacos con poder antiinflamatorio como son los corticoides.

La utilización de antiinflamatorios en la EPOC ha sido y es fuente de controversia, y aunque se emplean desde el punto de vista clínico de forma casi habitual en una gran mayoría de enfermos, su indicación concreta esta pendiente de confirmar. Son numerosos los estudios realizados a medio y largo plazo utilizando corticoides orales e inhalados. En el trabajo europeo EUROSCOP el empleo de corticoides inhalados en un período de 3 años no ha demostrado su eficacia sobre la caída del VEMS, excepto en algunos enfermos fumadores EPOC leves y algún otro subgrupo de pacientes. El estudio ISOLDE en EPOC moderados y graves sintomáticos, mostró en el grupo tratado con fluticasona una disminución de la caída del VEMS, con un menor número de reagudizaciones importantes y mejoría en la calidad de vida a los tres años de seguimiento. Se po-

dría concluir que los corticoides inhalados tienen cierta utilidad en el manejo de enfermos EPOC grave, siendo poco eficaces en la prevención de la disminución de la función pulmonar en enfermos leves. Por ello los corticoides se recomendarían en pacientes EPOC grave (VEMS < 50 por ciento), en aquellos con test de broncodilatación positivo o en los que existe un rápido deterioro de su función pulmonar. El uso de corticoides orales ha mostrado su beneficio en un 10-29 por ciento de los casos, siendo difícil predecir los pacientes que van a responder. La elevada presencia de efectos secundarios asociados a su uso crónico, hace que estos no se utilicen de forma prolongada. Los corticoides sistémicos han demostrado una mejoría más rápida y menor estancia hospitalaria. Tratamientos superiores a dos semanas no aportan mayores beneficios.^{10, 11, 12}

2.2.3. Mucolíticos

En la EPOC y debido a la hiperplasia de glándulas mucosas, se produce una hipersecreción. Para mantener un esputo más fluido y fácil de expulsar es importante la hidratación. Este es sin duda uno de los aspectos más controvertidos en el tratamiento de la EPOC. Existen ensayos clínicos que demuestran beneficios sintomáticos derivados del uso de agentes mucocinéticos en la EPOC. Es clásica la referencia al ensayo clínico realizado con glicerol yodado que demostró un beneficio sintomático. También se han realizado estudios que sugieren un beneficio más o menos patente con otros mucolíticos como N-acetilcisteína, y ambroxol (metabolito activo de la bromhexina, también comercializado), y carbocisteína entre otros.

Por otro lado, en la EPOC se ha descrito un inbalance entre estrés oxidativo y defensas antioxidantes; por tanto, agentes como la N-acetilcisteína (NAC), ampliamente estudiado desde el punto de vista de su capacidad anti-oxidante, resultan buenos candidatos para su aplicación en esta enfermedad, y así se ha demostrado (vía oral, 600 mg/día) en varios ensayos clínicos. En concreto, la aplicación de NAC en el subgrupo de pacientes de EPOC con frecuentes exacerbaciones (3 ó más episodios al año) resulta clínicamente eficaz en términos de prevención terciaria (mejoría sintomática y reducción del número de exacerbaciones), aunque el reto es la realización de estudios a largo plazo para consolidar su posible papel en el control de la progresión de la EPOC.^{11,12,13}

2.2.4. Tratamiento sustitutivo con α -1-antitripsina.

El número de pacientes afectos es pequeño y teóricamente podrían beneficiarse de tratamien-

to sustitutivo. Debido a la ausencia de estudios controlados se han creado registros nacionales e internacionales para conseguir un número apropiado de información, valorar la eficacia clínica del tratamiento y realizar recomendaciones para su uso¹².

2.2.5. Otros fármacos

No resultan útiles el ácido cromoglicólico (cromoglicato) y el nedocromilo, excepto quizá en casos donde el paciente tenga un componente alérgico respiratorio importante. Los fármacos antagonistas de receptores cysLT1 de leucotrienos (montelukast, zafirlukast) o los inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton, comercializado en algunos países) no parecen útiles en el control de la inflamación de la EPOC. Los fármacos inmunoreguladores (inmunoestimuladores, inmunomoduladores) pueden ser de utilidad. El uso regular de antitusígenos está contraindicado. Fármacos estimulantes respiratorios como el doxapram o la almitrina no se recomiendan en EPOC estable.

Puede resultar necesario la administración de psicofármacos -v.g. benzodiazepinas, siempre en el marco del uso racional del medicamento, atendiendo al balance beneficio (ansiolisis, mejoría del insomnio)/riesgo (depresión central, tolerancia y dependencia). Algunos remedios complementarios (fitoterapia, acupuntura, homeopatía) no han sido adecuadamente estudiados y no pueden ser recomendados en este momento. No debe olvidarse que una terapéutica integral de la EPOC debe tener en cuenta la calidad de vida de estos pacientes, e incluir aspectos como el consejo dietético (nutrientes, electrolitos, microelementos), terapia física y ocupacional, y la rehabilitación psicosocial para normalizar en lo posible la actitud de estos pacientes frente a una enfermedad crónica y progresivamente invalidante¹².

2.2.6. Posibilidades farmacológicas futuras.

Reseñamos a continuación algunas de las diversas opciones farmacológicas que han sido consideradas en estudios pre-clínicos, y ocasionalmente también clínicos:

- Nuevos tipos de antioxidantes: análogos estables de glutatión, miméticos de superóxido-dismutasa, resveratrol, inhibidores de la sintasa inducible de óxido nítrico.
- Antagonistas de receptores BLT1 de leucotrienos (LTB₄)
- Antagonistas de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas, y la superfamilia de inmunoglobulinas)
- Antagonistas de receptores de quimiocinas

(antagonistas del receptor CXCR2, CXCR3 y CCR2)

- Antagonistas de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (fármacos como el infliximab y el etanercept ya se están utilizando en otros procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide)
- Citocinas anti-inflamatorias: análogos de la interleucina 10.
- Nuevos antiinflamatorios de amplio espectro como los inhibidores selectivos de fosfodiesterasa tipo 4, y los nuevos macrólidos desprovistos de actividad antimicrobiana.
- Inhibidores de factores de transcripción (como el factor nuclear- κ B) y de la cascada de cinasas como los inhibidores de p38-MAPK o de la fosfoinositico-3-cinasa.
- Nuevos fármacos mucoreguladores como los inhibidores de la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, o del canal de cloro activado por calcio de las células epiteliales de vías aéreas.
- Inhibidores de proteasas y metaloproteinasas
- Regeneración pulmonar obtenida mediante agentes farmacológicos (v.g. ácido retinoico todo-*trans*) o terapia celular con células troncales.

A pesar de este amplio abanico de posibilidades, que no es exhaustivo, la impresión es que muy pocos de estos productos se encuentran en fases avanzadas de desarrollo clínico. Posiblemente, el grupo farmacológico que parece próximo a entrar en el mercado es el de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 que ya cuenta con fármacos como el roflumilast que han completado la fase III de ensayo clínico para EPOC y solicitado su registro en Europa para esta indicación. Aunque aún faltan estudios a largo plazo (3 años), los ensayos clínicos realizados con roflumilast por vía oral (dosis: 250-500 μ g cada 24 h) demuestran eficacia clínica y buena tolerancia, larga vida media debido a la existencia de un metabolito activo, así como ausencia de interacciones farmacológicas importantes con otras medicaciones concomitantes frecuentes en la EPOC. Su administración por vía oral podría tener el valor añadido de un buen cumplimiento junto a un beneficio potencial en la repercusión sistémica de la EPOC (14,15,16)

3. TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

La infección bronquial es una de las causas conocidas de la agudización de la EPOC. Los criterios de identificación de agudización respiratoria son exclusivamente clínicos, y son el aumento de

El grupo farmacológico que parece próximo a entrar en el mercado es el de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, v.g. roflumilast

la disnea, de la expectoración o de la purulencia del esputo. Cualquiera de estos tres criterios, o la combinación de dos o más de ellos, se considerarán como agudización respiratoria, siempre que no exista otra causa que lo justifique.

Respecto a la etiología de la exacerbación, la infección bacteriana o vírica del árbol traqueobronquial es el factor etiológico más frecuente. Los gérmenes aislados con más frecuencia son *H. Influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* (56%), seguidos de bacilos gram negativos (44%), *Chlamydia pneumoniae* (18%) y los virus respiratorios (16%). Existe un número importante de casos donde la infección es polimicrobiana. El número de exacerbaciones en el año previo es el factor más importante condicionante de las nuevas exacerbaciones. Otro factor a considerar es la peor situación funcional (FEV1<50%), pues estos pacientes tienen con mayor frecuencia infección por *H. Influenzae* y *Pseudomona Aeruginosa*.

En general las normativas americana, europea y española no ofrecen criterios precisos sobre la utilización de antibióticos en las exacerbaciones. Como norma general se admite que deben administrarse antibióticos en las agudizaciones más graves, ya que las más leves se suelen deber a un aumento de la obstrucción bronquial por causas no infecciosas o por infecciones víricas. La gran mayoría de los médicos de Atención Primaria utiliza antibióticos en las exacerbaciones en porcentajes que oscilan entre el 89-99%. La amoxicilina-clavulánico es el antibiótico de primera elección para el 50% de ellos, seguidos de cefalosporinas y macrólidos, quedando las quinolonas en último lugar y prescribiéndose exclusivamente teniendo en cuenta el criterio de gravedad, criterio que para la elección de los otros antibióticos no se utiliza.

Se puede realizar una profilaxis de infecciones con:

i) Vacuna antiinfluenzae: ha demostrado su eficacia reduciendo la morbi-mortalidad de la población general durante las epidemias gripales. Proporciona una protección cercana al 80 por ciento durante seis meses. Se recomienda su aplicación cada otoño, y se utilizan los virus inactivados que han infectado con carácter dominante en el año anterior, dentro de la red de vigilancia mundial establecida por la OMS.

ii) Vacuna antineumocócica: Esta vacuna contiene antígenos capsulares de los 23 serotipos diferentes de neumococo. El 95% de los neumococos aislados en España corres-

ponden a cepas incluidas en la vacuna. Se recomienda la vacunación en pacientes inmunocompetentes cada 5 años y en inmunodeficientes cada 3. La vacuna no disminuye la neumonía neumocócica en mayores de 50 años, pero sí reduce el riesgo de bacteriemia secundaria. Actualmente en las normativas europeas y españolas no se recomienda su utilización de forma sistemática^{3,9,14}.

4. TERAPIA INHALADA

Es de elección en el tratamiento de insuficiencias respiratorias porque el fármaco se administra en su lugar de acción, tiene un rápido comienzo de la actividad, se emplean dosis menores que en la vía oral o parenteral, se alcanza mayor concentración de fármaco en la diana y produce menos efectos secundarios.

El depósito óptimo del fármaco en el pulmón, esta afectado por distintos aspectos:

i) Características del propio fármaco: Partículas entre 2 y 6 micras son capaces de alcanzar las vías aéreas intrapulmonares; las de mayor tamaño se depositan en orofaringe y vía aérea superior, mientras que las menores de 1 micra son exhaladas con el aire expirado.

ii) El flujo aéreo: Un flujo inspiratorio lento y constante es la condición para mantener las partículas de fármacos en suspensión en la corriente aérea y por tanto facilitar su depósito pulmonar. Un flujo alto provoca turbulencias que facilitan la impactación de las partículas en las ramificaciones de la vía aérea. La llegada de partículas a las vías aéreas periféricas es mayor a mayor volumen inspirado y con inspiración más lenta. La realización de una apnea postinspiratoria (10 segundos) favorece el depósito del fármaco en las vías aéreas periféricas.

iii) Calibre de la vía aérea: Cuando mayor es el grado de obstrucción bronquial, mayor depósito en las vías aéreas centrales que en las periféricas.

4.1. Dispositivos de administración

Son cuatro los tipos fundamentales de dispositivos que se utilizan para la administración de tratamientos por vía inhalatoria: nebulizadores, cartuchos presurizados de dosis controlada, dispositivos espaciadores e inhaladores de polvo seco (Tabla 2).

TERAPIA INHALADA:
El fármaco se administra en su lugar de acción.
Rápido comienzo de la actividad.
Con dosis menores, en relación con la vía oral o parenteral, se alcanza mayor concentración de fármaco en la diana.
Reducción de efectos secundarios

Nebulizadores

En ellos se recibe el aerosol en respiración espontánea, la utilización de aparatos con presión positiva inspiratoria no tiene hoy indicación ya que se administra menos cantidad de fármaco y se provoca un mayor depósito de partículas en faringe y laringe. Proporcionan volúmenes relativamente altos de soluciones y suspensiones, son útiles para fármacos con dificultades para formular en sistema presurizado (o requieren dosis elevadas). Se inhalan con respiración normal (niños, ancianos, etc.). Otro factor a tener en cuenta es el volumen muerto (1 ml), que debe considerarse cuando se determina el volumen de carga. En la actualidad se emplean dos sistemas: Nebulización ultrasónica y Nebulizador impulsado por aire u oxígeno a presión (tipo *jet*).

Cartuchos presurizados de dosis controlada (metered dose inhaler [MDI])

Este dispositivo de administración está formado por: Cartucho de vidrio o aluminio con o sin revestimiento y válvula dosificadora. Los elementos de formulación son: Fármaco, propulsor licuado y sustancias auxiliares como cosolventes (etanol) y agentes suspensores (lecitina, ácido oleico). La escasa solubilidad de fármacos habituales, en los propulsores, hace que la mayoría se formulen en suspensión, no muy concentrada, para evitar obturación de la válvula. Las soluciones dan origen, al evaporarse el propulsor, a tamaños de partícula menores que las suspensiones del mismo fármaco. Esto modifica el depósito y la eficacia del cartucho presurizado.

Tabla 2 | Características diferenciales de los diferentes dispositivos empleados en la terapéutica inhalatoria del asma.

Características dispositivo	Nebulizador	Cartucho presurizado	Cámara inhalación	Inhalador polvo seco
Depósito pulmonar	20 %	< 20 %	> 20 %	< 20 %
Instrumentación	Máscara Compresor	Volumen = 10 ml (2-3 atmósferas)	Volumen = 750 c/c Longitud = 20 cm	Volumen = 10 ml
Impactación orofaríngea	<< 80 %	80 %	<<< 80 %	80 %
Excipientes	Metabisulfito Benzalconio	Clorofluorocarbonos Hidroclorofluoroalcanos		
Características diferenciales	Partículas < 4 µm Más dosis fármaco (X10)	Partículas < 5 µm Velocidad Partículas = 30 m/seg.	Reducción efectos secundarios locales.	Necesidad flujo inspiratorio alto ≈ 1 litro/seg.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Facilidad de inhalación. - Útiles para grandes dosis. - Útil para pacientes limitados. - Pueden conectarse a ventilación asistida. - Disponibles para todos los fármacos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequeño, portátil, ligero, barato. - No necesita energía. - Dosis exacta (multidosis). - Buena conservación y limpieza. - Fácil de percibir que se ha tomado la dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuyen problemas de coordinación. - Reducen efecto freon-frío. - Menos efectos secundarios locales. - Menor tamaño partículas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil inhalación. - No utiliza gases propulsores. - Pequeño, portátil, ligero. - Control dosis.
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> - No control dosis inhalada. - Necesitan energía. - Necesitan mantenimiento. - Alto coste. - Necesitan preparación. - Aditivos provocan broncoconstricción. 	<ul style="list-style-type: none"> - Correcta técnica de uso. - Peligro inhalación objetos. - Fácil abuso. - Efecto irritante gases propulsores. - No contador de dosis. - Efecto freon-frío. 	<ul style="list-style-type: none"> - Transporte difícil. - Necesitan adiestramiento. - Necesitan suficiente flujo inspiratorio para abrir la válvula. 	<ul style="list-style-type: none"> - Precisa flujo inspiratorio alto. - No se pueden usar en pacientes inconscientes. - Difícil saber si se ha inhalado la dosis. - No se puede aplicar a respiración asistida.

El tamaño de partículas generados por este aerosol es inferior a 5 micras, tamaño adecuado para conseguir un depósito pulmonar de un 20 % de la dosis administrada (el otro 80 % se deposita en faringe y laringe), aunque hay que resaltar que su expulsión se realiza a una velocidad alta (30 metros/seg) y con un gas muy frío. Estos dispositivos son transportables, contienen múltiples dosis (200), dosis constante, protegen al fármaco de degradación oxidativa y contaminación microbiana, y de bajo coste y desechables. Es necesario adiestrar al paciente para el uso correcto de este dispositivo, por ello debe explicársele las maniobras a realizar.

1. Retirar la tapa y sostener el inhalador en posición vertical.
2. Agitar.
3. Expulsar el aire normalmente. Ajustar los labios a la boquilla, apretando firmemente.
4. Inspirar lentamente por la boca (flujo < 1 litro/segundo), apretando inmediatamente el cartucho de metal con el índice, al tiempo que se sigue inspirando de forma constante y profunda (5 segundos).
5. Retirar el cartucho y contener la respiración durante 10 segundos, espirar lentamente
6. En caso de tener que realizar otra inhalación esperar 30 segundos (el enfriamiento de la válvula perturba la dosificación en la siguiente dosis).

Dispositivos espaciadores

Las cámaras de inhalación son dispositivos creados para favorecer la administración de los fármacos contenidos en los cartuchos presurizados. Tienen un volumen de 750 cm³ y una longitud de 20 cm, se interponen entre la boquilla del cartucho y la boca del paciente, obviando así el problema de la sincronización entre el disparo y la inspiración. Las partículas de menor masa quedan en suspensión en el interior de la cámara, siendo posteriormente inspiradas con mayor eficacia y con un menor impacto orofaríngeo. La cámara cuenta con una válvula unidireccional que evita que el paciente pueda introducir aire en la misma.

Su empleo debe aconsejarse siempre que se utilice corticosteroides de acción tópica mediante cartuchos presurizados, para evitar su depósito en la orofaringe y por consiguiente los posteriores problemas locales secundarios a esta terapia. También se justifica su uso si el paciente no coordina bien la descarga del cartucho y la inspiración o bien la inhalación provoca tos que lleva al paciente a no poder mantener la boca cerrada durante unos segundos y en pacientes con una función pulmonar limitada. Existen cámaras especialmente diseñadas para la administración

de aerosoles en niños pequeños, con válvulas tan sensibles que solo precisan un pequeño flujo inspiratorio (75 ml/seg) y que permiten tratamientos incluso en lactantes.

En la actualidad hay un amplio abanico de dispositivos espaciadores: *Aerochamber*[®], *Konicad*[®], *Pharmoneb*[®], *Dynhaler*[®], *Nebuhaler*[®], *Nebuchamber*[®], *Inhalventus*[®], *Fissonair*[®], *Volumatic*[®], *Babyhaler*[®], *Camara Bisa*[®], *Frenal*[®], *Inhalador Corysan silent vidrio*[®], *Aeroscopic*[®], sin embargo es necesario resaltar que no están normalizados, es decir no hay compatibilidad entre todos ellos y entre las distintas especialidades farmacéuticas de administración por vía inhalatoria. Por ello, es necesaria dispensar la cámara adecuada para el medicamento prescrito.

Se ha postulado que la cámara de inhalación consigue un menor depósito de partículas del fármaco en orofaringe, lo que la hace indispensable para el tratamiento con corticoides, sin embargo hay reservas respecto a que su uso mejore el depósito pulmonar frente a una correcta inhalación directa del cartucho presurizado. Pero precisamente debido a que la técnica no suele ser la correcta hay que destacar el papel de las cámaras de inhalación en la administración de fármacos por vía inhalatoria.

Inhaladores de polvo seco

Estos dispositivos se activan con la inspiración del paciente al hacer pasar el aire a través del fármaco disponible en polvo seco, con ello evitan la necesidad de coordinación del cartucho presurizado y la depleción de la capa de ozono por los clorofluorocarbonos usados. En ellos la válvula dosificadora se activa cuando el paciente comienza la inspiración, con ello se evita el tener que apretar el cartucho con el índice. Previamente es preciso cargar el sistema, activado por una palanca o bien abriendo la tapa de la boquilla. Son muy útiles para pacientes que tienen dificultad para coordinar la activación del sistema y la inspiración.

Hay distintos sistemas: *Turbuhaler*[®], *Accuhaler*[®], *Inhalator*[®], *Spinhaler*[®], *Rotahaler*[®]. En ellos el tamaño de partícula suele ser de 1 a 2 micras y la inspiración puede repetirse las veces que se quiera, pues solo se dispone de una dosis, asegurándose con ello la completa inhalación del fármaco. El principal inconveniente de estos equipos es que para inhalar estas partículas se necesitan flujos inspiratorios altos, lo cual es difícil en situaciones como son ataques agudos de asma y EPOC, donde el paciente es incapaz de obtener suficiente fármaco de estos inhaladores. Adicionalmente hay que resaltar que en algunos pacientes la inhalación de polvo seco provoca tos.^{17, 18, 19, 20}

Es necesario adiestrar al paciente para el uso correcto de los dispositivos de administración de fármacos por vía inhalatoria, por ello debe explicársele las maniobras a realizar.

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas caracterizada por un declive progresivo y fundamentalmente **no reversible** de la función pulmonar acompañado de una repercusión sistémica.

La supresión del hábito tabáquico es la mayor prioridad en el cuidado del paciente EPOC y supone la terapéutica más importante en todos los estadios y grados evolutivos de la enfermedad, siendo la única medida que se ha demostrado útil para frenar la enfermedad y, junto con la oxigenoterapia crónica domiciliaria en los casos de estar indicada, capaz de mejorar la supervivencia. **Los broncodilatadores** son los principales fármacos utilizados en el manejo sintomá-

tico de la EPOC (nivel de evidencia A). Los fármacos broncodilatadores pueden administrarse a demanda para el alivio sintomático de síntomas persistentes o en caso de agudización, o de modo pautado para prevenir o reducir los síntomas de la EPOC. La utilización de **antiinflamatorios** en la EPOC ha sido y es fuente de controversia, y aunque se emplean desde el punto de vista clínico de forma casi habitual en una gran mayoría de enfermos, su indicación concreta esta pendiente de confirmar.

La preferencia de la terapia inhalada frente a otras vías de administración, es fácil de comprender cuando recordamos que la administración sistémica requiere altas dosis que afectan a todo el sistema, para conseguir una concentración moderada de fármaco en los órganos diana.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes, P.J. COPD: is there light at the end of the tunnel. *Current Opinion Pharmacology* 2004; 4: 263-272.
- Barnes, P.J. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annual Review Medicine* 2003; 54: 113-129.
- Morcillo, E.J., Cortijo, J. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En: *Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Farmacología del aparato respiratorio, oftalmología y dermatología. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2005; pp 56-80.*
- Farmacología. Eds. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. Moore, PK. Elsevier. Madrid. 2004.
- Velazquez. *Farmacología Básica y Clínica. 17ª edición.* Eds: Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J.C., Lizaolaín, I., Moro, M.A. Editorial Médica Panamericana Madrid. 2005.
- Farmacología fundamental. Eds: A. Velasco, L. San Román, J. Serrano, R. Martínez-Sierra, I. Cadavid. MacGraw Hill Interamericana. Madrid. 2002
- Farmacología Humana. 4ª edición. Eds: J. Flórez, J.A. Armijo, A. Mediavilla. Masson, S.A. Barcelona. 2003.
- Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P.M.A., Jenkins, C.R., Hurd, S.S. On behalf of the GOLD scientific committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO J Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
- Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10a edición. Eds: Goodman & Gilman. MacGraw-Hill. México. 2002.
- Calverley, P.M., Boonsawat, W., Cseke, Z., Zhong, N., Peterson, S., Olsson, H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2003; 22: 912-919.
- Sutherland, E.R., Chemiack, R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal Medicine* 2004; 350: 2689-2697.
- Donnelly, L.E., Rogers, D.F. Therapy for chronic obstructive pulmonary disease in the 21st century. *Drugs* 2003; 63: 1973-1998.
- Dekhuijzen, P.N.R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2004; 23: 629-636.
- Barnes, P.J., Hansel, T.T. (2004). Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 985-996.
- Lipworth, B.J. (2005). Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 365, 167-175.
- Sanz, Ma.J., Cortijo, J., Morcillo, E.J. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: Effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacology & Therapeutic* 106(3):269-297.
- Martin Escribano, P., López-Encuentra, A. (1996). *Inhaloterapia*. En: *Pautas de Práctica clínica en Neumología*. Ed. IDEPSA. Madrid.
- Sanchis, J. (1994) *Terapéutica inhalatoria*. En: *Asma bronquial*. Ed: J.L. Viejo Bañuelos. Burgos, pp 87-100.
- Seijo, B. "Aerosoles farmacéuticos" en *Tecnología Farmacéutica II*. Vila Jato ed. Editorial Síntesis, 1997.
- Taylor, K. "Administración de fármacos por vía pulmonar": En *Farmacia: la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. (dirección Aulton, M.E.) Editorial Elsevier España 2004.



"La pregunta es el despertar del hombre"

(MARÍA ZAMBRANO)

La adormidera. Una fuente de alcaloides de extraordinario interés

Lucinda Villaescusa Castillo

La lucha contra el dolor y la enfermedad ha sido una constante en la vida del hombre desde tiempo inmemorial. La Naturaleza, y fundamentalmente el Reino Vegetal le proporcionaba un valioso recurso que ha contribuido a sobrellevar las enfermedades durante siglos.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, el hombre ha profundizado en el conocimiento de aquellas especies vegetales con propiedades medicinales, las cuales han constituido la principal materia prima para la preparación de medicamentos, de tal manera que en el momento actual resulta imposible comprender la moderna terapéutica farmacológica sin referirse a las plantas.

Los productos naturales, y en particular las plantas medicinales siguen constituyendo una fuente importante de nuevas moléculas de gran complejidad y especificidad, como lo demuestra el hecho de que en la actualidad, una gran parte de nuestro arsenal terapéutico tiene su origen en las plantas medicinales.

Existen muchos ejemplos que podrían ilustrar estas afirmaciones. Particularmente en la lucha contra el dolor, los opiáceos han desempeñado un importante papel, no sólo desde el punto de vista farmacológico, sino también desde el punto de vista sociológico.

El opio forma parte de las farmacopeas más antiguas del mundo. Ya en el siglo III a. de C., Teofrasto se refería al jugo de la adormidera y en la época medieval se preparaba un extracto líquido denominado láudano. Tras el aislamiento en 1803 del primer alcaloide del opio, la morfina, se han ido identificando otros alcaloides, de tal forma que en la actualidad se conocen una veintena de productos diferentes extraídos del opio, entre los que se encuentran codeína, narcotina, tebaína, papaverina, etc. Pero además de los alcaloides aislados a partir de la adormidera, el desarrollo farmacológico e industrial ha permitido la obtención de nuevos derivados sintéticos y semisintéticos con perfiles farmacológicos diversos.

LA ADORMIDERA

El nombre de adormidera engloba a diversas variedades de *Papaver somniferum* L. (Papaveraceae) (Figura 1), una planta herbácea, anual, con tallo erguido y poco ramificado. Las hojas son alternas, normalmente dentadas y las flores terminales y solitarias de color blanco, rojo o violáceo, según la variedad.



Figura 1 | *Papaver somniferum* L. Papaveraceae)

El fruto es una cápsula más o menos esférica, de la que emana un látex de color blanco cuando se practican una serie de incisiones (Figura 2). El látex que fluye de las cápsulas inmaduras, una vez seco, constituye el opio, un concentrado de alcaloides con importantes propiedades farmacológicas.



Figura 2 | Cápsulas de adormidera.

Lucinda Villaescusa Castillo

Profesora Titular de Farmacología.
Dpto. Farmacología.
Universidad de Alcalá de Henares. Edificio de Medicina.
Campus Universitario.
Carretera Madrid-Barcelona,
Km. 33,600. C.P. 28871.
Alcalá de Henares (Madrid)
e.e.: lucinda.villaescusa@uah.es

Los efectos de este jugo sobre la mente eran ya conocidos por los antiguos sumerios, quienes lo empleaban con fines curativos desde el año 3500 a. de C., extendiéndose su empleo desde allí entre los egipcios y los persas.

Existen dos subespecies de *Papaver somniferum*. La primera de ellas, subsp. *setigerum*, es la planta silvestre a partir de la cual se domesticó la adormidera cultivada, subsp. *somniferum*. *Papaver somniferum* subsp. *setigerum* es propia de la región Mediterránea occidental, donde es probable que comenzase la domesticación de la adormidera. La adormidera de cultivo es la subsp. *somniferum*, extendida hoy en día prácticamente por todo el mundo. Las variedades más importantes son *album*, *glabrum* y *nigrum*. La variedad *album* posee flores blancas, cápsulas ovoides y semillas de color blanco-amarillento. Tradicionalmente se ha destinado a la obtención del opio en India, Irán y Turquía. La variedad *glabrum* posee flores rojas, cápsulas globulosas y dehiscentes, semillas de color negro-violáceo y está destinada a la producción de opio en Turquía, fundamentalmente. La variedad *nigrum* posee cápsulas semiglobulosas y dehiscentes, semillas de color gris y está destinada a la extracción de alcaloides sin pasar por el opio.

La paja de adormidera es el nombre que se da a todas las partes de la planta, excepto las semillas, una vez cortada, desecada y preparada para la extracción de los alcaloides. En España se cultiva la variedad *nigrum*, que se emplea habitualmente para la preparación de lo que se conoce como concentrado de paja de adormidera.

LA ADORMIDERA Y EL OPIO EN LA ANTIGÜEDAD

El término opio deriva de la palabra griega *opion*, que significa "jugo". Los efectos de este jugo sobre la mente eran ya conocidos por los antiguos sumerios, quienes lo empleaban con fines curativos desde el año 3500 a. de C., extendiéndose su empleo desde allí entre los egipcios y los persas. En el *papiro de Ebers*, escrito en el antiguo Egipto, se describe la utilización de esta sustancia para el tratamiento de las cefaleas del dios Ra.

En efecto, la historia de la adormidera y del opio se pierde en la Antigüedad, según se desprende de representaciones artísticas y decorativas descubiertas en Mesopotamia y en el antiguo Egipto, donde la adormidera fue una figura prominente de la pintura ritual y funeraria, así como de los primeros papiros médicos. Homero, en la rapsodia IV de *La Odisea* (1000 a.C.), menciona el uso de una poción que recuerda al opio, que mezclada con el vino, disipaba el dolor y hacía olvidar las penas y las tristezas. En la literatura árabe también se encuentran referencias en torno al empleo, con fines médicos, del opio y sus derivados. El gran médico árabe, Avicena (980-1037 d.C.) en su *Canon*, una de las más grandes obras médicas que existen, describía la preparación del opio y sus usos. Los árabes, a los que el Corán prohíbe el uso del alcohol, y que habían incorporado el uso del hachís y el opio a sus

actividades sociales, lo llevaron a China y a la India, donde se empezó a cultivar ampliamente.

Sin embargo, los datos que han dado a conocer de forma más detallada las preparaciones y los usos del opio en la antigüedad han sido los hallados en la literatura griega y romana. La primera referencia clara sobre el jugo de la amapola data de la época griega y se encuentra en los escritos de Teofrasto (371-287 a.C.), en el siglo III a.C., que denominó "meconium" a esta preparación. El autor romano, Scribonius Largus (año 40 de nuestra era), diferencia el opio del meconio, que según él, era una emanación de las hojas y describe el método para obtener el opio a partir de la cápsula de la adormidera. Posteriormente, Dioscórides describe la forma de realizar la incisión en la cápsula, así como el método para adulterar la droga con jugos lechosos obtenidos de otras plantas.

A partir de la Edad Media, los boticarios preparaban alcoholaturas, tinturas e hidrolaturas, productos que se obtenían al destilar las plantas con vapor de alcohol -elixir paregórico-, o con vapor de agua. Cada onza de elixir paregórico contenía 117 mg de opio y las dosis para bebés, niños y adultos venían especificadas en la etiqueta del reverso de la botella (Figura 3).

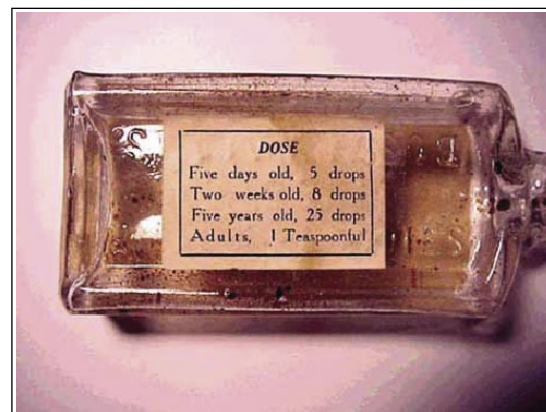


Figura 3 | Elixir paregórico.

En esta época se utilizaron múltiples preparaciones de opio, aunque en ocasiones se mezclaba con otros ingredientes. Las preparaciones más comunes del opio en Europa han sido de uso frecuente aún en el primer tercio del siglo XX. Entre ellas se puede citar la tintura de opio o láudano. Estos preparados fueron muy populares hasta que en 1660, Thomas Sydenham (1624-1689), un médico inglés, describió en su trabajo sobre la disentería, el láudano que lleva su nombre, "láudano de Sydenham" (Figura 4), una variante que contenía, además de opio, azafrán, canela y clavo disueltos en vino, popularizándose la siguiente receta: "Tómese vino de España, una libra; opio, dos onzas; azafrán, una onza; canela y clavo en polvo, de cada uno

un poco; hágase cocer todo esto a fuego lento, al baño maría, durante dos o tres días, hasta que el líquido tenga la consistencia necesaria; fíltrese luego y guárdese para hacer uso”.



Figura 4 | Láudano de Sydenham.

El problema originado por el abuso de los opiáceos estimuló la investigación hacia la búsqueda de analgésicos potentes, desprovistos del potencial adictivo que poseen el opio y sus derivados.

En 1680, Sydenham escribió: *“Entre los remedios que el Dios Todopoderoso se complació en otorgar al ser humano para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal ni tan eficaz como el opio”.*

Después del siglo XVI, el opio era ampliamente consumido en Europa. La costumbre del opio fumado y el láudano se difunde entre escritores e intelectuales ingleses, como George Byron, Percy Shelley o Charles Dickens, quienes usaban el láudano para tratar el insomnio y la ansiedad.

En el siglo XVIII ya se empiezan a observar las consecuencias nocivas de la administración crónica de opio, aunque también se produce un notable incremento de sus usos terapéuticos. En la obra *The Mysteries of Opium Reveald*, John Jones describe las propiedades del opio para curar los síntomas de muchas enfermedades (*Figura 5*).

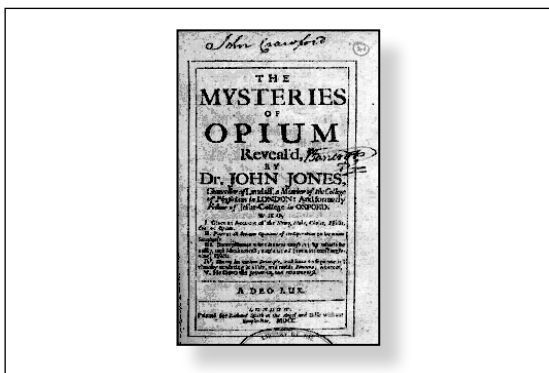


Figura 5 | Portada de la obra de John Jones, *The Mysteries of Opium Reveald*, publicado en Londres en 1700 (Crawford Historical Collection)

Durante el siglo XVIII el consumo de opio se había extendido tanto en China que el gobierno tuvo que recurrir a la importación de opio para poder

satisfacer la demanda. A mitad del siglo XIX, como consecuencia de los intereses comerciales de Inglaterra, se produce una entrada masiva de opio en China, lo que trajo como consecuencia un aumento considerable de adictos. El intento del gobierno chino de limitar el consumo finalizó con las dos Guerras del Opio. La primera de ellas (1839-1842) tuvo lugar entre Inglaterra y China. En la segunda (1856-1860), Inglaterra y Francia se enfrentaron a China. Detrás de estas guerras se encontraba el auge del contrabando de opio organizado por los británicos, que llevó a desestabilizar dramáticamente la economía china.

En 1805, Friedrich Sertürner (1783-1841) aisló la morfina, un alcaloide 10 veces más potente que el opio; en 1832, el químico francés Pierre Robiquet obtuvo la codeína como impureza de un lote de morfina; Merck, en 1848 aisló la papaverina y en 1874, en los laboratorios Bayer se sintetizó la heroína mediante acetilación de la morfina.

El aislamiento de los alcaloides puros a partir del opio permitió incrementar los efectos terapéuticos de los opiáceos, pero también sus efectos indeseables, con lo que aumentaba la capacidad potencial de abuso de estas sustancias. La incorporación de la aguja hipodérmica abrió la posibilidad de administrar estas drogas por vía parenteral, lo que supuso el establecimiento de formas de dependencia mucho más dramáticas, que comenzaron a representar un grave problema de salud pública, al que se han añadido además los problemas planteados por la transmisión directa o indirecta de muchas enfermedades infecciosas, como el SIDA, la hepatitis o la tuberculosis.

El problema originado por el abuso de los opiáceos estimuló la investigación hacia la búsqueda de analgésicos potentes, desprovistos del potencial adictivo que poseen el opio y sus derivados. Estas investigaciones, que continúan todavía en nuestros días han dado lugar a la obtención de un gran número de derivados sintéticos y semisintéticos.

OPIÁCEOS Y OPIOIDES

Opiáceos es el término habitual con que se designan todos los fármacos obtenidos a partir de la adormidera y el opio, así como sus derivados, los alcaloides semisintéticos, aunque no posean efectos comparables a los de la morfina.

El término *opioides* se aplica de forma más genérica. Incluye cualquier sustancia endógena (péptidos opioides) o exógena (derivados naturales, sintéticos y semisintéticos del opio) con capacidad de interactuar con los receptores opioides. Desde el punto de vista farmacológico, los opioides pueden clasificarse en función de sus efectos, comparados con los de la morfina: actividad similar (agonistas), competi-

tiva (antagonistas) o mixta (agonista/antagonista) para los mismos lugares en los receptores opioides en el sistema nervioso central y periférico.

Materias primas para la obtención de opiáceos

El opio y la paja de adormidera son las materias primas de las que se extraen alcaloides como la morfina, la codeína y la tebaína. El opio ha sido la principal fuente para la extracción de morfina hasta 1977; a partir de esa fecha, la morfina se ha obtenido principalmente de la paja de adormidera. Desde 1997, la paja de adormidera con alto contenido en tebaína (obtenida a partir de *Papaver bracteatum*), que se produce en Australia y en Francia, también sustituyó al opio como fuente principal para la extracción de tebaína.

Opio. El opio bruto obtenido de las variedades tradicionales de *Papaver somniferum* tiene una concentración de morfina que oscila entre un 4% y un 21%, según su calidad y contenido en humedad. En el opio también se encuentra codeína en concentraciones que van del 0.7% al 2.5% y, en menor medida, la tebaína.

La mayor parte del opio bruto producido se utiliza para la extracción de alcaloides, y alrededor de un 5% se transforma, en algunos países, en preparados medicinales de opio. China, India, Japón y Corea son los únicos países en los que la adormidera se cultiva lícitamente para la producción de opio.

Paja de adormidera. La paja de adormidera está constituida por todas las partes de la planta de la adormidera, excepto las semillas, después de cortada y desecada. Junto con el opio, la paja de adormidera es la materia prima que se utiliza para la extracción de alcaloides, principalmente morfina y tebaína. La morfina es el principal alcaloide que se encuentra en las variedades tradicionalmente cultivadas en los países productores más importantes, con concentraciones que oscilan entre un 0.3% y un 1.3%.

Concentrado de paja de adormidera. Es la sustancia residual seca de alcaloides que se obtiene tras un proceso de extracción y concentración de la paja de adormidera. El contenido real de alcaloides puede variar considerablemente. Hasta 1997 sólo se fabricaba un concentrado que contenía morfina como principal alcaloide. Desde entonces, Australia y Francia han comenzado a fabricar un producto que contiene principalmente tebaína, de tal manera que en la actualidad se prefiere cultivar *Papaver bracteatum* en lugar de *Papaver somniferum*, ya que las cápsulas de aquella especie generan principalmente tebaína (3%) y trazas de codeína, pero no producen morfina.

Los alcaloides de la adormidera y del opio

Los alcaloides presentes en la adormidera se clasifican tradicionalmente en dos clases químicas bien definidas: alcaloides fenantrénicos, los llamados morfínicos: morfina (5-20%), codeína (0.5-3%) y tebaína (0.2-1%) y los alcaloides benzilisoquinoleínicos: papaverina (0.5-2%) y noscapina (3-8%); si bien entre ambos tipos existen más relaciones estructurales de las que aparecen a primera vista.

Como comentamos anteriormente, en 1805, el farmacéutico alemán Friedrich Sertürner (1783-1841) aisló la **morfina** (Figura 6), principal alcaloide del opio, a la que denominó *morphium* en honor a Morfeo, dios griego de los sueños.

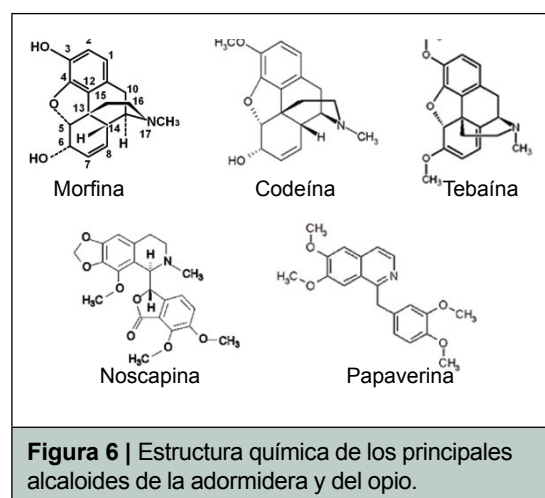


Figura 6 | Estructura química de los principales alcaloides de la adormidera y del opio.

La morfina es el alcaloide prototipo del resto de los fármacos opiáceos. Posee una estructura pentacíclica con un grupo amino, un puente epóxido entre los carbonos 4 y 5 y dos grupos hidroxilo, uno alcohólico en posición 6 y otro fenólico en posición 3. La presencia de este último hidroxilo le confiere unas propiedades físico-químicas singulares que le diferencian del resto y determinan una notable afinidad por los receptores opiáceos.

La morfina fue comercializada por la compañía alemana Merck en 1827; sin embargo, la utilización de los alcaloides puros no comienza a difundirse hasta la introducción de la jeringa y la aguja hipodérmica, en 1850. En los años sucesivos se aislaron y describieron otros alcaloides obtenidos a partir del opio en diferentes proporciones.

La **codeína** es el 3-metiléter de morfina y es el alcaloide del opio más ampliamente utilizado. Su poder analgésico es menor que el de la morfina; sin embargo es un excelente antitusivo. Si bien la codeína es un alcaloide natural que se obtiene del opio y de la paja de adormidera, debido a que se encuentra en la planta en proporciones relativamente bajas, se obtiene fundamentalmente por semisíntesis a partir de morfina, o a partir de tebaína.

El opio y la paja de adormidera son las materias primas de las que se extraen alcaloides como la morfina, la codeína y la tebaína.

La **tebaína** difiere de morfina y codeína principalmente porque posee un sistema *dieno* conjugado entre las posiciones 6-7 y 8-14 ($\Lambda^{6,7}$ y $\Lambda^{8,14}$). Hasta hace poco tiempo se obtenía partir del opio; sin embargo en la actualidad, como ya se ha comentado anteriormente, la paja de adormidera producida a partir de *Papaver bracteatum* se ha convertido en la materia prima principal para la extracción de este alcaloide. La tebaína no se utiliza como tal en terapéutica por carecer prácticamente de actividad, sin embargo es una importante materia prima para la fabricación de diversos derivados como la oxycodona, la oximorfona, la etorfina y la buprenorfina, así como para la síntesis de otras sustancias como naloxona, naltrexona, nalorfina y nalbufina, algunas de ellas utilizadas en el tratamiento de intoxicación y adicción a opiáceos.

La **papaverina** es un alcaloide derivado de la bencilisoquinoleína, con actividad vasodilatadora y antiespasmódica. Y por último, la **noscipina** (o narcotina), un alcaloide del grupo de las ftalilitetrahidroisoquinoleínas, utilizado como antitusígeno.

DERIVADOS SEMISINTÉTICOS DE MORFINA

Tras el descubrimiento de la estructura química de la morfina se han realizado numerosas modificaciones estructurales que han conducido a la obtención de una amplia gama de fármacos opiáceos con perfiles farmacológicos diversos. Así, sólo un pequeño porcentaje de la morfina que se extrae se utiliza con fines terapéuticos; la mayor parte se utiliza como sustrato para la obtención de otros derivados, principalmente codeína (alrededor del 80%).

En 1874, C.R. Alder Wright (1844-1894), siguiendo una línea de acetilación de principios activos naturales, sintetizó la **heroína o diacetil morfina** (Figura 8), primer derivado semisintético de la morfina. En su estructura, los grupos hidroxilos de las posiciones 3 y 6 se encuentran esterificados por ácido acético, y su potencia y rapidez de efectos se deben a su mayor liposolubilidad con relación a la morfina.

Posteriormente, Heinrich Dresser (1860-1924) de la compañía Bayer, fue capaz de producir heroína industrialmente. El objetivo de su obtención era mejorar la acción analgésica de la morfina y reducir el consumo abusivo. En un principio se empleó en el tratamiento de la tos (Figura 8), la disnea y la tuberculosis; sin embargo, poco después de su descubrimiento, la heroína se retiró de la farmacopea debido a su fuerte capacidad para crear dependencia.

El hidroxilo fenólico en el C-3 y el hidroxilo alcohólico del C-6 de la morfina, pueden ser eterificados o esterificados dando lugar a la obtención de otros derivados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la eterificación o esterificación del hidroxilo fenólico del C-3 determina la práctica desaparición del efecto analgésico directo, si bien se potencia el efecto anti-

tusígeno, como ocurre en el caso de **codeína, codeína y folcodina**, que se obtuvieron siguiendo las estrategias de síntesis de la época (incorporación de grupos etilo, morfolino, etc.) (Figura 9).

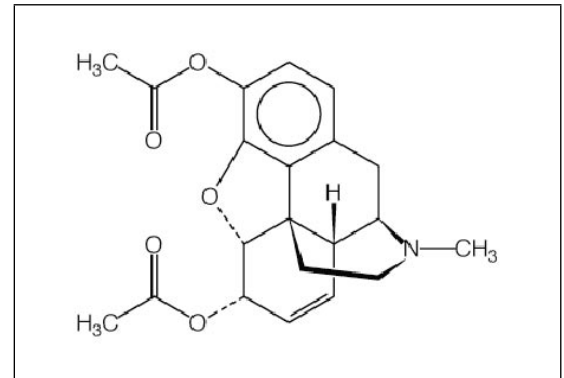


Figura 7 | Estructura química de heroína.



Figura 8 | Cartel publicitario de un jarabe para la tos a base de heroína introducido por la compañía Bayer en 1898.

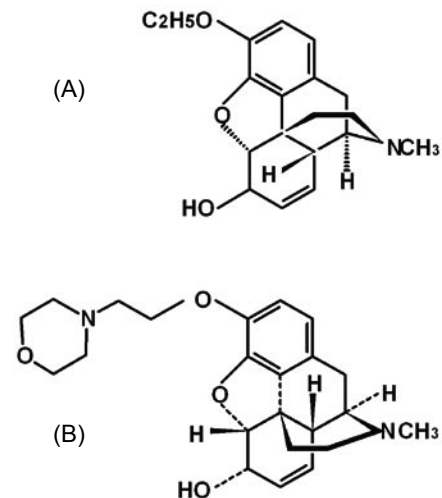


Figura 9 | Estructuras químicas de codeína (A) y folcodina (B)

Sólo un pequeño porcentaje de la morfina que se extrae se utiliza con fines terapéuticos

El grupo hidroxilo de la posición 6 de la morfina no es imprescindible para el efecto analgésico y tampoco es esencial la insaturación $\Delta^{7,8}$; incluso la pérdida de esta insaturación, por reducción, como ocurre en el caso de la **dihidrocodeína** (Figura 10), determina un incremento de la potencia analgésica, aunque con la contrapartida de que se reduce la duración del efecto.

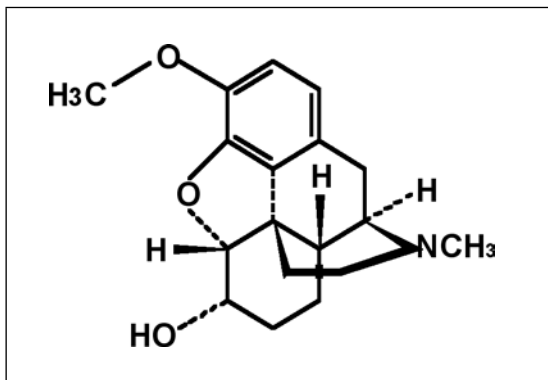


Figura 10 | Estructura química de dihidrocodeína.

El **dextrometorfano** (Figura 12) es un antitusivo tan eficaz como la codeína, que carece de efectos sedantes, analgésicos o adictivos. El **dimemorfano** es un antitusivo relacionado estructuralmente con el dextrometorfano que presenta también un efecto similar al de la codeína, pero sin efectos adictivos.

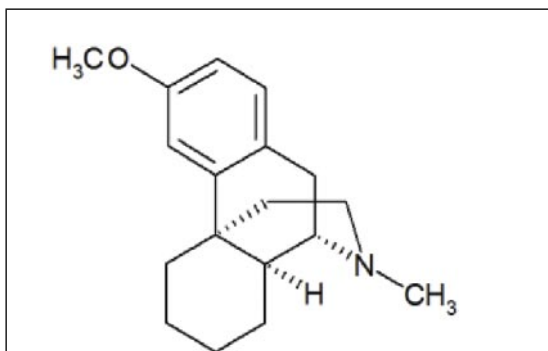


Figura 11 | Estructura química de dextrometorfano.

La sustitución del N_{17} de la morfina es la más determinante con relación al efecto sobre los receptores opiáceos. Así, un metilo determina la acción agonista; sin embargo, si tras ese grupo metilo se añaden grupos más voluminosos como alilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo, se produce antagonismo. La **nalorfina** (Figura 13) es un N-alkil derivado de morfina, concretamente, la N-alil-normorfina, que desarrolla una acción analgésica que no es aprovechable debido a los marcados efectos psicotomiméticos que produce, por lo que no se emplea actualmente en clínica.

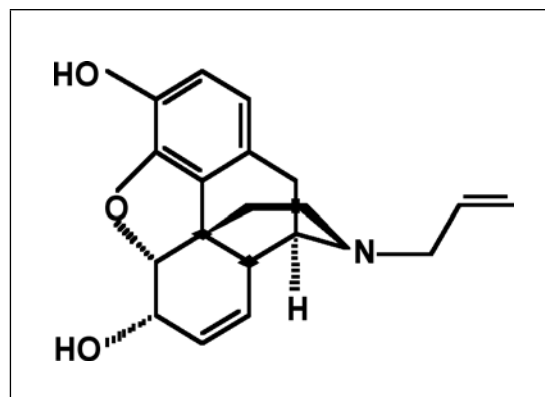


Figura 12 | Estructura química de nalorfina.

Por otra parte, el tratamiento de la morfina con ácido en caliente induce la formación de un esqueleto estructural altamente modificado, la aporfina, cuyo representante más importante es la **apomorfina** (Figura 14), que no tiene propiedades analgésicas; sin embargo los efectos secundarios gastrointestinales de la morfina son más potentes en el caso de la apomorfina, dado que se trata de un potente emético, que además ha sido utilizado en el síndrome de disfunción eréctil.

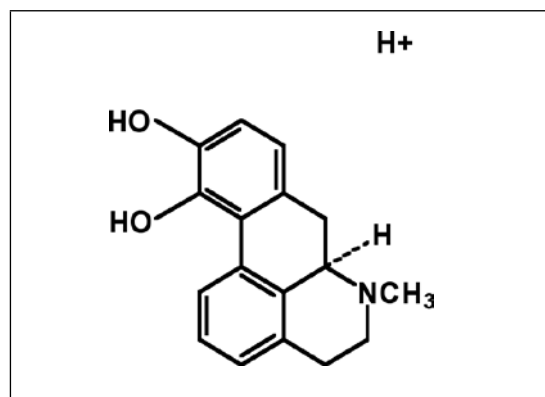


Figura 13 | Estructura química de apomorfina.

DERIVADOS SEMISINTÉTICOS DE TEBAÍNA

En la actualidad, la mayor parte de los alcaloides opiáceos utilizados en terapéutica se obtienen a partir de tebaína, la cual puede ser transformada de manera eficaz en la mayoría de los alcaloides opiáceos. Así, se transforma en codeína mediante una hidrólisis ácida catalizada para dar lugar a la formación de **codeinona**, seguida de la reducción selectiva del grupo carbonilo (Figura 15).

También a partir de tebaína, por reducción del sistema dieno conjugado y posterior desmetilación a nivel del C-3, se obtienen **oxicodona**, que se ha vuelto a introducir con fuerza en terapéutica por su eficacia en el tratamiento del dolor agudo y **oximorfona**. Ambos analgésicos se carac-

Se han sintetizado una gran cantidad de derivados opiáceos; sin embargo todos ellos comparten las desventajas de los opiáceos clásicos.

terizan por poseer un resto hidroxilo en posición 14, lo que incrementa la afinidad por el receptor, aunque no determina ningún efecto agonista sobre el mismo. Tanto es así, que esta sustitución se encuentra en **naloxona** y **naltrexona**, dos antagonistas opiáceos puros. Por otra parte, el grupo N-ciclopropilmetilo determina un efecto más duradero.

Las oripavinas, potentes agonistas opiáceos, se obtienen igualmente a partir de tebaína, tras un proceso de desmetilación. Por otra parte, las insaturaciones 6(7) y 8(14) de la tebaína permiten la formación de estructuras Diels-Alder, es decir, el sistema dieno conjugado puede transformarse en otro anillo dando lugar a complejas y rígidas moléculas con potentes actividades, como la buprenorfina.

OPIOIDES SINTÉTICOS

Sin ánimo de realizar una revisión exhaustiva, hablaremos de algunos opioides sintéticos que se han obtenido tomando como modelo los alcaloides naturales de la adormidera.

Se han sintetizado una gran cantidad de derivados opiáceos; sin embargo todos ellos comparten las desventajas de los opiáceos clásicos. Por el momento, no ha sido posible obtener un derivado con menos efectos indeseables que la morfina y que conserve sus propiedades terapéuticas, por lo que este alcaloide sigue siendo un producto de referencia en situaciones en las que es necesario obtener una respuesta analgésica intensa.

La **metadona** es un agonista de receptores opioides de acción prolongada con propiedades farmacológicas cualitativamente semejantes a las de la morfina. Las aplicaciones primarias de la metadona son alivio del dolor crónico, tratamiento de los síndromes de abstinencia de opioides y terapéutica de los consumidores de heroína. El **propoxifeno** muestra relación estructural con la metadona. Su efecto analgésico reside en el dextroisómero, mientras que la actividad antitusiva es propia del levopropoxifeno.

La **meperidina** (petidina) es una fenilpiperidina que, desde el punto de vista estructural tiene poco que ver con los opioides. Su uso en el tratamiento del dolor crónico ha disminuido en los últimos años.

El **fentanilo** es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas, cien veces más potente como analgésico que la morfina, pero con un efecto menos duradero. Puede administrarse por vía transdérmica mediante parches matriciales, que liberan de forma continuada una cantidad de fármaco proporcional al área de superficie del parche, con la ventaja adicional de producir menos estreñimiento que la morfina oral. Sus congéneres **alfentanilo** y **remifentanilo** se sintetizaron en un esfuerzo por obtener analgésicos con un inicio de acción más rápido y terminación predecible de los efectos opioides. Sus propiedades farmacológicas son similares a las de fentanilo.

El **tramadol** es un análogo sintético de codeína, un agonista débil de los receptores opiáceos que no

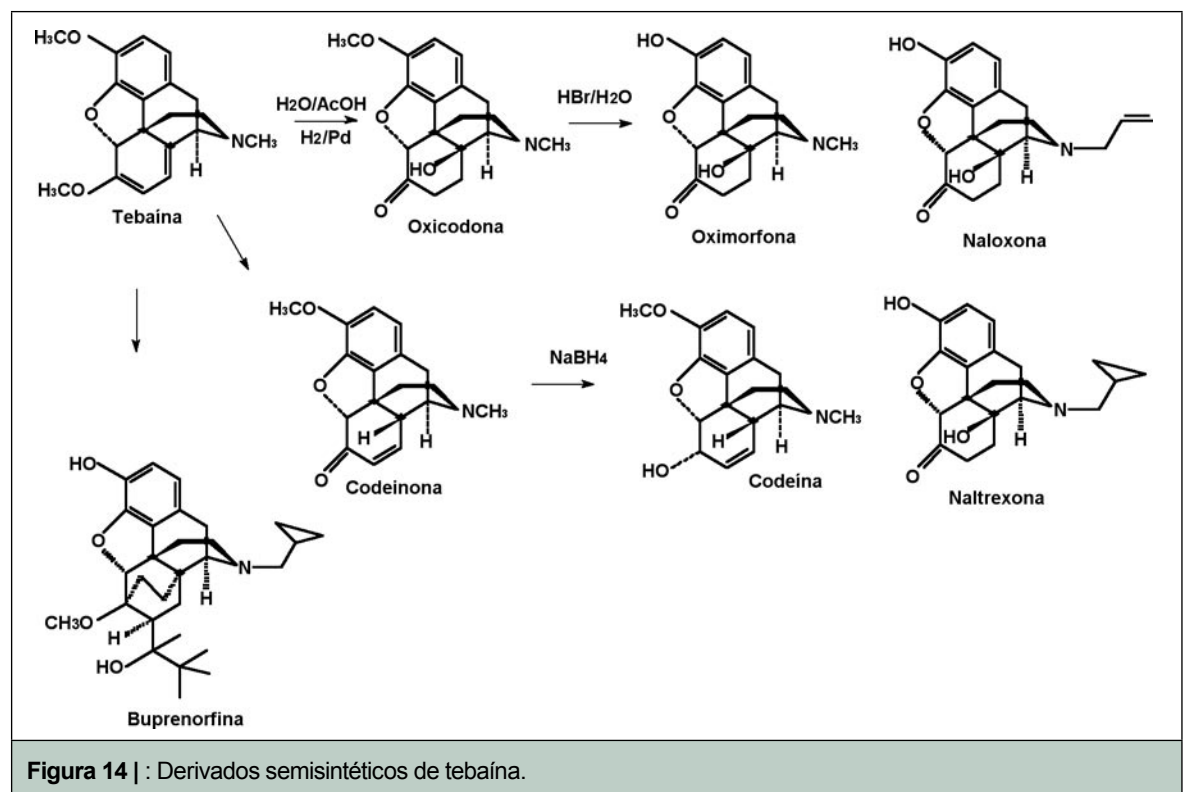


Figura 14 | : Derivados semisintéticos de tebaína.

produce tolerancia, por lo que es más utilizado en dolor moderado. Otro agonista de receptores opiáceos cuyos efectos farmacológicos son estrechamente paralelos a los de la morfina es el **levorfanol**, que además produce menos efectos secundarios gastrointestinales.

Existen además otros derivados sintéticos que gozan de menor importancia en la actualidad. Es el caso de la **pentazocina**, que se sintetizó como parte de un esfuerzo deliberado por preparar un analgésico eficaz con poco o ningún potencial de abuso. La **nalbufina**, desde el punto de vista estructural, se relaciona tanto con la naloxona como con la oximorfona. Es un opioide agonista y antagonista con un espectro de efectos cualitativamente similar al de la pentazocina; sin embargo la nalbufina es un antagonista más potente a nivel de los receptores

μ y conlleva menor riesgo de efectos adversos disforicos que la pentazocina. El **butorfanol** es otro opioide sintético, que posee un perfil de acciones semejante al de la pentazocina, pero que en la actualidad prácticamente no se utiliza.

En la actualidad, la búsqueda de nuevos fármacos opiáceos con menores efectos adversos que los opiáceos clásicos continúa siendo una de las principales líneas de investigación en el campo del dolor. Por otra parte, el desarrollo de agonistas selectivos de los diferentes tipos de receptores opioides presenta interesantes perspectivas. No obstante, hemos de considerar que la propia Naturaleza siempre ha marcado el inicio del camino y, a buen seguro, aún nos deparará más hallazgos sorprendentes en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª edición. Mc Graw Hill Interamericana (2001)
2. Brau JL. Historia de las drogas. Barcelona. Bru-guera; 1973
3. Cuéllar S. Analgésicos opioides. En Farmacología del dolor, inflamación y procesos neoplásicos. Plan Nacional de Formación Continuada. Farmacología y Farmacoterapia. Módulo II (1997)
4. Díaz AM, Zaragoza F, López-Muñoz F, Álamo C. Analgésicos opioides (I): Terminología y sinonimia. Sistema opioide endógeno. Situación actual de la obtención de opiáceos. Clasificación de los opioides. Aspectos farmacocinéticos. En Abordaje del dolor desde la oficina de farmacia. Módulo I. Universidad de Alcalá. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, pp.127-149 (2004)
5. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En Farmacología Humana 4ª edición. Jesús Flórez, Juan Antonio Armijo y África Mediavilla. Ed. Masson, pp 461-478 (2003)
6. Gutstein, HB y Akil H. Analgésicos opioides. En Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman. Undécima edición (2006)
7. Hoffmann JP. The historical shift in the perception of opiates: from medicine to social menace. J Psychoactive Drugs 1990; 22(1):53-62
8. Klockgether-Radke AP. F.W. Serturmer and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002; 37(5):244
9. Macht DI. The history of opium and some of its preparations and alkaloids. J Am Med Assoc. 1915; 64:477-481
10. Maldonado R y Valverde O. Analgésicos opiáceos, en Historia de la Psicofarmacología. La revolución de la psicofarmacología: Sobre el descubrimiento y desarrollo de los psicofármacos. Tomo II, F. López-Muñoz y C. Álamo. Editorial Médica Panamericana, pp. 995-1016 (2006)



“Mientras los hombres sean libres para preguntar lo que deben; libres para decir lo que piensan; libres para pensar lo que quieren; la libertad nunca se perderá y la ciencia nunca retrocederá.”

(ROBERT OPPENHEIMER)

Minociclina y neuroprotección: luces y sombras

Joaquín Jordán, Norberto Aguirre, Francisco José Fernández Gómez y M^a Francisca Galindo

La minociclina, es una tetraciclina de segunda generación que fue sintetizada en 1967 y más tarde comercializada en 1972 para el tratamiento del acné, infecciones urinarias, enfermedades de transmisión sexual y otras producidas por micoplasmas, clamídeas o treponemas.

Independientemente de sus aplicaciones terapéuticas como antibiótico, la minociclina posee propiedades antiinflamatorias y analgésicas que se aprovechan en casos de artritis reumatoide o dolor neuropático. Recientemente también se ha sugerido que la minociclina podría utilizarse como fármaco neuroprotector en el tratamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas lo que ha supuesto un motivo de controversia en la literatura científica¹⁻³.

La minociclina posee unas propiedades farmacocinéticas especiales respecto del resto de tetraciclinas. De particular interés resulta su alto coeficiente de distribución, alta biodisponibilidad y una mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) debido a su pequeño tamaño y liposolubilidad⁹. Además, la seguridad demostrada a lo largo de los años en la práctica clínica beneficia el potencial de este antibiótico para su desarrollo como fármaco citoprotector en el tratamiento de distintas alteraciones neurodegenerativas en humanos.

Como cualquier otro fármaco, es de esperar que la minociclina ejerza su acción tras su unión a una o varias dianas farmacológicas. Así, su unión a la subunidad ribosomal 30S, impide la interacción del ARN mensajero con el ARN de transferencia y por tanto la síntesis proteica, efecto responsable de su acción antibiótica. Sin embargo, los mecanismos responsables de los efectos neuroprotectores de la minociclina no están del todo claros. En este trabajo se recogen las distintas dianas moleculares y celulares que se han postulado como las responsables de sus efectos citoprotectores

1. MECANISMOS DE ACCIÓN

1.1. Acción anti-inflamatoria

Durante la respuesta inflamatoria se produce la activación de diversos tipos celulares y la consiguiente producción de varios mediadores que pueden ocasionar la muerte celular. Un ejem-

plo de células activadas durante un proceso inflamatorio en el SNC es la microglía. Ésta se encuentra normalmente inactiva, si bien, se activa en respuesta a distintos estímulos nocivos como la infección, trauma, una disminución en el flujo sanguíneo y enfermedades neurodegenerativas. Parece que las propiedades antiinflamatorias de la minociclina, especialmente su capacidad de bloquear la activación de la microglía es uno de los mecanismos responsables de sus propiedades citoprotectoras del SNC^{4,5}.

La integridad estructural y funcional de la vasculatura cerebral es crítica para mantener la homeostasis y por tanto la viabilidad neuronal. En este sentido, se ha sugerido que la pérdida de las propiedades de dicha vasculatura podría contribuir a la etiopatología de algunas enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA) en la que un flujo cerebral deficiente, la inflamación vascular, o la disfunción de la BHE han sido descritas. La minociclina ejerce ciertos efectos protectores sobre la vasculatura, al parecer por un efecto inhibitorio sobre la expresión y actividad de las metaloproteasas de matriz de membrana (MMP). Las MMP son enzimas responsables del recambio de la matriz extracelular y de la degradación de proteínas que pueden, en situaciones patológicas, alterar la permeabilidad de la BHE capacitando la migración de linfocitos T al SNC y posterior degradación de la mielina. Estas proteasas son dependientes de zinc ya que la ausencia de éste en el sitio activo del enzima conduce a un cambio conformacional de la proteína que tiene como resultado la inactivación de la misma. El efecto quelante de los iones zinc por parte de la minociclina se ha propuesto como mecanismo responsable del efecto inhibitorio de ésta sobre las MMPs.

1.2.- Reacciones antioxidantes

El estrés oxidativo se origina cuando en el interior de la célula se produce un desequilibrio entre

Jordán, Joaquín.
Fernández Gómez,
Francisco José
Grupo de Neurofarmacología.
Centro Regional de
Investigaciones Biomédicas.
Departamento de Ciencias
Médicas. Facultad de
Medicina. Universidad de
Castilla La Mancha. Albacete.

Aguirre, Norberto.
Departamento de
Farmacología. Universidad de
Navarra.

Galindo, M^a Francisca
Grupo de Neurofarmacología.
Centro Regional de
Investigaciones Biomédicas.
Departamento de Ciencias
Médicas. Facultad de
Medicina. Universidad de
Castilla La Mancha. Albacete.

Correspondencia:
Joaquín Jordán
Grupo de Neurofarmacología.
Departamento de Ciencias
Médicas. Facultad de Medicina.
Universidad de Castilla La
Mancha. Centro Regional de
Investigaciones Biomédicas.
Avda. Almansa, 14. 02006-
Albacete.
Tlfo. 967599200
Fax:967599237
e.e.: joaquin.jordan@uclm.es

Muchos de los efectos protectores de la minociclina podrían por tanto explicarse por su capacidad antioxidante

los factores pro-oxidantes y anti-oxidantes en el que prevalecen los primeros. Las especies reactivas de oxígeno (EROs) entre las que tenemos entre otras el anión superóxido, el peroxinitrito o los radicales hidroxilo, se producen en la cadena de transferencia de electrones mitocondrial o por una gran variedad de enzimas como las mono-oxigenasas y oxidasas como la xantino-oxidasa, NADPH oxidasa y enzimas citocromo P450. Existe un considerable número de estudios en los que ha quedado demostrado que el estrés oxidativo producido por un incremento en la formación de EROs es una de las principales causas del daño tisular producido tanto en procesos isquémicos como en diversas enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson (EP), EA o la enfermedad de Huntington (EH).

Muchos de los efectos protectores de la minociclina podrían por tanto explicarse por su capacidad antioxidante al interferir con la producción de EROs a través de cuatro mecanismos de acción diferentes: 1) Por su capacidad de atrapar radicales libres comparables al alfa-tocoferol¹⁵. 2) Por una acción directa sobre los complejos enzimáticos que conducen a la generación de EROs¹⁶. 3) A través de un efecto directo sobre la expresión de genes implicados en la producción de EROs (p. ej. COX-2 y NOSi). 4) Por su capacidad de bloquear la activación de la microglía, ya que ésta, una vez activada, constituye una de las principales fuentes de producción de EROs como NO, H₂O₂ y anión superóxido.

La minociclina, sin embargo, no modifica los niveles de expresión de dos de los principales sistemas antioxidantes utilizados por las células para bloquear la sobreproducción de EROs como son el glutatión y el NAD(P)H, los cuales están disminuidos en distintos trastornos neurodegenerativos.

1.3. Modulación de vías de señalización intracelular

La estimulación de distintos receptores de membrana promueve la formación de segundos mensajeros a nivel intracelular que son los encargados de transmitir y amplificar las señales de agentes externos mediante la activación de distintas cinasas que regulan las funciones celulares modulando el estado de fosforilación de infinidad de proteínas intracelulares. Una de las cinasas que ha recibido más atención durante los últimos años es la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K). Este enzima ha emergido como un factor crítico entre las vías de señalización antiapoptóticas debido a que su activación protege a las células frente a distintos estímulos apoptóticos. Pues bien, la minociclina no sólo activa la

vía de señalización PI3K/Akt, si no que sus efectos neuroprotectores son bloqueados por los inhibidores de la PI3K, LY294002 y wortmannina.

Los efectos citoprotectores de la minociclina también han sido atribuidos a su capacidad de bloquear la actividad de algunas proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPKs). Las MAPKs, entre las que se incluye la p38 MAPK están normalmente en un estado inactivo y se activan cuando son fosforiladas por otras cinasas. Se ha postulado que p38 MAPK interviene en distintas respuestas inflamatorias en células diversas, entre las que se incluye la microglia. Diversos estudios han demostrado que inhibidores específicos de la p38 MAPK tienen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. Así pues la inhibición de la p38 MAPK podría resultar beneficiosa en procesos en los que esté involucrado un proceso inflamatorio por activación microglial. En este sentido cabe destacar que la minociclina bloquea la activación de p38 MAPK observada tras diferentes estímulos como el NO, MPTP, glutamato o N-metil-D-aspartato (NMDA)⁵.

1.4. Modulación de la expresión de proteínas

La expresión génica está implicada en muchos procesos de muerte celular probablemente porque muchas de las respuestas celulares a los distintos estímulos ambientales están mediadas por factores de transcripción inducibles como el factor nuclear κ B (NF κ B) y p53. Interferir en la actividad de los factores de transcripción puede suponer cambios profundos en el destino de la célula. Así, la minociclina bloquea la unión de NF κ B al ADN en células microgliales infectadas con el HIV-1, y previene la degradación de la subunidad inhibitoria I κ B α del NF κ B inducida por lipopolisacárido. Estos datos sugieren que la minociclina podría reducir la translocación de NF κ B al núcleo, lo que supone una reducción en la actividad transcripcional.

El gen de supresión tumoral p53 es un factor de transcripción que activa la expresión génica encargada de reprimir el crecimiento y promover la muerte celular en respuesta a múltiples formas de estrés celular. En el SNC adulto, numerosos estudios indican que p53 juega un papel principal en la muerte neuronal promovida por distintos estímulos. Recientemente, Kelly et al. han mostrado que la minociclina es capaz de bloquear la regulación positiva de p53 en un modelo de isquemia renal en rata.

1.5. Inhibición de las vías apoptóticas mediadas por la mitocondria

Las mitocondrias están consideradas como el principal nexo de unión entre las señales de estrés

Los efectos protectores de la minociclina pueden deberse a la capacidad de ésta de bloquear el poro de permeabilidad transitoria mitocondrial y el hinchamiento mitocondrial producido por el calcio.

La minociclina también ejerce cierto efecto inhibitorio sobre la agregación proteica.

celular activadas durante un proceso neurotóxico agudo o crónico y la ejecución de la muerte celular programada, proceso conocido como apoptosis. En la mayoría de los vertebrados, el eje central de un proceso apoptótico supone el aumento de permeabilidad de la membrana mitocondrial externa, que conlleva la salida de una serie de proteínas que normalmente se encuentran en el espacio intermembranoso de la mitocondria. Así, los efectos neuroprotectores de la minociclina han sido atribuidos a la propiedad de este antibiótico de bloquear el poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PTP) y el hinchamiento mitocondrial producido por calcio^{11,17}. Dicho efecto podría explicarse por la disminución del potencial de membrana mitocondrial que produce la minociclina lo que prevendría el acúmulo tóxico de calcio y la consiguiente formación del PTP¹¹. La formación del PTP en un paso imprescindible en distintos programas celulares de muerte. Este proceso puede desencadenar la liberación de distintos factores desencadenantes de muerte celular como el citocromo c, SMAC, DIABLO o el factor inductor de apoptosis (AIF) entre otros.

Por otro lado, la interacción con la membrana mitocondrial de distintas proteínas proapoptóticas de la familia de proteínas Bcl-2 (Bax, Bak, Bid, etc.), supone una de las principales causas de fuga o apertura de la membrana externa mitocondrial. En este sentido se ha sugerido que la minociclina previene los cambios en la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial al impedir la acumulación de la proteína proapoptótica Bax en dicha membrana causada por estímulos apoptóticos¹⁸.

La familia de proteínas Bcl-2 gobierna la vía apoptótica mediada por la mitocondria. Bcl-2 es una de las dianas clave para entender la protección producida por la minociclina. La relación entre moléculas anti y proapoptóticas determina el destino de una célula tal que niveles relativamente elevados de la proteína Bcl-2 favorece la supervivencia mientras que niveles elevados de Bax promueve la muerte celular. La minociclina promueve la acumulación de Bcl-2 en la mitocondria lo que permite su interacción con otras proteínas proapoptóticas como Bax, Bak y Bid. Es importante hacer notar que la regulación negativa de la expresión de Bcl-2 mediante oligonucleótidos antisentido anula los efectos neuroprotectores de la minociclina¹⁸.

Las caspasas y las calpaínas son los miembros más representativos de la familia de cistein-proteasas que desempeñan un papel esencial en la inducción y amplificación de las señales intracelulares pro-apoptóticas que tienen lugar en un gran número de trastornos del SNC. Existen dos

tipos de caspasas, las caspasas iniciadoras o cebadoras y las efectoras. Las primeras (p. ej. caspasa-8 y caspasa-9) rompen las formas inactivas de las caspasas efectoras activándolas. Las caspasas efectoras (p. ej. caspasa-3 y caspasa-7) a su vez rompen otras proteínas en el interior de la célula, lo que promueve la muerte celular programada. La minociclina inhibe la activación de las caspasas a través de un doble mecanismo. Primero, mediante el bloqueo de la salida de citocromo c desde la mitocondria, lo que impide que se forme el apoptosoma, un complejo multiproteico responsable de la activación de la caspasa-9 que posteriormente activa a la caspasa-3. Segundo, la minociclina parece reducir la expresión de caspasas-1 y 3 lo que se ha puesto de manifiesto en un modelo animal de EH¹⁹.

Por último, la interacción de la proteína XIAP con las proteínas SMAC/DIABLO contribuye a regular el fenómeno de la muerte celular programada. La minociclina además de reducir la translocación de SMAC/DIABLO desde la mitocondria al citosol al igual que ocurre con el citocromo c, favorece la relación de XIAP con SMAC/DIABLO lo que previene de manera importante la activación de la actividad caspasa.

1.6. Otros

Además de los posibles mecanismos de acción ya descritos, la minociclina también ejerce cierto efecto inhibitorio sobre la agregación proteica²⁰. Aunque los mecanismos no están del todo claros, las interacciones polares y la formación de puentes de hidrógeno han sido propuestos como posibles mecanismos.

Por último, ha sido descrito que la minociclina inhibe la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1)²¹, un enzima que se activa cuando existe un daño en el ADN y que promueve tanto la inflamación como la muerte celular.

2. ENSAYOS CLÍNICOS

A tenor de lo que hemos expuesto hasta ahora, podría decirse que la minociclina es el fármaco perfecto para ser incluido en ensayos destinados a determinar su eficacia clínica en distintas enfermedades neurodegenerativas. De momento no disponemos de datos concluyentes pero sí podemos adelantar que se encuentra inmersa en distintos ensayos clínicos en fase II y III para el tratamiento de la EP, EH y ELA^{22,23}. Los únicos datos publicados hasta la fecha provienen de estudios en los que fundamentalmente se han evaluado su seguridad y toxicidad. Como no podía ser de otra manera en todos ellos la conclusión final ha sido que la minociclina a dosis desde 100 mg hasta 400 mg diarios resulta segura y no pro-

duce efectos secundarios graves. Sin embargo, estos estudios se han realizado con una cohorte de pacientes más bien reducida lo que hace que las primeras conclusiones, si bien prometedoras, no son definitivas y por tanto habrá que esperar a que se publiquen los resultados definitivos de los estudios a doble ciego que se están realizando en estos momentos.

3. CONCLUSIÓN

La presente revisión se ha escrito con la intención de actualizar de forma resumida las dianas farmacológicas que pueden ser moduladas por la minociclina, un antibiótico utilizado en la clínica de forma segura, a la que en los últimos años se le ha señalado por su posible aplicación en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, en la bibliografía podemos encontrar datos contradictorios que no apoyan dicha aplicación. De hecho no sólo hay datos que indican que la minociclina no ejerce efecto beneficioso alguno si no que incluso existen indicios de que podría empeorar tanto las alteraciones con-

ductuales como la pérdida de neuronas en modelos animales de EP y EH. La pregunta pues sería ¿A qué se deben dichas contradicciones? Quizás las diferencias se deban a las condiciones experimentales, el modelo utilizado o la severidad del daño producido aunque también hemos de tener en cuenta el tipo de célula activada. Así, mediante la inhibición de la microglía se podrían estar bloqueando mecanismos reparadores. Cabe esperar que en una enfermedad neurodegenerativa, cualquiera de las vías de señalización intracelular mencionadas pudiera conducir a la activación de la muerte celular programada. Más aún, varias de estas vías podrían estar interviniendo de forma simultánea. Si alguno de estos mecanismos patológicos sobrepasa la capacidad cito-protectora de la minociclina la muerte neuronal será inevitable. Parece necesario por tanto un mayor número de estudios que nos ayuden a determinar cuales son las vías de señalización más relevantes en cada situación o enfermedad neurodegenerativa al igual que determinar las dosis más apropiadas, vías de administración y la ventana terapéutica de la minociclina.

BIBLIOGRAFÍA

- Domercq M, Matute C. Neuroprotection by tetracyclines. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25: 609-12.
- Diguet E, Gross CE, Tison F, Bezard E. Rise and fall of minocycline in neuroprotection: need to promote publication of negative results. *Exp Neurol.* 2004; 189: 1-4.
- Blum D, Chtarto A, Tenenbaum L, Brotchi J, Levivier M. Clinical potential of minocycline for neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis.* 2004; 17: 359-66.
- Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96: 13496-500.
- Tikka TM, Koistinaho JE. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol.* 2001; 166: 7527-33.
- Stirling DP, Khodarahmi K, Liu J, McPhail LT, McBride, CB, Steeves JD, Ramer MS, Tetzlaff W. Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2004; 24: 2182-90.
- Du Du Y, Ma Z, Lin S, Dodel RC, Gao F, Bales KR, Triarhou LC, Chernet E, Perry KW, Nelson DL, Luecke S, Phebus LA, Bymaster FP, Paul SM. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 14669-74.
- He Y, Appel S, Le W. Minocycline inhibits microglial activation and protects nigral cells after 6-hydroxydopamine injection into mouse striatum. *Brain Res.* 2001; 909: 187-93.
- Macdonald H, Nelly RG, Allen ES, Noble JF, Canjeéis LA. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1973; 14: 852-61.
- Fernández-Gómez FJ, Gómez-Lázaro M, Pastor D, Calvo S, Aguirre N, Galindo MF, Jordán J. Minocycline fails to protect cerebellar granular cell cultures against malonate-induced cell death. *Neurobiol Dis.* 2005; 20: 384-91.
- Fernández-Gómez FJ, Galindo MF, Gómez-Lázaro M, González-García C, Cena V, Aguirre N, Jordán J. Involvement of mitochondrial potential and calcium buffering capacity in minocycline cytoprotective actions. *Neuroscience.* 2005; 133: 959-67.
- Goni-Allo B, Ramos M, Jordán J, Aguirre N. In vivo studies on the protective role of minocycline against excitotoxicity caused by malonate or N-methyl-D-aspartate. *Exp Neurol.* 2005; 191: 326-30.
- Tsuji M, Wilson MA, Lange MS, Johnston MV. Minocycline worsens hypoxic-ischemic brain injury in a neonatal mouse model. *Exp Neurol.* 2004; 189: 58-65.
- Kraus Kraus RL, Pasieczny R, Lariosa-Willingham K, Turner MS, Jiang A, Trauger JW. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *J Neurochem.* 2005; 94: 819-27.
- Choi SH, Lee DY, Chung ES, Hong YB, Kim SU, Jin BK. Inhibition of thrombin-induced microglial activation and NADPH oxidase by minocycline protects dopaminergic neurons in the substantia nigra in vivo. *J Neurochem.* 2005; 95: 1755-65.
- Zhu, S., Stavrovskaya, I.G., Drozda, M., Kim, B.Y., Ona, V., Li, M., Sarang, S., Liu, A.S., Hartley, D.M., Wu, D.C., Gullans, S., Ferrante, R.J., Przedborski, S., Kristal, B.S., Friedlander, R.M., 2002. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature.* 417, 74-8.
- Wang J, Wei Q, Wang CY, Hill WD, Hess DC, Dong Z. Minocycline up-regulates Bcl-2 and protects against cell death in mitochondria. *J Biol Chem.* 2004; 279: 19948-54.
- Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S, Bian J, Guo L, Farrell LA, Hersch SM, Hobbs W, Vonsattel JP, Cha JH, Friedlander RM. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med.* 2000; 6: 797-801.
- Tagliavini F, Forloni G, Colombo L, Rossi G, Girola L, Canciani B, Angeretti N, Giampaolo L, Peressini E, Awan T, De Gioia L, Ragg E, Bugiani O, Salmona M. Tetracycline affects abnormal properties of synthetic PrP peptides and PrP(Sc) in vitro. *J Mol Biol.* 2000; 300: 1309-22.
- Alano CC, Kauppinen TM, Valls AV, Swanson RA. Minocycline inhibits poly(ADP-ribose) polymerase-1 at nanomolar concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 9685-90.
- NINDS NET-PD Investigators. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 66:664-71.
- Bonelli RM, Hodl AK, Hofmann P, Kapfhammer HP. Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19: 337-42.
- Traynor BJ, Bruijn L, Conwit R, Beal F, O'Neill G, Fagan SC, Cudkowicz ME. Neuroprotective agents for clinical trials in ALS: a systematic assessment. *Neurology.* 2006; 67: 20-7

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

DIABETES MELLITUS

La insulina glulisina tiene un inicio de acción hipoglucemiante (10-15 minutos) y una actividad máxima (55 minutos) más rápidos que el de la insulina regular humana.

La **insulina glulisina** (*Apidra*[®], Aventis) es un análogo de la insulina humana, en la que se ha sustituido la Asparragina (ASN) por lisina (LYS) en la posición 3, y la lisina (LYS) por ácido glutámico (GLU) en la posición 29, en la cadena B. Tales modificaciones no afectan a la actividad hormonal de la insulina pero sí conduce a una menor capacidad para formar hexámeros tras su administración subcutánea, los cuales retrasan en torno a 30 minutos la aparición el efecto hipoglucemiante tras la administración intradérmica de la insulina regular humana.

La insulina glulisina tiene un inicio de acción hipoglucemiante (10-15 minutos) y una actividad máxima (55 minutos) más rápidos que el de la insulina regular humana, cuyo efecto suele comenzar entre 30 y 45 minutos tras la administración, alcanzando su efecto máximo al cabo de 1-3 horas; asimismo, la duración del efecto de la insulina glulisina (en torno a 4 horas) es más corta que la de la insulina humana regular (5-8 horas).

La nueva forma de insulina no es inferior en términos de control glucémico (tasa de hemoglobina glucosilada) a la insulina lispro ni a la insulina humana regular, e incluso hay diferencias leves pero estadísticamente significativas con relación a la insulina humana regular, al menos en diabetes de tipo 2. Otra cosa es que las diferencias observadas (0,16%) tengan relevancia clínica.

En general, los pacientes tratados con insulina glulisina tiene valores inferiores de glucemia en relación a la insulina regular, con diferencias significativas en los valores de la glucemia postprandial (dos horas después de las comidas).

Por otro lado, la formación de anticuerpos específicos en los pacientes tratados con insulina glulisina (7%) es algo más común que con otras insulinas de acción corta, como la regular (3%) o la lispro (2%), pero este hecho no ha sido relacionado con efectos clínicos relevantes. La incidencia de eventos hipoglucémicos, incluyendo a los cuadros graves y/o nocturnos, también es similar.

La insulina glulisina presenta un perfil cinético muy similar al de la secreción fisiológica humana de insulina, siendo ligeramente mejor que la insulina regular, sobre la que tiene un inicio de acción más rápido y una duración más breve. No obstante, estas diferencias no parecen existir en relación con otros análogos de insulina previamente comercializados en España, como la insulina lispro o la insulina aspart, cuyas características cinéticas y clínicas son prácticamente superponibles a las de la insulina glulisina.

En definitiva, la insulina glulisina viene a incorporarse al grupo de insulinas de acción corta, como lispro, aspart y regular, utilizadas como tratamiento asociado a las comidas, junto con otro de base (con insulinas de acción intermedia o lenta) tanto en la diabetes de tipo 1 como en la 2. Es un buen medicamento, de eficacia y seguridad demostradas, pero aparentemente no presenta ninguna ventaja adicional sobre otros análogos insulínicos de acción rápida anteriormente registrados en nuestro país.

MICOSIS INVASIVA

El **posaconazol** (*Noxafil*[®], Schering Plough) es un nuevo antifúngico azólico, relacionado estructural y farmacológicamente con otros como fluconazol, voriconazol y, especialmente, itraconazol. Inhibe selectivamente el enzima *14 α -desmetilasa* (CYP51), enzima capital en la síntesis de ergosterol a partir del lanosterol, un esteroide que forma parte esencial de las membranas de los hongos filamentosos y de las levaduras.

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

El posaconazol presenta un amplio espectro antifúngico, con actividad marcada frente a varias especies de hongos patógenos para el ser humano, entre las que cabe destacar *Candida*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Fonseca pedrosoi*, *Fusarium*.

El posaconazol presenta un amplio espectro antifúngico, con actividad marcada frente a varias especies de hongos patógenos para el ser humano, entre las que cabe destacar *Candida*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Fonseca pedrosoi*, *Fusarium*. Este espectro antifúngico incluye algunas cepas resistente a fluconazol, itraconazol, voriconazol y anfotericina.

El fármaco ha sido autorizado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas invasivas en adultos: Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos; fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, o en pacientes intolerantes a anfotericina B; cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol, y coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.

Los datos clínicos disponibles no son sistemáticos, pero hay que tener en cuenta que este tipo de cuadros fúngicos invasivos no son frecuentes y, por otro lado, los gérmenes causantes son muy diversos, lo que complica aun más la sistematización. Con todo, los datos de eficacia referidos a las infecciones invasivas por *Aspergillus* refractarias a anfotericina o itraconazol, y/o intolerantes a los mismos, son suficientes para justificar tal indicación.

Aun más limitados son los datos correspondientes al resto de indicaciones autorizadas, pero considerando su rareza y la eficacia mostrada en los pocos casos tratados con posaconazol hacen que puedan ser también valorados satisfactoriamente.

Desde el punto de vista toxicológico, el posaconazol presenta un perfil superponible al de otros antifúngicos de tipo azólico empleados en este tipo de cuadros fúngicos invasivos, como itraconazol, fluconazol o voriconazol. Los efectos adversos más comunes son de naturaleza gastrointestinal, siendo relativamente frecuentes también cefalea, fiebre, neutropenia, insomnio, sofocos, prurito y astenia, así como alteraciones hepáticas, generalmente leves y transitorias, tales como elevación de los niveles sanguíneos de *transaminasas*.

En el capítulo de las interacciones, posaconazol muestra un perfil algo más favorable que el de otros azólicos. El fármaco es metabolizado mediante glucuronidación con UDP, lo que le hace susceptible de interactuar con fármacos inhibidores de este proceso (verapamilo, ciclosporina, claritromicina, eritromicina) o inductores del mismo (rifampicina, rifabutina, fenitoína). Por otro lado, es un inhibidor del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, lo que supone una importante vía metabólica para numerosos medicamentos de amplio uso. No obstante, itraconazol no solo es un inhibidor de este isoenzima, sino también es sustrato del mismo y, además, inhibe la CYP2C8/9; por su parte, voriconazol es inhibidor y sustrato de las isoenzimas CYP 3A4, 2C8/9 y 2C19.

Es importante tener en cuenta que el posaconazol ha mostrado un significativo nivel de eficacia clínica en pacientes refractarios o intolerantes a los tratamientos antifúngicos estándar en las indicaciones referidas. Desgraciadamente, no hay datos comparativos directos frente a voriconazol y caspofungina, sus "competidores" más directos en las indicaciones autorizadas, aunque algunos datos *in vitro* muestran cepas refractarias a voriconazol que son sensibles al posaconazol.

Posaconazol supone respecto del itraconazol lo que en su momento el voriconazol supuso para el fluconazol: el desarrollo molecular con un importante incremento del espectro y la potencia frente a hongos susceptibles de provocar micosis sistémicas. Incluso estructuralmente puede apreciarse esta evolución paralela.

Con todo, posaconazol constituye una alternativa a considerar en estos cuadros, donde la morbilidad y la mortalidad son importantes. En estas condiciones, cualquier avance siempre es valorable favorablemente.

DEGENERACIÓN MACULAR

El **Pegaptanib** (*Macugen*®, Pfizer) ha sido recientemente autorizado para el tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad (DMAE). El fármaco es un oligonucleótido que se une selectivamente al *Factor de Crecimiento Endotelial Vascular* (VEGF) extravascular, implicado en la neovascularización ocular patológica. Pegaptanib es capaz de reducir el tamaño de la lesión total, así como el de la neovascularización coroidea y el del exudado.

El pagaptanib es un oligonucleótido modificado y pegilado. El oligonucleótido es un "aptámero" formado por 28 bases nucleicas, cuyas fracciones glucídicas han sido parcialmente modificadas con el fin de incrementar su resistencia frente a la degradación fisiológica por la acción de *nucleasas*.

Los datos clínicos disponibles, procedentes de estudios controlados y doblemente enmascarados,

El pegaptanib viene a inaugurar en España una nueva clase de agentes terapéuticos, conocidos como aptámeros. Estos medicamentos están formados por pequeñas cadenas de nucleótidos (oligonucleótidos), que incorporan determinadas modificaciones químicas y que asemejan al ARN.

parecen corroborar un beneficio clínico en este tipo de pacientes a lo largo de todo un año, con diferencias estadísticamente significativas con placebo en relación al mantenimiento de la agudeza visual de los pacientes. El beneficio terapéutico obtenido, en términos de frenar la degeneración macular (70% frente a 55%) y con datos más modestos en cuanto a detener esta degeneración (33% frente a 24%), parece obtenerse con independencia del tipo de lesión, de su tamaño y de la agudeza visual preexistente en el paciente.

Es importante, además, comprobar que la extensión a un segundo año de tratamiento mantiene la eficacia del tratamiento, mientras que aquellos pacientes que descontinúan el tratamiento experimentan una pérdida significativa de su agudeza visual.

No se dispone de estudios directamente comparativos entre pagaptanib y la terapia fotodinámica con verteporfina. Sin embargo, la comparación en paralelo de estudios clínicos parece indicar niveles de respuesta similares. En este sentido, estudios clínicos controlados en pacientes tratados con verteporfina con predominio de lesiones clásicas (frente a las ocultas), los resultados muestran² porcentajes de éxito del 67,3% para los tratados con verteporfina, frente a un 39,3% con placebo. Esta diferencia también se mantiene durante un segundo año de tratamiento, con porcentajes de éxito en el 59% (verteporfina) y 31% (placebo).

En cualquier caso, es importante tener en cuenta que pegaptanib ha sido utilizado en pacientes anteriormente sometidos a terapia fotodinámica con verteporfina, sin que se observasen diferencias significativas en los resultados con los pacientes no tratados con anterioridad.

La toxicidad del pegaptanib, al margen de las inevitables molestias que implica la administración intravítrea, no parece ser sustancial y apenas un 3% de los pacientes experimentan efectos adversos catalogables como graves (endofalmitis, hemorragias o desprendimiento retinianos).

Hasta ahora, el tratamiento convencional de la degeneración macular asociada a la edad ha consistido básicamente en el empleo de terapias de carácter destructivo, tales como la fotocoagulación con láser térmico y la terapia fotodinámica, consistente esta última en la utilización de fármacos fotorreactivos, como la verteporfina (comercializada en España en 2001, como *Visudyne*®), que generan mediante el "bombardeo" con rayos láser de determinada longitud de onda radicales libres de oxígeno, unas especies químicas muy agresivas, capaces de destruir los microvasos de las membranas neovasculares.

La incorporación del pegaptanib supone una nueva vía terapéutica, basada en la inhibición del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) en el ojo, un elemento determinante en la formación de una red subretiniana de neovascularización coroidea (membranas neovasculares) que se asocia frecuentemente con hemorragia intrarretiniana, edema subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario e hiperpigmentación, y que caracteriza a la degeneración macular húmeda.

Por otro lado, el pegaptanib viene a inaugurar en España una nueva clase de agentes terapéuticos, conocidos como **aptámeros**. Estos medicamentos están formados por pequeñas cadenas de nucleótidos (oligonucleótidos), que incorporan determinadas modificaciones químicas y que asemejan al ARN. Estos aptámeros son capaces de ligarse de manera específica a determinados ligandos biológicos, a los que generalmente bloquean, impidiendo o frenando determinadas actividades biológicas patógenas. Adicionalmente, pegaptanib está siendo estudiado en otras aplicaciones, como el edema macular diabético, en el que se están obteniendo buenos resultados, lo cual podría ampliar el actual espectro de indicaciones terapéuticas autorizadas.

En definitiva, un nuevo tratamiento disponible para la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular, que produce beneficios modestos y que desgraciadamente no suponen un cambio drástico en el pronóstico de la enfermedad, aunque ciertamente amplía las opciones disponibles en esta indicación como una terapia de carácter no destructivo, y permite la utilización en pacientes previamente tratados con terapia fotodinámica, algo realmente novedoso.

ENFERMEDAD DE POMPE

La **alglucosidasa alfa** (*Myozyme*®, Genzyme) es una forma recombinante de la *alfa-glucosidasa ácida, α -1,4-glucosidasa o maltasa ácida*, responsable la degradación del glucógeno lisosomal, mediante la hidrólisis de los enlaces glucosídicos de tipo α -1,4 y α -1,6. La deficiencia o el mal funcionamiento de este enzima están asociados a la enfermedad de Pompe. Ha sido autorizada para la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe.

La administración de alglucosidasa alfa es capaz de restaurar la capacidad enzimática de

La administración de alglucosidasa alfa es capaz de restaurar la capacidad enzimática de fraccionamiento del glucógeno lisosomal, facilitando la estabilización o la restauración del músculo cardíaco y respiratorio.

fraccionamiento del glucógeno lisosomal, facilitando la estabilización o la restauración del músculo cardíaco y respiratorio.

Los datos clínicos disponibles son escasos, lo cual es perfectamente compatible con el hecho de que la enfermedad de Pompe es una enfermedad que encaja plenamente en la definición de enfermedad rara. En este sentido, la frecuencia estimada de la enfermedad está entre 1/40.000 a 1/150.000 nacidos vivos.

En cualquier caso, un estudio epidemiológico de la historia natural de la enfermedad recientemente publicado sirve de referencia y contraste con los datos clínicos disponibles con el tratamiento. Sea como fuere, estos últimos parecen confirmar claramente que el tratamiento en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil de menos de seis meses de edad aumentan de forma significativa la supervivencia, incluso prescindiendo de ventilación mecánica de soporte. Igualmente, se aprecian importantes beneficios clínicos en términos de cardiomiopatía, crecimiento y función motora en este tipo de pacientes.

Otro aspecto relevante es que no parecen existir diferencias significativas en cuanto a la respuesta clínica a las dosis de 20 y 40 mg, lo cual ha llevado a recomendar la dosis inferior, apoyado por el hecho de que ésta produce una menor incidencia de efectos adversos.

Aunque los datos disponibles en pacientes con enfermedad de inicio tardío sugieren un cierto papel positivo del tratamiento con alglucosidasa alfa, es difícil interpretar tales datos debido a la falta de sistemática de los casos registrados, con una notable variabilidad en la respuesta, así como a la ausencia de datos relativos a la calidad de vida de los pacientes. En cualquier caso, la notable heterogeneidad del curso de la enfermedad de Pompe de inicio tardío no permite extrapolar los resultados clínicos obtenidos con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de inicio infantil.

Los datos relativos a la toxicidad sugieren un perfil relativamente benigno, aunque la detección de anticuerpos anti-alglucosidasa alfa en un paciente pone de relieve la necesidad de mantener un cuidadoso seguimiento del tratamiento.

Con todo, la alglucosidasa alfa supone una importante aportación farmacoterapéutica en una condición patológica tan grave, aunque tan extremadamente infrecuente, como la enfermedad de Pompe. Esta metabolopatía, en especial en su forma de inicio precoz, prácticamente condena a muerte a la mayor parte de los niños que la padecen o, en su defecto, a graves deterioros e insuficiencias orgánicas que limitan extremadamente el desarrollo del niño. Es evidente que es necesario mucho más conocimiento sobre los efectos a medio y largo plazo del tratamiento, pero, por el momento, es la mejor respuesta que puede obtenerse de la farmacología, hasta que la terapia génica pueda hacerse cargo de ella en términos eficientes.

La eficacia del gadofosveset como potenciador de la imagen diagnóstica por resonancia nuclear magnética (RNM) ha sido claramente demostrada.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN RNM

El **gadofosveset** (*Vasovist*[®], Schering España) es un agente potenciador de la imagen obtenida mediante técnicas de resonancia nuclear magnética (RNM), empleado en angiografía para el diagnóstico de vasculopatías, concretamente para la visualización de los vasos abdominales y de las extremidades en pacientes con vasculopatías conocidas o sospechadas.

Gadofosveset se une de forma reversible a la albúmina plasmática (80-90% con las dosis autorizadas en clínica), lo que incrementa la permanencia del agente en el torrente sanguíneo, hasta su eliminación renal, previa separación de la albúmina plasmática.

El átomo de gadolinio presente en la molécula de gadofosveset es de naturaleza paramagnética, es decir, alcanza un momento magnético relativamente grande al ser sometidos a un campo magnético. Esto afecta a la respuesta de los núcleos de hidrógeno de los átomos de agua próximos e incrementa la señal, mejorando aun más la calidad de la información proporcionada por la RMN (resonancia magnética nuclear).

El hecho de que gadofosveset se una a la albúmina plasmática determina que se potencia hasta ocho veces más la relajación en T_1 que la producida por otros agentes que no se unen a la albúmina. El acortamiento de los valores en T_1 es sustancial hasta cuatro horas después de la administración intravenosa, permitiendo la obtención de imágenes de RMN de alta resolución de las estructuras vasculares hasta una hora después de la administración.

Su eficacia como potenciador de la imagen diagnóstica por resonancia nuclear magnética (RNM) ha sido claramente demostrada. En este sentido, gadofosveset mejora la capacidad diagnóstica en términos de exactitud (8,1-28,7%), sensibilidad (6,3-41,5%) y especificidad (8,4-29,3%) en comparación con el empleo de RMN sin potenciación con gadofosveset, en la detección de estenosis clínicamente significativa en las arterias iliaca y renal, mientras que sobre las arterias del pie, el incremento de la exactitud descrito es del 7,0-17,7% y el de la especificidad del 8,0-35,0%.

Toxicológicamente, mantiene el mismo perfil que los otros potenciadores de imagen RNM con gadolinio, lo cual supone un nivel de tolerabilidad elevado. Gran parte de los efectos adversos observados son de carácter leve, de inicio rápido (pocos minutos tras la administración), pero de corta duración. Igualmente, como ha ocurrido con otros complejos de gadolinio, durante el tratamiento con gadofosveset se han registrado casos de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, con dosis superiores a las autorizadas, aunque no se han descrito cuadros clínicos de arritmia asociados a este fenómeno.

Aunque son ya relativamente numerosos los complejos de gadolinio disponibles en España como potenciadores de la imagen en RNM, gadofosveset es el primero específicamente indicado para angiografía, lo cual supone una peculiaridad a tener en cuenta, sobretodo considerando que la angiografía mediante contraste yodado por rayos X es considerablemente más molesta para el paciente (requiere cateterización) y está sujeta a una incidencia no despreciable de efectos adversos (la cefalea es limitante en algunos pacientes). Ello, junto con la probada mejora en la capacidad diagnóstica angiográfica en RNM, indica que se trata de un producto de cierto interés.

BIBLIOGRAFÍA

Insulina glulisina

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Apidra. CHMP/1218/04. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 7 de agosto de 2006).
2. Cox SL. Insulin glulisine. *Drugs Today (Barc)*. 2005; 41(7): 433-40.
3. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2363-8.
4. Dreyer M, Prager R, Robinson A, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005; 37(11): 702-7.
5. Garg SK, Ellis SL, Ulrich H. Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6(4): 643-51.
6. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract*. 2005; 11(1): 11-7.
7. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med*. 2006; 145(2): 125-34.
8. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): CD003287.

Posaconazol

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Naxafil. EMEA/H/C/610. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 19 de junio de 2006).
2. Dodds Ashley ES, Alexander BD. Posaconazole. *Drugs Today (Barc)*. 2005; 41(6): 393-400.
3. Keating GM. Posaconazole. *Drugs*. 2005; 65(11): 1553-67.
4. Negroni R, Tobon A, Bustamante B, et al. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005; 47(6): 339-46.
5. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol*. 2005; 43(5): 2163-7.
6. Pitsutthum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56(4): 745-55.
7. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(12): 775-85.

Pegaptanib

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Macugen. EMEA/H/C/620. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 7 de agosto de 2006).
2. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005; 112(10): 1747-57.
3. D'Amico DJ; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group; Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006; 113(6): 1001-6.
4. Fine SL. Photodynamic therapy with verteporfin is effective for selected patients with neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10): 1400-2.
5. Gonzales CR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*. 2005; 25(7): 815-27.
6. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351(27): 2805-16.
7. Kourlas H, Schiller DS. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther*. 2006; 28(1): 36-44.
8. Moshfeghi AA, Puliafito CA. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14(5): 671-82.
9. Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: Natural History and Treatment Outcomes. *Retina*. 2005; 25(8): 1065-84.
10. Siddiqui MA, Keating GM. Pegaptanib: in exudative age-related macular degeneration. *Drugs*. 2005; 65(11): 1571-7.
11. Tobin KA. Macugen treatment for wet age-related macular degeneration. *Insight*. 2006; 31(1): 11-4.

Alglucosidasa alfa

1. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, Kanter RJ, Rice H, Chen YT, Kishnani PS. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006; 8(5): 297-301.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Myozyme. EMEA/H/C/636. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 7 de agosto de 2006).
3. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics*. 2005; 36(1): 6-11.
4. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Gorlinger K, Wallot M, Richards S, Voit T. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rh-GAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15(1):24-31.
5. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006; 148(5): 671-676.
6. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med*. 2002; 2(2):145-66.

Gadofosveset

1. Anónimo. Gadofosveset. MS 325, MS 32520, Vasovist, ZK 236018. *Drugs R D*. 2004; 5(6): 339-42.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Vasovist. EMEA/H/C/601. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 16 de octubre de 2006).
3. Farooki A, Narra V, Brown J. Gadofosveset (EPIX/Schering). *Curr Opin Investig Drugs*. 2004; 5(9): 967-76.
4. Goyen M, Edelman M, Perreault P, et al. MR angiography of aortoiliac occlusive disease: a phase III study of the safety and effectiveness of the blood-pool contrast agent MS-325. *Radiology*. 2005; 236(3): 825-33.
5. Goyen M, Shamsi K, Schoenberg SO. Vasovist-enhanced MR angiography. *Eur Radiol*. 2006; 16 Suppl 2: B9-14.
6. Perreault P, Edelman MA, Baum RA, et al. MR angiography with gadofosveset trisodium for peripheral vascular disease: phase II trial. *Radiology*. 2003; 229(3): 811-20.
7. Rapp JH, Wolff SD, Quinn SF, et al. Aortoiliac occlusive disease in patients with known or suspected peripheral vascular disease: safety and efficacy of gadofosveset-enhanced MR angiography—multicenter comparative phase III study. *Radiology*. 2005; 236(1): 71-8

Extracto de la raíz de “*Cimicifuga racemosa*” y lesiones hepáticas

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha recibido información del Comité de Plantas Medicinales de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) respecto de la posible asociación del uso del extracto de la planta conocida como “*Cimicifugae racemosae rhizoma*” con lesiones hepáticas agudas.

El extracto de la raíz “*Cimicifuga racemosa*” está comercializado en España en diversos productos comerciales, que se utilizan para el tratamiento de síntomas ligados a la menopausia, tales como sofocos, sudoración, trastornos del sueño y nerviosismo.

Aunque se ha notificado una diversidad de casos de lesiones hepáticas agudas de distinta gravedad en todo el mundo, solo en cuatro parece haber una secuencia temporal razonable con el producto y, aún en estos, la relación de causalidad no ha podido ser establecida con garantías. No obstante, debido a la gravedad potencial del problema y como medida de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en línea con la

nota publicada por la EMEA, recomienda seguir las siguientes instrucciones:

- Se debe interrogar a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda, sin una clara etiología, sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente del uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa*.
- Si se sospecha en algún caso la asociación con los productos que contengan *Cimicifuga racemosa*, se debe notificar lo antes posible al centro de farmacovigilancia correspondiente de su Comunidad Autónoma.

Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas

Recientemente se han conocido nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los AINE tradicionales (AINE-t; no selectivos de la COX-2), administrados por vía sistémica.

En esta línea, la EMEA ha comunicado, en su nota publicada el 26 de septiembre de 2006, los procedimientos y las actuaciones previstas con el fin de garantizar un balance beneficio-riesgo favorable para los AINE en su conjunto; y de determinados principios activos en relación con los riesgos de tipo gastrointestinal.

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA), tras las medidas adoptadas sobre los Coxibs, ha continuado examinando los riesgos de los AINE-t. Como primer resultado, ha recomendado la actualización de las Fichas Técnicas sobre los riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y cutáneos graves,

incorporando unos elementos mínimos comunes, con el fin de asegurar que la información sobre estos riesgos sea consistente en toda la Unión Europea. El 24 de octubre de 2006, la EMEA ha hecho públicas las conclusiones científicas del CHMP¹.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera necesario informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones científicas sobre estos nuevos datos, que se añaden a las informaciones previas, reflejadas en diferentes notas informativas de la AEMPS (Notas 2005/05 y 2005/12).

La nueva información tiene su origen en las siguientes fuentes:

Luis Gandía Juan
Director científico
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
e.e.: luis.gandia@uam.es

1. Meta-análisis publicado² de ensayos clínicos realizados que han comparado inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxibs) con placebo o con AINE-t.
2. Meta-análisis publicados^{3,4}, de estudios epidemiológicos observacionales, que han analizado el riesgo de problemas cardiovasculares graves en pacientes a los que se les han prescrito AINE, en comparación con pacientes no tratados, en la práctica clínica real.
3. Datos proporcionados a las autoridades reguladoras europeas por las compañías titulares de diferentes Coxibs, procedentes del análisis de los resultados de ensayos clínicos recién finalizados, o bien de nuevos análisis de ensayos clínicos ya conocidos:
 - Con celecoxib comparado con placebo: APC – Adenoma Prevention with Celecoxib⁵, PreSAP – Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps⁶ (ver Nota Informativa 2004/15)
 - Con rofecoxib comparado con placebo: estudio APPROVe⁷ (ver Nota Informativa 2004/10)
 - Con etoricoxib comparado con diclofenaco: programa de ensayos clínicos MEDAL (nuevo estudio recientemente finalizado, próximo a publicarse)

MEDIDAS ESPECÍFICAS APLICABLES A DETERMINADOS AINE

En el contexto de la evaluación global de los AINE, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia ha realizado una evaluación específica de tres principios activos, ketoprofeno, ketorolaco y piroxicam. Como resultado de dicha evaluación, ha decidido proponer a las autoridades competentes nacionales acciones específicas que permitan garantizar un balance beneficio-riesgo favorable, en relación sobre todo a los riesgos de efectos adversos gastrointestinales graves. En España, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), de acuerdo con las referidas conclusiones, ha recomendado las correspondientes medidas de gestión de riesgos, para su aplicación en nuestro ámbito. Las conclusiones para cada uno de ellos son las siguientes:

Ketoprofeno: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200 mg. En España, esto se traducirá en un refuerzo de la información sobre los aspectos de seguridad gastrointestinal en la Ficha Técnica y Prospecto, incluyendo la limitación de la dosis máxima diaria.

Ketorolaco: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que se cumplan estrictamente las condiciones de uso autorizadas, y en particular sus

indicaciones (fundamentalmente dolor post-quirúrgico), dosis, y duración del tratamiento (siempre a corto plazo). En España, la AEMPS, de acuerdo con las recomendaciones del CSMH, ha iniciado los trámites necesarios para garantizar que la utilización de ketorolaco se limita exclusivamente a las condiciones de uso autorizadas, así como la adecuación de las Fichas Técnicas y Prospectos correspondientes. La AEMPS informará próximamente con detalle a los profesionales sanitarios del contenido y alcance de las medidas.

Piroxicam: El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia ha concluido que piroxicam puede tener un perfil de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas graves desfavorable en comparación con los otros AINE-t. A requerimiento de la Comisión Europea, el CHMP ha iniciado una revisión formal del balance beneficio-riesgo global de este medicamento, cuyas conclusiones serán vinculantes para todos los Estados Miembros. Entre tanto se resuelve este procedimiento de arbitraje, la AEMPS, de acuerdo con las recomendaciones del CSMH, ha iniciado los trámites necesarios para adecuar las condiciones de autorización de piroxicam a los datos disponibles. La AEMPS informará próximamente con detalle del contenido y alcance de las medidas.

Por otro lado, las conclusiones que se extraen para diferentes AINE, que la AEMPS considera que deben conocer los profesionales sanitarios, son las siguientes:

- *Coxibs:* los datos actualizados continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico (principalmente de infarto de miocardio, e incluyendo ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios) en comparación con pacientes no tratados. Este riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1000 años-paciente en tratamiento. Para la población de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque en términos relativos el riesgo es similar (un riesgo relativo cercano a 2), en términos absolutos el riesgo es mayor⁸.
- *Diclofenaco:* la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs y, en particular, de acuerdo con los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL, al de etoricoxib. Los datos definitivos de este estudio están aún pendientes de su publicación.

Ibuprofeno: la administración de dosis de 2400 mg/día (es la dosis máxima autorizada actualmente, y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos.

Por otra parte, para dosis de 1200 mg/día (o inferiores), que son las dosis analgésicas generalmente prescritas y la dosis máxima para los medicamentos con ibuprofeno que no requieren prescripción médica, los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento de riesgo^{3, 4}.

Naproxeno: los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg /día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los Coxibs. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector. Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno^{9, 10, 11, 12}.

Otros AINE: Para el resto de AINE comercializados en España los datos son muy limitados o inexistentes. Ello se debe a su menor utilización a nivel mundial y a que no han sido elegidos como grupo de comparación en los ensayos clínicos realizados con los Coxibs. Por tanto, no puede excluirse en ningún caso un incremento de riesgo aterotrombótico. Así pues, los datos ahora disponibles sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada.

No debemos olvidar que:

- Los AINE son medicamentos con un valor relevante para el alivio sintomático de los pacientes, y en particular de aquellos con procesos reumatológicos inflamatorios crónicos.
- El balance global entre los beneficios terapéuticos de los AINE y sus riesgos continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas. Los nuevos da-

tos sobre los riesgos de tipo aterotrombótico, no modifican esta conclusión general.

- Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.
- La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente. La elección de un determinado AINE debe seguir también este principio. No se recomiendan cambios de un AINE por otro sin que el médico prescriptor considere detalladamente estos elementos, así como las preferencias del paciente.

Los nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de los AINE, junto con los disponibles sobre otros riesgos, en particular los gastrointestinales, hacen necesaria la actualización y armonización de la información de estos productos.

Con este fin, la AEMPS, con el apoyo de un grupo de expertos designados "ad hoc" por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, está recopilando y analizando toda la información necesaria para adaptar las condiciones de uso, reflejadas en las Fichas Técnicas y Prospectos de cada uno de los medicamentos que contienen AINE-t por vía sistémica autorizados en España, a los datos y conclusiones científicas actualmente disponibles. Ello, independientemente de medidas reguladoras más estrictas que están en marcha para los principios activos piroxicam y ketorolaco (ver Nota informativa 2006/07).

BIBLIOGRAFÍA

1. EMEA Press Release: European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. CHMP 24 oct 2006 (<http://www.emea.eu.int/humans/opiniongen/nsaids06.htm>)
2. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–05.
3. Hernandez-Díaz S, Varas-Lorenzo, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 93: 266–74.
4. McGettigan P and Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006 0: 296.13.jrv60011 (Published online: September 12, 2006)
5. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al, for the APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355: 873–84.
6. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al, for the PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885–95.
7. Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments—the APPROVe trial. *N Engl J Med* 2006; 355: 113–17.
8. Solomon SD, Pfeffer MA, John J.V et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation* 2006; 114: 1028-1035.
9. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(14):2093-9.
10. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003(135):43-9.
11. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27(6):411-20.
12. Lanás A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; on line first: gut.2005.080754.

Lisinopril y el síndrome de origen desconocido ocurrido en Panamá

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido información de la existencia de un brote de un síndrome desconocido, aparecido recientemente en Panamá y que ha afectado, hasta el momento, a 31 personas mayores de 60 años, hipertensos y diabéticos, de las cuales han fallecido 18.

En el análisis de los factores comunes en los pacientes afectados se ha identificado la exposición a varios medicamentos, entre ellos uno de fabricación española. Por ello, la AEMPS, desea informar lo siguiente:

1. La AEMPS recibió la primera información el viernes 6 de octubre, desde la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) procedente de la Administración de los Alimentos y los Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA). Esta última está llevando a cabo diversas investigaciones para descartar posibles causas de enfermedades de origen infeccioso o tóxico. En este sentido, se están investigando diversas sustancias a las que estaban expuestos los pacientes, como los medicamentos con los que estaban siendo tratados. Entre estos medicamentos se encuentra el producto Lisinopril Normon®, medicamento fabricado en España por Laboratorios Normon SA. De los 31 afectados, aproximadamente un tercio, según las primeras informaciones, estaba en tratamiento con dicho medicamento. La proporción relativamente elevada de pacientes tratados con este fármaco está en relación con sus enfermedades de base y con la adquisición específica del producto por las autoridades panameñas para su distribución en los hospitales.

2. Para garantizar la calidad del producto, la AEMPS requirió del laboratorio la información relativa a los lotes distribuidos en Panamá y los canales de distribución de los mismos. También se solicitó que realizaran la investigación pertinente respecto a la fabricación y control de los lotes enviados a Panamá. Tras el re-análisis de esos lotes, el laboratorio Normon SA, ha informado de la conformidad de los resultados, enviando oportunamente, tanto a esta AEMPS como a la FDA, a la EMA y al Ministerio de Sanidad de Panamá, la documentación analítica de dichos resultados. La inspección realizada por la AEMPS a las instalaciones del Laboratorio no ha revelado deficiencias en el proceso de fabricación del producto.

3. La AEMPS está recabando información de Farmacovigilancia y de Epidemiología para descartar la aparición de ese síndrome en nuestro país. Hasta el momento, no se han notificado en España casos similares a los descritos en Panamá. A juicio de los expertos de la AEMPS, los datos actualmente disponibles no indican que el producto Lisinopril Normon® fabricado en España sea el origen de dicho síndrome.

4. La AEMPS, sigue en contacto permanente con las autoridades de Panamá, así como con las de la EMA y FDA. Sobre la base de la información actualmente disponible, se considera que no procede adoptar ninguna medida cautelar con respecto a este medicamento.

5. Lisinopril es un medicamento eficaz y seguro en las condiciones de uso autorizadas y la AEMPS considera que lo ocurrido en Panamá no justifica que se realicen cambios en el tratamiento de los pacientes tratados con lisinopril.

Jarabe con dietilenglicol como probable agente causal

En relación con la probable causa de este síndrome aparecido en Panamá, recientemente el Ministerio de Salud de la República de Panamá ha hecho pública una información, disponible en su página web (www.minsa.gob.pa) en la que afirma haber detectado el producto dietilenglicol en jarabes expectorantes que estaban tomando pacientes afectados. Dicho jarabe fue elaborado por el laboratorio de producción de la Caja del Seguro Social, en Panamá, distribuyéndose por lo tanto de forma local.

Dietilenglicol es un compuesto altamente tóxico a nivel renal y hepático, con actividad depresora del sistema nervioso central. El perfil tóxico de dietilenglicol es compatible con los síntomas y signos asociados al síndrome de insuficiencia renal aguda inespecífica descrito en estos pacientes. Históricamente se han descrito numerosos casos de contaminación por dietilenglicol de diferentes medicamentos, provocando agrupaciones de casos de características análogas a la ocurrida ahora en Panamá (Sudáfrica en 1969, Nigeria en 1990, Bangladesh en 1995, Haití en 1996, India en 1998). Todos estos datos señalan al dietilenglicol contenido en el jarabe expectorante como la causa más probable del síndrome ocurrido en Panamá.

Por otro lado, en los ensayos analíticos llevados a cabo para el producto Lisinopril Normon® por la AEMPS, se han obtenido resultados que se encuentran dentro de los rangos normales especificados, en concordancia con los resultados obtenidos por el laboratorio fabricante del producto (Laboratorios Normon S.A.).

En conclusión, los nuevos datos sobre el probable agente causal desvinculan a Lisinopril Normon® de la aparición del citado síndrome.

Reacción adversa a contraste yodado: parada respiratoria por edema laríngeo tras coronariografía

Sabater Sánchez R., Arboleda Sánchez JA., Fernández Jurado Y., Sanz Vázquez O., Iñigo García L., Prieto de Paula JF.

Desde su introducción en el diagnóstico radiológico, el uso de los contrastes yodados se ha relacionado con la aparición de reacciones adversas a los mismos, que suelen ser más frecuentes cuando la sustancia es administrada por vía intravenosa.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 58 años, ex-fumador desde hace dos meses, con antecedentes médicos de diabetes mellitus tipo II (no insulino-dependiente), cardiopatía isquémica tipo angor de esfuerzo estable en clasificación funcional I-II/IV de la NYHA, con función ventricular conservada y recientemente diagnosticada. No presenta alergias previas conocidas. En tratamiento con ácido acetilsalicílico 100 mg/día, clopidogrel 75 mg/día, atenolol 25 mg c/12 horas, simvastatina 40 mg /día y glicacida 80 mg/dos veces al día.

Enfermedad actual:

Con los antecedentes cardiovasculares previos descritos, se cita al paciente para la realización de un cateterismo cardíaco programado, objetivándose estenosis significativa, larga y calcificada de la arteria coronaria descendente anterior (DA) a nivel medio-proximal con resto de las arterias coronarias sin lesiones significativas. El proceso transcurre sin complicaciones y se informa al paciente y sus familiares de la necesidad de realizar una revascularización percutánea de la zona afectada, aceptando dicho procedimiento para el cual es citado una semana después en el servicio de Cardiología.

Se realiza una intervención coronaria percutánea mediante predilatación con balón de la DA media y proximal mediante 3 implantes de Stent recubierto (Cypher 2.5/25, 2.75/18, 2.75/13) con éxito angiográfico.

Al finalizar la angioplastia, el paciente comienza a presentar de forma súbita: disnea, taquipnea, afonía, estridor laríngeo, y de forma progresiva pero rápida, signos de trabajo respiratorio e insuficien-

cia respiratoria severa que abocan en parada respiratoria. El paciente no se queja en ningún momento de dolor torácico. A la exploración el paciente está estuporoso, con cifras de tensión arterial (TA) altas (180 mmHg de sistólica y 110 mmHg de diastólica), taquicárdico (120 latidos por minuto), y tiene cifras bajas de saturación de oxígeno. No se objetivan en la monitorización arritmias cardíacas. Se inicia ventilación con bolsa resucitadora y previa administración de 15 mg intravenosos (iv) de midazolam y 75 mg iv de succinilcolina, se procede a su intubación orotraqueal (IOT) y conexión posterior a ventilación mecánica (VM) con aporte de oxígeno al 100%. Al mismo tiempo se le administran corticoides (80 mg iv de metilprednisolona) y antihistamínicos (5 mg iv de dexclorfeniramina). Tras aplicar las medidas anteriores, el paciente optimiza la saturación de O₂, consiguiendo cifras por encima del 94%, y normaliza las cifras de tensión arterial y frecuencia cardíaca. Una vez estabilizado el paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Exploración física a su ingreso en la UCI:

El paciente se encontraba bajo los efectos de la sedorrelajación, bien perfundido. Sus cifras de TA eran de 110/60 mmHg. Estaba afebril y en ritmo sinusal a 80 latidos por minuto (lpm). Intubado y conectado a ventilación mecánica con cifras de saturación de O₂ de 100% con FiO₂ 40%. Las pupilas eran isocóricas mióticas y reactivas. Su auscultación cardíaca mostraba tonos rítmicos sin soplos ni roces. Y a la auscultación respiratoria el murmullo vesicular estaba conservado, simétrico sin sibilancias, ni crepitantes. El abdomen era blando, depresible, globuloso y con ruidos intestinales conservados. Los pulsos periféricos estaban presentes y eran simétricos. Las extremidades inferiores no presentaban edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Sabater Sánchez R.,
Arboleda Sánchez JA.,
Fernández Jurado Y.,
Prieto de Paula JF.
Área de Cuidados Críticos y
Urgencias. Hospital Costa del
Sol de Marbella.

Sanz Vázquez O., Iñigo
García L.
Unidad de Cardiología.
Hospital Costa del Sol de
Marbella.

José A. González Correa
Dpto. de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga.
e.e.: correa@uma.es

Pruebas complementarias:

La bioquímica realizada a su ingreso en UCI mostraba sólo elevada las cifras de glucosa en sangre (211 mg/dl), el resto de parámetros medidos estaban en valores normales, incluidos las transaminasas y marcadores de daño miocárdico.

El número total de leucocitos, su fórmula y recuento, así como las plaquetas y la coagulación también estaban en rango normal. Presentaba una anemia moderada (hemoglobina 11.6 g/dl, hematocrito 34.2%).

Se le realizó un perfil tiroideo que resultó normal.

En el Electrocardiograma mostraba ritmo sinusal a 85 lpm, sin alteraciones de la repolarización. La radiografía de tórax portátil (anteroposterior) mostraba signos de aumento de la presión venosa pulmonar (edema intersticial perihiliar, redistribución vascular y aumento vascular hilar).

Evolución en la UCI:

Presenta buena evolución durante su estancia posibilitando su extubación a las 24 horas sin problemas. Al alta (24 horas después) se encuentra estable manteniendo cifras de saturación de oxígeno de 98% con gafas nasales a 2 litros/minuto. Presenta como único síntoma una ligera disfonía, pero sin signos de disnea ni de insuficiencia respiratoria. En todo momento permaneció hemodinámicamente estable, en ritmo sinusal mantenido y afebril. No elevó las cifras de creatinfosfoquinasa (fracción MB) durante las siguientes horas ni modificó el electrocardiograma.

Evolución en la planta de Cardiología:

Durante su estancia se mantuvo asintomático y estable. Se comprobó la ausencia de complicaciones en zona de punción femoral y una nueva radiografía de tórax (postero-anterior y lateral) no mostró signos patológicos. El paciente es dado de alta cuatro días después de la intervención.

DISCUSIÓN:

Las sustancias de contrastes radiográficas utilizadas en Cardiología se clasifican en: iónicas de osmolaridad muy alta, no iónicas de osmolaridad no muy alta, iónicas de osmolaridad no muy alta e isosmolares. El elemento fundamental utilizado en ellas es el yodo, que debido a su elevado número atómico, absorbe las radiaciones proporcionándonos las imágenes que obtenemos.

Desde su introducción en el diagnóstico radiológico, el uso de los contrastes yodados se ha relacionado con la aparición de reacciones adversas a

los mismos, que suelen ser más frecuentes cuando la sustancia es administrada por vía intravenosa.

Las reacciones adversas pueden clasificarse en: **leves** (náuseas, enrojecimiento cutáneo y sensación de calor generalizado), son las más frecuentes, con una incidencia del 99%, **moderadas** (urticaria, prurito, rinitis, vómitos, diarreas y broncoespasmo leve) con una incidencia de aproximadamente un 1%, y **graves** (hipotensión, edema agudo de pulmón, angioedema, edema de laringe, broncoespasmo, insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas e incluso shock), con una incidencia muy baja (0.04%). Los casos de muertes son realmente escasos y casi siempre se presentan como una complicación en un paciente con una enfermedad terminal o en ancianos, con lo que podemos concluir que la muerte en individuos jóvenes y sanos por shock anafiláctico tras la exposición a un contraste yodado es excepcional¹.

Si comparamos la prevalencia de reacciones adversas entre contrastes iónicos y no iónicos que encontramos en diversos estudios (el mayor de los realizados hasta ahora fue el de Katayama, donde incluía 333.047 pacientes)¹, podemos observar que la frecuencia en el caso de los no iónicos se encuentra situada entre el 0.7-3.1%, siendo las graves entre 0.02%-0.04%, mientras que en el caso de los contrastes iónicos estas cifras se elevan a 3.8%-12.7% y las graves a 0.1%-0.4%, siendo la diferencia en la mortalidad encontrada en los dos tipos no significativa².

La etiopatogenia de las reacciones adversas producidas por los contrastes yodados se cree que es multifactorial, y nos resulta difícil precisar si la reacción es atribuible al contraste o si está en relación con la enfermedad de base del paciente^{3,4}. Incluso si aceptamos que en su mayoría son debidas a la sustancia utilizada, a veces es difícil establecer si el responsable es el yodo, la viscosidad o su osmolaridad⁵, aunque el factor más claramente identificado hasta el momento parece ser éste último, por lo que se está intentando obtener medios cuya osmolaridad sea similar o la más baja posible con respecto al plasma.

Existen dos tipos básicos de reacciones adversas según el mecanismo de producción: las llamadas reacciones alérgicas o anafilácticas que se producen como consecuencia de la exposición a un antígeno que estimula la producción de inmunoglobulina tipo E (IgE), las cuales se fijan sobre la superficie de los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes que quedan sensibilizados. Cuando se repite una nueva exposición al antígeno, éste se une a las IgE y los activa, iniciándose una cadena de eventos que conducen a la liberación de mediadores tales como histamina, prostaglandinas, factor activador plaquetario, cascada de la coagulaci-

ón, etc., que alteran la permeabilidad capilar con producción de edema intersticial y pulmonar, vasodilatación generalizada desencadenando hipotensión, vasoconstricción coronaria que provoca isquemia miocárdica, contracción de la musculatura lisa intestinal y pulmonar, pudiendo causar dolor abdominal, diarrea y broncoespasmo y activación de la cascada de la coagulación desencadenando una coagulación intravascular diseminada. Algunas sustancias como los contrastes yodados, pueden causar shock anafiláctico sin que haya existido previamente sensibilización, esto es debido a la capacidad que poseen para activar directamente los receptores de superficie de los mastocitos y basófilos⁶.

El segundo tipo de mecanismo de producción consiste en la mediación de quimiotóxicos; son las reacciones que se relacionan con los efectos directos de los contrastes yodados sobre los tejidos y aparecen con más frecuencia en aquellos pacientes que presentan enfermedades asociadas tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades del colágeno, etc., que puedan predisponer a padecer insuficiencia renal o patología cardíaca⁷. La deshidratación es la condición clínica que predispone a daño renal. Por eso se recomienda siempre que los pacientes estén bien hidratados, como conducta básica preventiva.

Como profilaxis de las reacciones descritas podríamos administrar como premedicación, en el caso de las reacciones inmediatas, prednisona o metilprednisolona a dosis de 30 o 32 mg respectivamente, vía oral 12 horas y 2 horas antes de la exposición y para las reacciones no inmediatas metilprednisolona 400mg intramuscular y ciclosporina 100 mg cada 12 horas una semana antes y dos postexposición. Pero en pacientes que previamente han desarrollado una reacción severa, la premedicación parece reducir los síntomas pero no evitaría la aparición de nuevas reacciones².

Una vez establecidas las características de las reacciones adversas que podrían presentarse tras la utilización de un medio de contraste, pasaremos a comentar nuestro caso.

El paciente cuyo caso presentamos es relativamente joven, sin antecedentes de alergia a ninguna sustancia, y sin factores de riesgo añadidos como atopia, creatinina sérica mayor de 2.0 mg/dl, tratamiento con interleucina 2, enfermedades autoinmunes, mastocitosis o infecciones víricas en el momento del estudio. Sí presentaba, sin embargo, otros factores potencialmente de riesgo como tener diabetes mellitus y enfermedad cardíaca.

La semana previa al acontecimiento se le realizó un cateterismo que transcurrió sin incidencias reseñables, y se le citó para la realización de una prueba con las mismas características que la anterior una semana después. Fue entonces cuando el paciente presentó la reacción descrita como edema de laringe.

Estudiada la Historia Clínica del paciente y descartando otras posibles etiologías, nos planteamos la posibilidad de que en este paciente el contraste se hubiera comportado como antígeno desencadenante, en una segunda exposición, de una reacción anafiláctica. El hecho de que se presentara de una forma súbita tras la utilización del contraste intravenoso y la rapidez con la que pudimos revertir la reacción con el tratamiento administrado están a favor de esta consideración. La clínica que presentó el sujeto podría ser clasificada dentro de las potencialmente mortales.

CONCLUSIONES:

A modo de conclusión podríamos decir que todo esto nos lleva a plantearnos la necesidad de explicar a los pacientes la incapacidad que tenemos para predecir este tipo de reacciones con contrastes incluso cuando previamente ya se han utilizado con anterioridad, como ocurrió en este caso. Es decir, la previa exposición a una sustancia que no desarrolla reacción alérgica en ese momento no excluye la presentación de la misma en una segunda o sucesivas exposiciones. De hecho, al no existir una prueba específica para predecirlas, algunos autores recomiendan de forma empírica la administración de una pequeña cantidad del contraste antes de la realización de la prueba⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsutsuma K. Adverse Reactions to Ionic and Nonionic Contrast Media. *Radiology* 1990; 175:261.
2. Mantilla Rivas, K. Reacciones de hipersensibilidad a contrastes yodados. Enero 2005. www.alergomurcia.com
3. Llerena Rojas, LR, Llerena Rojas, LD. Sustancias de contraste para estudios radiográficos en Cardiología Intervencionista. Instituto de Cardiología y Cirugía cardiovascular. *Revista Cubana Med* 2002; 41(3):167-73
4. Gluck BS, Mity HA. Reactions to iodinated radiographic contrast agents. *Posgrad Med* 1990; 88:187-94
5. Lande EA, Emery CJ, Suvarna SK, Morcos SK. The effect of antihistamina, endothelin antagonist and corticosteroid prophylaxys on contrast media induced bronchospasm. *Br J Radiol* 1999; 72:1058-63
6. Rubia Palacios MV, Oltra Chordá R, Cuñat de la Hoz J. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Capítulo 1.2 Shock. Octubre 2006. www.uninet.edu.html.
7. Sociedad Española de Radiología Médica. Sección de Gestión de Calidad. Recomendaciones sobre información al paciente en Radiología en el apartado de Contrastes yodados. Anexo 4. Octubre 2006. www.grupogeyseco.com/sociedades/segeca/Noticias/documentos/Contrastes_Yodados.coc
8. Llerena Rojas LR, Sustancias de contrastes para estudios radiográficos en cardiología intervencionista. *Revista Cubana Med* 2002; 41(3):167-73.

Desarrollo de vacunas para la gripe aviar H5N1

Lin J, Zhang J, Dong X, y col.

Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 991-7.

Aunque hasta el 16 de octubre de 2006 solamente se han declarado 256 casos de infección por virus de la gripe aviar H5N1 en humanos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha generado una alerta por el riesgo de que se produzca una pandemia por este virus altamente patógeno, que ha causado la muerte del 59% de los infectados (151 pacientes)¹. En todos los países se están preparando planes de actuación para reducir los riesgos de la posible pandemia, pero el desarrollo de una vacuna eficaz y segura sería la medida más útil para disminuir la morbimortalidad, particularmente si se tiene en cuenta las limitaciones de los antivirales.

A priori, podríamos pensar que la producción de una vacuna contra la gripe aviar no debería ser demasiado difícil porque disponemos de amplia experiencia en la fabricación de vacunas frente a la gripe habitual, pero el principal problema reside en la producción de suficiente vacuna para toda la población. La capacidad mundial de fabricación de vacuna de la gripe estacional es de unos 300 millones de dosis cada 6 meses. Aunque todos estos laboratorios se dedicasen a fabricar vacuna frente al virus H5N1, la cantidad sería totalmente insuficiente para toda la población mundial. Simplemente consideremos que solo China tiene más de 1.200 millones de habitantes y el continente europeo más de 700. Además, la pandemia se distribuiría muy rápido y se ha calculado que en 3 meses desde que se declare el primer caso en Europa puede estar extendida por todo el continente. Además, debemos tener en cuenta que la falta de memoria inmunológica frente al virus H5N1 por carecer de contacto previo, obliga a la administración de dos dosis a cada persona para conseguir una respuesta inmune adecuada, a diferencia de lo que ocurre con la gripe habitual.

Otra dificultad para el desarrollo de vacunas contra el virus H5N1 es que estos virus son letales para los huevos embrionados, en los que los virus de la gripe crecen para la producción de vacunas. Para engendrar cepas de referencia para la producción de vacunas, mediante ingeniería

genética se elimina la secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina que es responsable de la virulencia y se combina con virus de la gripe epidémica (H1N1) que crecen bien en los huevos. El producto obtenido se inactiva y habitualmente se fragmenta en subunidades que contienen la hemaglutinina purificada.

Por estos motivos, la investigación va encaminada a conseguir vacunas que induzcan mejores respuestas de anticuerpos con la mínima dosis de antígeno. Hay unas 8 compañías farmacéuticas en todo el mundo que están dedicando grandes esfuerzos en este campo y, en lo que va de año, ya se han publicado 3 estudios de fase I-II de búsqueda de dosis con diferentes tipos de vacunas en revistas de alto impacto como *New England Journal of Medicine* y *The Lancet*²⁻⁴. El primer estudio publicado en marzo de 2006 se realizó con una vacuna de virus fraccionados producida en Estados Unidos y fue un poco desalentador porque se requerían dos dosis de 90 mcg de antígeno de hemaglutinina para conseguir una respuesta de anticuerpos aceptable². El siguiente estudio publicado en mayo de 2006 evaluó una vacuna fraccionada con hidróxido de aluminio como adyuvante y se consiguió un respuesta mejor a la del estudio previo con una dosis tres veces inferior (30 mcg)³, pero todavía superior a la utilizada en las vacunas de la gripe estacional (15 mcg).

En el estudio que se publica ahora (septiembre de 2006)⁴, la estrategia se modifica ligeramente porque se utiliza una vacuna de virus completo, que se sabe suele producir mayor inmunogenicidad que los virus fraccionados, aunque en algunos estudios se había asociado a una alta incidencia de efectos adversos. Además, se trata de una vacuna con hidróxido de aluminio como adyuvante. Con un diseño doble-ciego y controlado con placebo, se incluyeron 120 sujetos sanos de 18 a 60 años para evaluar 4 dosis diferentes: 1.25, 2.5, 5 y 10 mcg. Cada sujeto recibió dos dosis por vía intramuscular en deltoides con una separación de 28 días. Para evitar problemas de seguridad, la inclusión de pacientes fue de forma

**Francisco Abad Santos y
Jesús Novalbos Reina**
Servicio de Farmacología Clínica.
Hospital Universitario
de La Princesa
C/Diego de León, 62 9º pl
28006 - Madrid
e.e.: fabad.hlpr@salud.madrid.org

escalonada: en un primer paso se aleatorizaron 30 sujetos a recibir la dosis de 1.25 mcg o placebo en una proporción 4:1 (24 a vacuna y 6 a placebo) y después de comprobar que no existían problemas de seguridad se pasaba a la dosis de 2.5 mcg, y así sucesivamente hasta la dosis más alta. Finalmente completaron el estudio 24 sujetos con placebo, 23 con la dosis de 1.25 mcg, 24 con 2.5 mcg, 24 con 5 mcg y 23 con 10 mcg.

En cuanto a la seguridad, la vacuna de este estudio fue bien tolerada. No apareció ningún efecto adverso grave y la mayoría de las reacciones locales o sistémicas fueron leves y transitorias. El 34.7% de los sujetos vacunados presentaron dolor local que fue leve, 8% hinchazón local y 7% prurito local, 12% mialgia, 12% cefalea, 9% cansancio, 6% náuseas, y solo 3% fiebre (>37.5°C). Los síntomas son similares a los descritos en los otros estudios, aunque con las vacunas fraccionadas el dolor local y la cefalea llegaban hasta el 60% de los sujetos con algunas dosis²⁻³. En otros estudios con vacunas de virus completos se había encontrado una mayor incidencia de efectos adversos, por lo que sorprende que en este estudio la incidencia sea más baja. Estas diferencias pue-

den ser explicadas por diferente metodología en la recogida de acontecimientos adversos. En los 3 estudios publicados la incidencia de reacciones adversas fue menor después de la segunda dosis que después de la primera. Posiblemente se pueda explicar porque casi todos los acontecimientos adversos son subjetivos y en la segunda dosis los pacientes tienen menos miedo a la vacunación.

La respuesta inmunogénica se midió mediante el test de inhibición de hemaglutinina y el test de neutralización de virus en muestras de suero obtenidas los días 0, 14, 28, 42 y 56 después de la vacunación. Todas las dosis indujeron respuestas de anticuerpos después de la primera dosis, pero las respuestas fueron mucho más altas después de las dos dosis, llegando a 78% de seroprotección con la dosis de 10 mcg, pero solo 33% con la dosis de 5 mcg. En la tabla 1 se pueden comparar estos resultados con los de los otros estudios publicados y con un estudio que ha realizado recientemente GlaxoSmithKline, aunque todavía no está publicado⁵.

Si nos fijamos en los criterios de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para las vacunas de la gripe (tabla 1), solo la vacuna utili-

Tabla 1| Resultados de respuesta de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinina en los diferentes ensayos clínicos realizados con vacunas de la gripe aviar (H5N1)

Laboratorio y país (Referencia)	Características de la vacuna	N	Dosis	Seroprotección (a)	Seroconversión (b)	Factor de seroconversión (c)
Estándar de CHMP				>70%	>40%	>2.5
Sanofi Pasteur - NIAID USA ²	Virus fraccionado sin adyuvante 2 dosis: 0-28 días	451	90 mcg 45 mcg	58% <50%	57% 41%	
Sanofi Pasteur Francia ³	Virus fraccionado +/- aluminio 2 dosis: 0-21 días	300	30 mcg 30 mcg Al	52% 67%	53% 66%	2.0 3.4
Sinovac Biotech China ⁴	Virus completo + aluminio 2 dosis: 0-28 días	120	5 mcg 10 mcg	33% 78%	33% 78%	4.9 11.5
GlaxoSmithKline Bélgica ⁵	Virus fraccionado + AS03 2 dosis: 0-21 días	400	3.75 mcg	>80%		

N = nº de sujetos;

CHMP = Comité de evaluación de medicamentos humanos de la Agencia Europea EMA

NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases

(a) seroprotección = proporción de sujetos que consiguen un título de anticuerpos antihemaglutinina >40

(b) seroconversión = proporción de sujetos en los que se produce seroconversión o incremento significativo del título de anticuerpos antihemaglutinina (al menos aumento de 4 veces el título de anticuerpos)

(c) factor de seroprotección = ratio entre el título de anticuerpos postvacunación con respecto al de prevacunación

zada en el último ensayo clínico publicado cumple los tres criterios y podría ser aceptada para su comercialización, aunque el número de sujetos es bastante bajo y posiblemente se necesitaría algún estudio más para evaluar su eficacia y seguridad. Los resultados de la vacuna de GlaxoSmithKline, que incluye como adyuvante AS03, son especialmente alentadores porque la dosis que consigue una respuesta adecuada es 4 veces inferior a la de la vacuna de gripe estacional (3.75 mcg). Esta vacuna está siendo evaluada en un ensayo clínico que se está realizando en Europa con más de 5000 sujetos, en el que España está desempeñando un papel relevante porque ha incluido más de 1600. Esperamos que para primeros del año 2007 se disponga de los primeros resultados y que la vacuna pueda estar comercializada para finales de ese año. Otro adyuvante que podría ser útil es MF59 (una mezcla de escualeno, trioleato de sorbitan y polisorbato 80) que lo contienen algunas vacunas comercializadas y que se ha probado con éxito en otras vacunas como H5N3.

Los autores plantean que la producción de vacunas de virus completos debería ser mejor porque en el fraccionamiento se pierde un 20-30% del antígeno vacunal. No obstante, esto depende del método de fabricación y puede no ser igual en otros laboratorios.

Al igual que los estudios previos, se confirma que una sola dosis de la vacuna no es suficiente para alcanzar niveles protectores de anticuerpos, porque se trata de sujetos que no han estado expuestos previamente. No obstante, si son vacunados con esta vacuna prepanpandémica, es posible que cuando llegue la pandemia y se fabrique la vacuna específica con el virus patogénico sea su-

ficiente con una dosis en los sujetos previamente vacunados.

Una estrategia de preparación para la pandemia puede ser el empleo de una vacuna prepanpandémica con capacidad frente a heterovariantes para capacitar inmunitariamente a las personas que habrán de enfrentarse en primera línea a la gestión de una posible pandemia. Otra estrategia podría ser la de vacunar a esta población clave (o a toda la población dependiendo de la política sanitaria) con dos dosis de la vacuna prepanpandémica y en caso de pandemia recibir una dosis de recuerdo (booster) de la vacuna con la cepa pandémica para completar la inmunización con una cepa idéntica a la circulante y en el menor tiempo posible. Para esto es necesario comprobar que la vacuna prepanpandémica mantiene inmunidad a largo plazo, y sorprende que, en el estudio de la vacuna de virus completo que acaba de publicarse, la cantidad de anticuerpos es menor a los 56 días que a los 42. Por este motivo, en el estudio de GlaxoSmithKline que se está realizando en nuestro país se sigue a los pacientes hasta 6 meses para comprobar la duración de la respuesta inmunitaria, pero será necesario evaluar la eficacia de una dosis de recuerdo.

Otra posibilidad es tener almacenadas vacunas prepanpandémicas para un mínimo de 20% de la población, para poder utilizarlas de forma inmediata en caso de que se declare la pandemia, aunque su eficacia pueda ser menor que la de una vacuna que coincidiera exactamente con la cepa pandémica. El principal inconveniente de esta estrategia es que las vacunas almacenadas caducan al año o a los dos años, con lo que habría que reponerlas periódicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_09_28/en/index.html (consultado el 17 de octubre de 2006).
2. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 1343-51.
3. Bresson JL, Perronne C, Launay O, y col. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1657-64.
4. Lin J, Zhang J, Dong X, y col. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 991-7.
5. EUROPA PRESS. Empresas.-La vacuna antigripal frente al virus H5N1 de GSK ofrece una alta respuesta inmunitaria, según estudio. Nota de Prensa, 26 de Julio de 2006.

El Profesor José María Bayo Bayo

José Nicolás Boada Juárez

Me complace rescatar mediante estas líneas la memoria del Profesor José María Bayo Bayo, Catedrático de Farmacología, primero en Santiago de Compostela (1949-1955) y posteriormente de Salamanca (1955-1980), donde falleció prematuramente debido a un enfisema pulmonar.

Conocí a Don José María en su etapa salmantina, a partir de 1962, como alumno suyo de Farmacología. Algunos años después tuve la oportunidad de disfrutar de su magisterio directo al convertirme en Profesor Adjunto Interino de su Cátedra (1968-1970) y realizar mi tesis doctoral con él. A partir de entonces nos tuvimos un cordial y mutuo afecto, que continuó hasta su fallecimiento.

Don José María comenzó brillantemente su magisterio farmacológico en Santiago, y lo mantuvo durante su estancia salmantina. Sin embargo a mediados de los 70, la tórpida insuficiencia respiratoria, producida por un enfisema mal cuidado, agravado por su pertinaz hábito tabáquico, empezó a limitar su vitalidad, a lo que se unió el imposible sueño de trasladarse a Madrid para vivir con su mujer e hijas. Estos dos factores hicieron mella en él, aislándole paulatinamente del entorno universitario, y limitando poco a poco su actividad académica. En tal sentido, el Prof Bayo, dotado de una fina inteligencia y de sólidos conocimientos técnicos y teóricos, dejó mucho por hacer.

José María Bayo Bayo, nació en Zaragoza en 1916. En 1931, con poco más de quince años, inició los estudios de Medicina en la Facultad de aquella ciudad, como alumno libre (pues no tenía la edad reglamentaria). Tuvo como compañero de mesa de Anatomía a Don Perfecto García de Jalón, con quien compartiría estudios y una imperecedera y leal amistad. En quinto curso de carrera, la guerra civil supuso un violento hachazo al curso de sus estudios, los cuales pudo acabar inmediatamente tras la contienda, en 1940. Prontamente inicia el Doctorado con el Prof Benigno Lorenzo Velázquez, a la sazón en Zaragoza. Pero Velázquez se traslada a Madrid en 1941, acompañándole Jalón, que convence a su amigo José María a venirse también a la capital de España, donde poco después lee su tesis doctoral titulada "Antagonismo farmacológico por vía suboccipital e intravenosa de los hipnóticos barbitúricos y estimulantes centrales de la

respiración" (1942).

La colaboración entre Jalón y Bayo era ya estrecha en Zaragoza y va a seguir siéndolo ahora en Madrid. Ambos tenían que complementar sus sueldos trabajando en la incipiente industria farmacéutica madrileña, lo que no les quitaba tiempo para investigar. Así, en la primera mitad de los 40 aparecen las primeras publicaciones del grupo. Como puede imaginarse, los temas son variados, muy al uso de la época, todos ellos publicados en balbucientes revistas farmacológicas nacionales. De esta temprana etapa de colaboración con Jalón surge el trabajo por el que fueron reconocidos mundialmente en los laboratorios farmacológicos: el Ringer hipocálcico o "solución de Jalón", líquido nutricio para las preparaciones aisladas de útero de cobaya. La necesidad de detener la motilidad uterina para valorar adecuadamente el contenido en "pituitrina" de los extractos de hipófisis que recibían en los Laboratorios Llorente, les hizo ensayar un buen número de soluciones iónicas, encontrando que la deficitaria en calcio era la más apropiada. Poco después, Bayo marcha al Instituto de Farmacología de Zurich, donde aprende, junto a Gautier, técnicas de amplificación de señales mecánicas para el registro gráfico de contracciones intestinales. Ello le permitió presentar resultados novedosos en sus oposiciones a Cátedra, acabadas el 4 de diciembre de 1948. En ellas gana la plaza de Santiago, a la que se incorpora en 1949, en tanto que Jalón, con el número uno, elige Cádiz. Prontamente organiza la Cátedra compostelana, colaborando además de manera activa con los Laboratorios Zeltia, fundados en 1939. De esta etapa destacan los trabajos llevados a cabo con Peña en farmacología ocular con colinérgicos indirectos y con la adenocarpina.

Posiblemente, el deseo del Prof Villarino, a la sazón en Salamanca, de volver a su tierra gallega, le lleva a solicitar de Bayo la permuta de su plaza con la de Santiago, permuta que el Ministerio concede, y hace que Don José María pase a la ciudad castellana con lo que consigue estar

José Nicolás Boada Juárez
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina.
Universidad de La Laguna
Campus de Ofra
38071-La Laguna
c.e.: jboada@ull.es

Una vez en Salamanca, Don José María inicia el desarrollo de su Instituto Farmacológico, como a él le gustaba llamarlo

más cerca de su domicilio familiar, establecido en Madrid.

Una vez en Salamanca, Don José María inicia el desarrollo de su Instituto Farmacológico, como a él le gustaba llamarlo. Para ello cuenta con la colaboración de Barja, que le había acompañado de Santiago, y con Pedraz, adjunto de su cátedra durante largos años.

Desde una perspectiva actual es difícil estructurar la labor desarrollada por Bayo en Salamanca. Hubo un primer momento, tras su llegada de Santiago, en que le fue necesaria una adaptación a la nueva situación así como una cierta continuidad con los trabajos que había iniciado allí. En esos años, por ello, sigue publicando con sus colaboradores gallegos: De la Peña, Carballal, Ferreiros, etc. Una vez adaptado a Salamanca, comienza la dirección de nuevas tesis poniendo especial atención en los problemas derivados de la coagulación.

En los años 60, la facultad salmantina reunía a un grupo de profesores prestigiosos que impulsaron la docencia y la investigación: Reinoso en Anatomía, Zamorano en Histología y Anatomía Patológica, Pumarola en Microbiología, Balcells en Patología General, Gandarias en Bioquímica y Fisiología, Farreras en Médica, Llaveró en Psiquiatría, Sánchez Villares y Casado de Frías en Pediatría, Bartolozzi en Oftalmología, García-Pérez en Dermatología, etc, etc. Bayo fue Vice-Decano en esta facultad elitista y Director de la Residencia de Postgraduados (institución a la que me referiré más abajo).

Pero a finales de los 60 y principios de los 70, sin embargo, su actividad empieza a decaer como consecuencia dos factores: la lejanía del hogar familiar y la enfermedad pulmonar que acabaría con su vida. A pesar de todo, durante estos años conservaba su espíritu emprendedor, logrando atraer a un grupo de jóvenes licenciados que dieron sus primeros pasos junto a él, algunos de los cuales se dedicaron posteriormente a nuestra disciplina, entre ellos, y aparte de quien esto escribe, Ricardo Tostado, actualmente Profesor Titular en Salamanca; Salvador Alonso, farmacólogo de una importante compañía farmacéutica; Antonio Quintana, catedrático de Farmacología en la Universidad del País Vasco, y muchos otros que ocuparon puestos de responsabilidad asistencial tras concluir sus trabajos de tesis con Bayo. Son años en que la presencia de los farmacólogos salmantinos se hace sentir en los Congresos de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, que reunía a farmacólogos y fisiólogos, llegando a presentar cinco comunicaciones en el de Sevilla en 1973. Buena prueba de su espíritu emprendedor es la creación a media-

dos de los 70 del Departamento de Farmacología Clínica, Dietética y Toxicología, en el nuevo Hospital Clínico, para el que consiguió tres plazas vinculadas. Fue éste uno de los Centros pioneros en Farmacología clínica, lamentablemente desmantelado tras su fallecimiento.

Pero en la segunda mitad de los 70, Don José María empieza a sumirse lentamente en un estado melancólico que va minando su vida. Las limitaciones que le imponía la insuficiencia respiratoria eran cada vez más importantes, causando baja en repetidas ocasiones.

En aquellos momentos me hallaba ya en mi actual destino y no podía mantener con él los contactos del pasado, pero no dejaba pasar la ocasión para visitarle en su domicilio de Madrid, donde, a escondidas, me solicitaba que le encendiese un cigarrillo de los que yo traía de Canarias. Deseo al que nunca accedí: *"No me haga jurar en hebreo!"*, me increpaba. Le vi por última vez durante uno de sus ingresos en el Hospital de La Princesa.

Poco antes del Congreso de Farmacología de 1980 en el Puerto de la Cruz, que organizó nuestro Departamento, me informaron que había fallecido tras haberle encontrado gravemente enfermo, casi en solitario, en su habitación del salmantino Colegio Mayor Fonseca.

EL CIENTÍFICO

No es posible evaluar con ojos actuales la labor científica de quienes desempeñaron puestos universitarios de primer nivel hace cuarenta años. No sólo por las precariedades y vicisitudes derivadas de la contienda civil, sino porque entonces había enormes diferencias entre centros académicos. Tanto Santiago como Salamanca, a pesar de su solera, eran Universidades pequeñas; la de Salamanca, además, era conocida por sus enseñanzas literarias y humanísticas y poco por las científicas, posiblemente porque aquéllas eran más baratas. Y ello tenía un cierto peso en su política de desarrollo.

Fuere como fuere, no me ha sido posible obtener datos fidedignos del número de tesis doctorales dirigidas (a pesar de mi esfuerzo por conseguirlos); tampoco ha sido fácil tener acceso a las publicaciones en las revistas de aquella época. En definitiva, el material documental disponible para dibujar el perfil científico de Bayo resulta incompleto, razón por la que pido que este apartado de su semblanza sea considerado más como una obligación del guión que como una descripción ajustada a la realidad. Aún así trataré de presentar algunos datos de aquellos trabajos que me han parecido más singulares. Como introducción diré que una buena parte de

la preocupación científica de Bayo consistió en la búsqueda de modelos experimentales para el ensayo de fármacos y de sus mecanismos de acción. Muchos de sus trabajos responden a esta motivación.

Así, de la etapa previa a la consecución de la cátedra hay que destacar la ya descrita solución de Jalón y Bayo, publicada en *Farmacoterapia Actual* en 1945 (3, 313). En la misma línea, fueron autores de un "Nuevo método para la valoración de acetilcolina en el duodeno aislado de rata" (*Farmacoterapia Actual*, 2, 622-628, 1945). Y también a esa etapa corresponden otras publicaciones de temática dispersa como "Dissección farmacológica de la procaina-dietilaminoetanol, fracción activa hacia la colinesterasa" (*Farmacoterap. Actual* (2, 383-6, 1945); "Modificación de los efectos farmacológicos de la lobelina y nicotina por el núcleo tiazol (*Farmacoterap. Actual*, 3, 748-51, 1946); "Sustancia inductora de peristalsis en el duodeno liberada o aumentada en su acción por el ácido acético" (*Farmacoterapia Actual*, 4, 236-45, 1947), e incluso el descubrimiento de una bacteria histaminolítica en el medio ambiente. Inmediatamente tras la obtención de la Cátedra sale a la luz una publicación internacional, en colaboración con Holmdahl y Gautier. Se trata de la descripción del efecto inhibitorio de la tiamina sobre la motilidad intestinal en ratas, que publica en *Helvetica Physiologica Acta* en 1950 (8 (2), 128-136).

En la Facultad de Santiago se interesa por el mecanismo de acción de los agentes colinérgicos en el globo ocular presentando al I Congreso de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas una sorprendente comunicación sobre el efecto miótico de diferentes colinérgicos en variadas especies animales, encontrando que dicho efecto es distinto según las especies y que tal variación podría deberse a diferencias en la constitución proteica de los receptores. Continúa con la farmacología colinérgica describiendo en *Archivos del Instituto de Farmacología Experimental* (5, 164-94, 1953) el efecto de dos sustancias colinérgicas indirectas de síntesis, mintacol y mioticol. Se trata de un estudio bien sistematizado con gran profusión de preparaciones experimentales: presión arterial en el gato, corazón perfundido de conejo, corazón in situ de rana, motilidad intestinal del cobaya, músculo recto de la rana, amplitud respiratoria en gato, preparación ciático-gastronecmio y DL50 en la rata por vía IM. Teniendo en cuenta los medios disponibles en la época no cabe duda de que fue un trabajo realmente importante.

En el mismo año, estudia las propiedades farmacológicas de la adenocarpina, alcaloide obtenido de diferentes especies de *Adenocarpus*,

utilizando para ello una batería de tests farmacológicos igualmente variados. Los resultados fueron publicados en un excelente y extenso artículo en *Archivos del Instituto de Farmacología Experimental* (1953, 5, 156-194).

Ya en Salamanca se interesa por varios temas, pero entre ellos, por su originalidad, merece destacar un "Método para el estudio de la coagulación basado en la variación en la resistencia eléctrica de la red de fibrina" que publica con Zulua-ga Jaramillo en 1963 (*Archivos del Instituto de Farmacología Experimental*, 1963, 15, 75-93). El método se basa en las variaciones de impedancia a medida que la red de fibrina va progresando. Se observan dos fases, una de coagulación aparente y otra de coagulación real que acaba con la formación de las redes de fibrina. Los valores en ohmios del proceso se modifican por la adición de diferentes anticoagulantes, siendo posible diferenciar entre sus efectos sobre la coagulación aparente y sobre la real. Los resultados se reproducen en la sangre de los animales tratados con anticoagulantes. Soy testigo de la existencia de las cubetas especialmente diseñadas en metacrilato para albergar los inductores del campo eléctrico así como de los electrodos de registro conectados a un osciloscopio. Siempre me parecieron experimentos particularmente brillantes dignos de ser continuados.

Hacia 1965 empieza a ponerse de moda la farmacología del sistema simpático, impulsada en España por el grupo de Valdecasas, de Barcelona, y por el Prof. Sánchez, en Madrid. Bayo se apunta a este tren, y siguiendo algunas observaciones de Langer, intenta explorar la posibilidad de que los efectos de la noradrenalina pudieran ser potenciados por sus metabolitos endógenos, producidos en el lugar de liberación. Aunque previamente, él había publicado con Pedraz algunas observaciones en este campo, fui yo el encargado de darle continuidad, constituyendo mi tema de tesis. Tras muchos experimentos, negativos todos, encontramos que la administración por vía intravenosa previa de los metabolitos producía una clara potenciación de los efectos de las catecolaminas, tanto en sus efectos hipertensores como en su capacidad arritmógena. Fruto de estas observaciones fueron dos trabajos que publicamos conjuntamente (*Acerca de la fisiofarmacología de la metanefrina y normetanefrina*, *Acta Medica de Salamanca* (2/6), 203 216 (1973); *Potenciación del efecto arritmico de la adrenalina y noradrenalina por la metanefrina y normetanefrina en el gato*. *Arch. Farmacol. Toxicol.* 3, 117 124 ;(1977).

De manera simultánea empieza a interesarse por los diuréticos. En aquellos años cobra importancia los mecanismos renales de contracor-

En la Facultad de Santiago se interesa por el mecanismo de acción de los agentes colinérgicos en el globo ocular.

riente así como los modelos para el estudio del lugar de acción de los diuréticos. Bayo revisa el tema exhaustivamente y escribe en el Velázquez, en su XI edición (1970), el capítulo dedicado a los diuréticos. Se trata de una extensa y bien documentada revisión, que aprovecha para dar soporte teórico a algunos ensayos que conducen a dos tesis (Ricardo Tostado, 1972; Salvador Alonso, 1973) y varias comunicaciones. En algunos de estos ensayos utiliza como modelo la rana, que como es bien sabido utiliza su piel para la excreción de los solutos. A través de la medición en los cambios de peso de los animales y el contenido en iones del líquido eliminado consigue resultados interesantes, no sólo con los diuréticos sino con fármacos antineoplásicos, que comunica al Congreso de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas celebrado en Sevilla en 1973.

Por último, en su afán por obtener nuevos modelos experimentales, dedica parte de su tiempo a diseñar y conseguir un test de ulcerogénesis experimental en la rata, trabajo que constituyó la Tesis de Alejandro Pérez, prestigioso cirujano salmantino, cuyos resultados pueden hallarse en Acta Salmanticensis así como en el Libro Homenaje al Prof Velázquez (OTEO, Madrid, 1971). Mediante una combinación de inmovilización en diferentes posiciones en el espacio, ligadura de píloro y enfriamiento conseguía el desarrollo de úlceras por estrés que servían como modelo para el estudio de fármacos antiulcerosos. Poco después aplicó el procedimiento a una segunda tesis, la del cirujano digestivo Juan Manuel García, a la sazón Profesor Ayudante en Bilbao, en la que examinó el efecto de la saliva humana en la ulcerogénesis experimental

Seguramente podría hacer una exposición más detallada de su curriculum científico, pero entiendo que se trata solamente de tener una visión panorámica del quehacer científico de Don José María Bayo. Su originalidad en la elección de los temas y su "chispa" en la manera de plantearlos constituyen dos aspectos característicos de su personalidad en este terreno.

EL PROFESOR

Cuando el Profesor Bayo llegó a la Universidad de Salamanca en 1955, los estudiantes empezaron a llamar al entonces cuarto curso "el curso de la BBC", en alusión a las iniciales de Bayo, Balcells y Carrato, y no precisamente por las facilidades que éstos daban para superar la Farmacología, la Patología y la Anatomía Patológica, respectivamente. En efecto, Don José María, no sólo lo parecía: era un hueso. Y además, la Farmacología de aquellos años permitía poner toda clase de dificultades a los alumnos. Había que tragarse aquel Velázquez de dos tomos, con sus

fatigosos pies de páginas, si bien él utilizaba más el Litter para las clases. Solía llevarlo envuelto en un periódico para que los estudiantes no lo supiéramos. Tenían fama sus exámenes, de alto estrés, a base de tres temas escritos, con tiempo limitado, que controlaba con un voluminoso cronómetro que sonaba a los quince minutos de dictar cada pregunta. Habitualmente antes de iniciarse la prueba se dirigía a los examinandos para exhortarles a que hicieran un examen de conciencia profundo, a resultados del cual deberían abandonar voluntariamente el aula si no se sentían bien preparados. Esto lo hacía justo en el inicio del examen, refugiado tras unas pequeñas gafas oscuras. Lógicamente, casi siempre había una docena de cabizbajos estudiantes que terminaba saliendo del aula. Pero esto lo hacía no tanto por hueso sino por disminuir el trabajo que suponía la corrección de exámenes. Recordemos que eran los años de 500 alumnos por curso.

Don José María era un magnífico docente. Sabía adornar la aridez de la materia con imágenes muy atractivas, mostrando, además, un gran dominio de la materia y de la palabra; para los estudiantes de la época constituía una figura de elevado prestigio científico, pese a que no teníamos contacto directo con él. Cuando acudíamos a las demostraciones prácticas en su Cátedra podíamos ver que los laboratorios estaban siempre activos y equipados con instrumentos modernos. Lo que no quita para que mostrara constante y públicamente sus quejas por las carencias que había que soportar.

EL MAESTRO

Acabada la licenciatura, me incorporé al Departamento de Farmacología, procedente de Fisiología y de Dermatología, debido a una extraña carambola que no viene al caso explicar. Por consiguiente llegaba allí con ciertos conocimientos de laboratorio, pues había sido Alumno Interno con el Profesor Gandarias, Catedrático de Fisiología. Tal vez por eso puedo decir que el magisterio de Don José María era más intelectual que técnico. Sí que recorría a diario todas las unidades de trabajo y discutía los experimentos con todos, pero pocas veces le vimos poner sus manos en una preparación. Él mismo decía que estaba más para pensar que para otra cosa. Afloraban ya seguramente las limitaciones físicas de su insuficiencia respiratoria que le impedían permanecer mucho tiempo en pie.

En cierta ocasión intentó enseñarme una técnica de canulación en corazón de rana. Me pidió que le llevara un animal a su despacho, de los que habitualmente teníamos en el ranario, junto al material necesario. Don José María asió la rana como pudo, pero el escurridizo animal dio

En su afán por obtener nuevos modelos experimentales, dedica parte de su tiempo a diseñar y conseguir un test de ulcerogénesis experimental en la rata

Uno de los rasgos más característicos de su personalidad era su fulminante capacidad imaginativa. Repentizaba, a veces sin demasiado fundamento, sobre cuestiones de difícil solución; pero lo hacía con tal naturalidad que parecía estarlo viviendo

un prodigioso salto hacia una ventana próxima, desde donde se lanzó a un estanque situado en la mitad del patio interior de la Facultad. Lógicamente, en aquel momento se frustró el experimento.

Don José María leía bien el alemán, el inglés y el francés, lo que le permitía consultar la bibliografía más reciente; por otro lado, las colecciones de revistas farmacológicas se guardaban directamente en la Cátedra, lo que facilitaba aún más las consultas. Por lo general, solía entregar copias de revisiones que le parecían interesantes para que le hiciéramos un resumen de un par de folios, que además nos animaba a comentar con él. En cuanto a la preparación teórica que nos exigía tal vez pueda resumirse en lo que me espetó el primer día mi estancia en su Cátedra: *“Cuando se haya aprendido el Goodman, el Drill y el Litter podrá decir que sabe un poco de farmacología”*. Nunca me explicó por qué había excluido el Velázquez.

En el terreno práctico, era exigente con el registro escrito de los experimentos y especialmente con el tratamiento estadístico de los datos. De hecho, al final de cada semana nos pedía los resultados obtenidos para llevárselos a Madrid y procesarlos en el cerebro electrónico que había en el Consejo Superior.

Hay otras cuestiones que podría abordar aquí, algunas de ellas francamente interesantes e ilustrativas de su modo de pensar. Pero alargaría en exceso esta semblanza, que por definición ha de ser breve.

EL HOMBRE

En el terreno en el que mejor se movía Don José María era en la corta distancia. Ahí era un conversador ameno e infatigable. De ello pueden dar testimonio quienes por aquellos años nos alojábamos en una institución original e irrepetible, la Residencia de Postgraduados de la Facultad de Medicina, de la que Don José María era Director. Junto a él, tuvimos la suerte de convivir día a día, con personalidades de la Facultad y de la Medicina española, como Ciril Rozman, Rafael Alcalá Santaella, Valentín Conde y otros muchos que puntualmente invitábamos. Tal vez era allí donde más aprendíamos y donde Don José María daba la talla.

Ya lo he dicho, Bayo vivió toda su estancia salmantina con los ojos puestos en Madrid, donde tenía su residencia familiar, esposa y dos hijas. Hasta el punto de que se le atribuía la frase de que el mejor monumento de Salamanca era un pilón de carretera que ponía “a Madrid 209 km”. Aquel perenne deseo de estar al lado de su familia hizo estragos en su vida.

Uno de los rasgos más característicos de su personalidad era su fulminante capacidad imaginativa. Repentizaba, a veces sin demasiado fundamento, sobre cuestiones de difícil solución; pero lo hacía con tal naturalidad que parecía estarlo viviendo. En cierta ocasión, en un congreso al que presentaba una comunicación, fue preguntado sobre la posible influencia del estrés por aguilotinamiento en los efectos observados. Bayo, con toda naturalidad, respondió que los animales habían sido entrenados a pasar repetidamente bajo la guillotina; de hecho, para conseguir el alimento tenían que pasar todos los días por debajo de la cortante hoja; pues bien, un buen día, cuando el animal menos lo esperaba, la hoja caía sobre su nuca decapitándolo limpia y fría. Como es natural, en tales condiciones no había estrés posible. Aquella explicación nos dejó anonadados a todos cuantos habíamos visto lo que ocurría cuando caía aquella terrible y roma hoja.

En otra ocasión, y con motivo de otra comunicación, en la que presentaba el diseño de un aparato para el registro incruento de la respiración, se le preguntó si disponía ya de algún modelo construido. “Una media docena”, respondió, aunque ninguno de sus colaboradores jamás había visto alguno de ellos.

Podría parecer que estos comentarios llevaran a la conclusión de que Don José María fuera un parlanchín de feria. Nada más ajeno a la realidad. El Profesor Bayo era un científico sólido, tanto en lo teórico como en lo práctico. Estas anécdotas reflejan más que nada su especial capacidad para identificar preguntadores asaz impertinentes, que según él, merecían esas respuestas.

Y para finalizar esta breve semblanza, una pincelada más. Había en el fondo de sus sentimientos una huella imborrable de sus vivencias de la guerra civil, en la que había tenido que combatir junto a los “nacionales”. Me contaba que sus pulmones se habían enfermado en el frente porque para superar aquello había tenido que fumar y beber de todo. Lo cierto es que en el terreno político, y a pesar de las circunstancias del momento, en su espíritu predominaba un carácter abiertamente liberal y tolerante. Con ocasión del mayo francés, en Salamanca se produjeron algunas algaradas que dieron en el calabozo con algunos estudiantes, entre ellos el delegado de tercer curso. Don José María siempre tuvo un especial afecto a aquel muchacho, tal vez por comprender sus inquietudes. *“Camara-da, ¿cuándo ponemos el examen?”*, le preguntaba al estudiante. *“Cuando usted diga, Jefe”*, le contestaba éste.



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

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

Cinasa, citocina, linfocina...

El profesor Jesús Flórez Beledo escribe a los colaboradores de su libro “Farmacología Humana” y nos recuerda lo siguiente:

«Transcurridos unos años, parece que se van aceptando en español los términos *cinasa*, *citocina*, *linfocina*, etc. Como sabéis, fuimos los primeros en introducirlos (se refiere a su libro “Farmacología Humana”) pero, a la vista de que la mayoría usaba la “Qu” o la “K”, en la última edición decidimos seguir la tendencia general. Hoy día, en cambio, van utilizándose

cada vez más los términos etimológicamente correctos así que volveremos a incorporarlos en la nueva edición del libro».

AFT analizó en su día esta terminología (Navarro, Fernando. Buenas palabras para “El fármaco y la palabra”. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2004; 2 (2):139-141) y se decantó por la C, cinasa. Así pues, aunque nos cueste, la PKC será en español proteína cinasa C.

Antonio G. García

Discusor

La gramática inglesa es muy simple. A alguien que discute un trabajo, una ponencia de un simposio, congreso, jornada de trabajo (workshop), se le llama *discussant*, que deriva del verbo *to discuss*; se le encarga que anime el debate, que en ciencia significa argumentar, razonar, aportar ideas, criticar (en positivo) al ponente, despertar el interés de la audiencia.

Una vez, en una veraniega “Gordon Research Conference”, celebrada en New Hampshire, hice de “discussant” en una sesión de catecolaminas. El coordinador del simposio me recomendó que fuera duro y activo con los ponentes, obviamente en un tono amistoso, y que intentara fomentar la discusión y la participación de la audiencia. Como en estos simposios monográficos veraniegos participamos solo un centenar de científicos y el ambiente es amistoso (se organizan torneos de tenis, fiestas rociadas de cerveza, se habla de ciencia dando un paseo por los hermosos jardines

de los institutos de enseñanza secundaria que nos acogen), nunca llega la sangre al río ni el *discussant* sale mal parado.

En el DRAE (Diccionario de la Real Academia Española) he encontrado la palabra *discutidor*, que lo define como una persona propensa a disputas y discusiones, o aficionado a ellas. No aparece la palabra *discusor*, que da título a este comentario. La palabreja la ha inventado la “Fundación Educación Médica”, o los organizadores de una jornada sobre “Desarrollo Profesional Continuo y Regulación de la Profesión Médica”, que se celebró en el Ministerio de Sanidad y Consumo el pasado 7 de noviembre. Seguramente, el papel de *discusor* en esta jornada sería parecido al de *discussant* que yo desempeñé antaño en una “Gordon Research Conference”: Los organizadores han recurrido, sin duda, al anglicismo fácil, *discussant* equivale a *discusor*. Tomen nota los señores académicos de la lengua y enriquezcan nuestro DRAE con una nueva

Correspondencia:

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

palabra, discusor, persona que anima las tediosas sesiones de los congresos. ¿Por qué no decir animador? Por cierto, que la jornada de educación médica terminó con un “lunch” frío, según reza el programa. A estos educadores médicos les falta educación gramatical o, simplemente, consideran

más distinguido un “lunch” frío que un almuerzo frío. Por cierto, ¿qué es para ustedes un workshop? Lo menciono al principio de este comentario y me refiero a la palabreja como jornada o sesión de trabajo. Más largo pero más castellano, ¿verdad?

Antonio G. García

Target

En un coloquio de la radio, Don Pedro J. Ramírez se refirió repetidamente al público target de un periódico o un medio de comunicación. Me recordó a los farmacólogos que buscan un nuevo target farmacoterápico para tratar el cáncer colorrectal. Hay farmacólogos más ambiciosos que buscan fármacos multitargets para tratar a los pacientes que sufren la miserable enfermedad de Alzheimer.

el campamento de Robledo, en plena Sierra de Guadarrama en la milicia universitaria; nunca hacía blanco y rara vez lograba una buena diana. ¡Perdón! ¿He dicho blanco, diana? No es eso; quería decir target. Don Pedro, no se preocupe por el público target de su diario “*El Mundo*”; su línea editorial está haciendo diana, a juzgar por el constante aumento de la tirada de su periódico.

Yo era un desastre con el rifle cetme o con el mosquetón, cuando hice mis prácticas de tiro en

Antonio G. García

Uso correcto de algunos términos farmacológicos y médicos

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

- **ADN** (DNA)
- **AINE** (AINES es erróneo; la sigla AINE es válida para el singular y el plural)
- **Aleatorio** (randomizado)
- **Aleatorizar** (randomizar)
- **Aleteo** (flutter)
- **Aumento regulado** (up-regulation)
- **Bradicinina** (bradiquinina)
- **Citocina** (citoquina, citokina)
- **Cribado** (screening)
- **Derivación** (by-pass)
- **Diana terapéutica o blanco terapéutico** (target terapéutico)
- **Disminución regulada** (down-regulation)
- **Fármaco** (droga)
- **Interleucina** (interleuquina, interleukina)
- **Investigación extramuros** (outsourcing)
- **Linfocina** (linfoquina, linfokina)
- **Nifedipino** (nifedipina)
- **Proteína cinasa** (proteín quinasa, protein kinase)
- **Tolerabilidad** (tolerancia)

Abreviaturas frecuentemente usadas

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

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta hoy día a más de 30 millones de personas en todo el mundo. En los últimos años, el tratamiento para esta enfermedad se ha focalizado en el alivio de los síntomas, pero un mayor entendimiento de los mecanismos intrínsecos de la EA, principalmente de los mecanismos moleculares que la originan, ha provocado la aparición de nuevas estrategias terapéuticas como son las estatinas, AINEs, y las vacunas A β , estas últimas en fase de ensayo clínico. Esto nos hace esperar que alguna de estas novedosas terapias pueda estar disponible de aquí a 10 años. Cabe destacar que el tratamiento para la EA actualmente se centra en mejorar la calidad de vida del paciente, no en alargarla.

A continuación vamos a ver con más detalle en qué consisten algunas de estas nuevas terapias.

Inhibidores de secretasas

El A β es un fragmento proteolítico de la proteína precursora del amiloide (APP). Hay dos enzimas implicadas en la generación de péptidos A β : la β -secretasa (BACE), y la γ -secretasa (presenilina).

Los fármacos que inhiben la BACE, están en fase de investigación, pero existen muchos problemas para diseñar fármacos dirigidos a esta enzima, que tiene un gran bolsillo con muchos sitios de unión, por lo que es difícil conseguir inhibidores específicos.

El problema de inhibir la presenilina es su implicación en muchos otros procesos proteolíticos vitales de la célula como por ejemplo la señalización de Notch. Los estudios preliminares con fármacos inhibidores muestran una alta selectividad (a concentraciones nano- e incluso pico-molar) y una alta toxicidad en los estudios con animales.

La inhibición directa de estas enzimas, por tanto, aunque parece el tratamiento más lógico y directo plantea aún muchos problemas como puede observarse.

Lípidos y EA

En los últimos años se ha encontrado una relación directa entre el nivel de colesterol y la producción de A β 42, es más se han incluido la hipercolesterolemia y la hipertensión como factores de riesgo para esta enfermedad.

El tratamiento más avanzado para esta enfermedad, dirigido al control de lípidos, son las estatinas. Se ha observado una reducción muy importante del riesgo de desarrollar la enfermedad en los pacientes tratados, aunque también es cierto que se necesita un largo periodo de administración para ver estos efectos. Los ensayos clínicos con simvastatina muestran una dosis-dependencia en la reducción de los niveles plasmáticos de A β , pero el reducido número de pacientes estudiados, hace esperar estudios más profundos y de larga duración sobre estos compuestos para llegar a una conclusión.

AINE

La inflamación es un proceso que contribuye a la cascada patológica de la EA, ya que se encuentran abundante microglía y astrocitos activados, junto con citoquinas cerca de las placas amiloides. Se ha observado que el tratamiento crónico con AINE, reduce el riesgo de padecer EA. Cabría esperar que la acción protectora de los AINE se debiera a su acción antiinflamatoria, pero dado que en el caso de la prednisona y la hidroxiquinona no se ha observado efecto protector, es presumible que no sólo la inflamación esté involucrada.

Terapias dirigidas a la eliminación de A β

Solubilización de A β

Una vez que ya ha ocurrido el depósito de amiloide por la sobreproducción de A β o por otros procesos, la eliminación del A β cobra importancia. Una forma podría ser impedir su agregación. El A β se une a Cu y a Zn para agregarse, por lo que el uso de quelantes de estos elementos en el tejido cerebral con EA, podría solubilizar el A β . De hecho, el tratamiento de animales con Clioquinol, un antibiótico quelante de Cu, produjo una reducción sustancial de la carga de amiloide.

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con la combinación de este tipo de fármacos.

Degradación de A β

Existen un gran número de enzimas proteolíticas que degradan el A β y que se han ensayado tanto *in vitro* como *in vivo*: neprilisina, plasmina, enzima convertidora de angiotensina, y enzima convertidora de endotelina, pero aún no se ha determinado la utilidad terapéutica de las mismas.

Inmunización frente a A β

Otra estrategia terapéutica sería que el propio organismo eliminara los depósitos ya acumulados de A β , por lo que numerosos estudios se han centrado en encontrar un anticuerpo contra los péptidos A β . Numerosos ensayos en ratones consiguieron una reducción en los depósitos de este péptido, pero un ensayo en pacientes dio como resultado el desarrollo de una reacción inflamatoria posterior del Sistema Nervioso Central parecida a la meningoencefalitis en un 6% de los pacientes.

Es necesario trabajar más en estas vacunas y reducir su toxicidad antes de pasar a ensayos clínicos.

En conclusión, muchas vías terapéuticas nuevas se están abriendo camino en el tratamiento de EA, pero es necesario desarrollar un método de diagnóstico precoz que permita el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad, incluso antes de la aparición evidente de los síntomas, si la seguridad lo permitiera. Se llegaría entonces a la primera generación de fármacos y pro-fármacos dirigidos a las causas de la enfermedad y no a los síntomas.

Noelia Cañas
Instituto Teófilo Hernando

EL SILDENAFILO DISMINUYE LOS SÍNTOMAS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN NIÑOS

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) se define como un aumento de la presión de la sangre en las arterias pulmonares que pasan de 14 mmHg (niveles normales) a ≥ 25 mmHg. Esto es debido en parte al engrosamiento de la pared de las arterias y a la contracción de los músculos ubicados en su pared, que culmina en una pérdida de la flexibilidad de los vasos y en el aumento de la resistencia vascular y de la presión en estas arterias (Widlitz y Barst, 2003). Debido a esto, el ventrículo derecho del corazón necesita trabajar más para hacer que la sangre circule por los pulmones; el corazón se agranda debido al aumento de la carga de trabajo y el enfermo, frecuentemente, desarrolla una insuficiencia cardiaca. Por esto es una enfermedad de difícil diagnóstico y con un pronóstico grave. Es de baja prevalencia, 1-3 por 1 millón de personas, sin embargo los enfermos tienen una baja expectativa de vida (2,8 años para adultos y 10 meses para niños) (Mclaughlin y col., 2004). Los síntomas más frecuentes son una ligera falta de aliento, fatiga y dificultad para realizar ejercicios físicos incluso los de pequeña intensidad. En los niños viene acompañada también por hipoxemia y en los neonatos también con anomalías del parénquima pulmonar incluyendo aspiración

del meconio, neumonía y sepsis. Además, muchos casos de muerte súbita en niños están relacionados con HAP (Mclaughlin y col., 2004).

Se postula que la patogenia de la HAP tiene dos puntos extremos: un daño endotelial que genera una inflamación y/o mutaciones en el gen BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor-2) que controla el crecimiento y diferenciación en distintos tipos celulares (Humpl y col., 2004). Estas dos posibles causas cambiarían la actividad de distintos receptores celulares y segundos mensajeros intracelulares llevando a cabo una disminución del área de los vasos y generando el aumento de la presión vascular, que es la causa de la enfermedad. De hecho, se proponen distintos tratamientos que van desde terapias anticoagulantes, bloqueantes de los canales de calcio, prostaglandinas, análogos de prostaciclina (administrados a través de una bomba de infusión en funcionamiento constante con implante de un catéter intravenoso a través del pecho hasta el corazón del paciente), antagonistas del receptor de endotelina, óxido nítrico, inhibidores de elastasa, terapia génica, y en último caso, trasplante de pulmón. Debido a una serie de desventajas del uso de estas terapias, sobretudo en niños (alto coste, demasiados efectos colaterales y administración intravenosa) (Higenbottam y col., 1999), recientemente han surgido nuevas estrategias para el tratamiento de esta enfermedad, como por ejemplo los inhibidores de la enzima 5-fosfodiesterasa, que es el principio activo del Viagra (sildenafil). Como esta enzima es abundante en los vasos pulmonares y se ha visto que está sobreexpresada en enfermos de HAP (Zhao y col., 2001; Wharton y col., 2005), sería una importante herramienta contra la enfermedad, sobre todo en niños que son los que más sufren con los tratamientos actuales (Higenbottam y col., 1999). La isoenzima 5-fosfodiesterasa hidroliza el segundo mensajero GMPc, disminuyendo sus niveles y, por lo tanto, la relajación de la musculatura. El sildenafil inhibe esta isoenzima de una forma potente y altamente selectiva, impidiendo que se produzca la disminución del segundo mensajero y manteniendo un nivel de relajación normal en la musculatura.

Diversos autores han administrado el sildenafil a niños de distintas edades consiguiendo una mejora en los síntomas de la enfermedad. Humple y colaboradores, administraron sildenafil (0,25 a 1 mg/Kg, 4 veces al día) a 14 niños (edad media 9,8 años) con HAP y aplicaron un test por el que se les hacía caminar por 6 minutos (para probar la capacidad respiratoria), después de 6 semanas, 3, 6 y 12 meses de tratamiento. Con 6 meses de tratamiento, la distancia recorrida aumentó un 60%. Karatza y colaboradores, en 2005, administraron de 0,5 a 2mg/Kg a 3 niños con HAP y probaron

además de la capacidad respiratoria, la saturación de oxihemoglobina y la presión arterial sistémica. La distancia recorrida aumentó un 70%, la saturación de oxihemoglobina aumentó del 78% al 95% y no hubo alteraciones de la presión arterial. Siendo un fármaco de fácil administración y con una buena tolerancia (Humpl y col., 2005), sería un excelente arma contra la enfermedad que tanto cambia la vida de los enfermos, sobre todo de los niños, aumentando así su supervivencia.

Regiane Miranda
Instituto Teófilo Hernando

ÉXITO DE LA TERAPIA MOLECULAR EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome hematológico de células madre que se caracteriza por la excesiva proliferación de células del linaje mieloide. El fenómeno fue descubierto y descrito en 1960 por los científicos de Filadelfia Peter Nowell y David Hungerford. Progresó en tres estadios durante varios años: la fase crónica, la fase acelerada y la fase blástica final que termina con la vida del enfermo en menos de 6 meses. En apenas un cuarto de siglo, el abordaje de esta enfermedad, que supone un 15 por ciento de todas las leucemias, ha protagonizado una verdadera transformación. Las primeras opciones terapéuticas se basaban en agentes alquilantes como el busulfán, encaminado a aumentar la calidad de vida y prolongar la supervivencia, agentes quimioterapéuticos orales como la hidroxiurea, y trasplantes de médula ósea, que lograron retrasar la evolución a las fases finales de la enfermedad. La aparición del interferón en los años 80 abrió nuevas perspectivas, pero no ha sido hasta la llegada de la terapia molecular en 2003 cuando se ha empezado a hablar realmente de curación.

La mayoría de los casos de LMC se asocian con una anomalía cromosómica estructural identificada en 1973 por Janet D. Rowley consistente en una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que crea una versión acortada del cromosoma 22 conocida como cromosoma de Filadelfia y, a nivel molecular, la proteína de fusión Bcr-Abl, una tirosina quinasa citoplásmica constitutivamente activa. La identificación del papel crucial de la quinasa Bcr-Abl en la LMC permitió por primera vez definir una diana molecular cuya actividad difería claramente entre células cancerosas y normales. Se sabía de antemano, por tanto, que inhibidores selectivos de esta quinasa serían eficaces en LMC y tendrían menos efectos secundarios que los fármacos citotóxicos tradicionales. Uno de estos inhibidores, el imatinib (Gleevec®; Novar-

tis), se mostró altamente efectivo y con una toxicidad mínima, lo que revolucionó el tratamiento de la LMC y anunció la era actual de los fármacos anticáncer dirigidos a dianas moleculares.

Aunque el imatinib es ahora una terapia de primera línea establecida para la LMC que puede producir remisiones clínicas en la mayoría de los pacientes, particularmente en la fase crónica, está aumentando la resistencia a este fármaco a una tasa del 4% cada año. Esto es debido a la aparición de clones con mutaciones en el dominio quinasa de la enzima Bcr-Abl que impiden la unión del imatinib. Por lo tanto, se necesitan urgentemente nuevos fármacos para los pacientes de LMC. Otros inhibidores que se unan a Bcr-Abl con requerimientos conformacionales menos estrictos que imatinib, y que también inhiban las Src quinasas implicadas, serán activos frente a los mutantes resistentes al imatinib.

En junio de 2006 la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense aprobó el inhibidor de tirosina quinasa dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) para el tratamiento de adultos con leucemia mielógena crónica y con leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positiva, con resistencia o intolerancia a terapias previas, incluyendo el imatinib. Otros inhibidores de Bcr-Abl están en fases de desarrollo preclínicas o clínicas para el tratamiento de la LMC; el más avanzado de ellos es nilotinib, un inhibidor de Bcr-Abl más potente que el imatinib. Como el dasatinib, la mayoría de estos compuestos tienen una acción dual frente a Bcr-Abl y Src. Dos de ellos, SKI-606 y INNO-406 (NS-187), están en ensayos clínicos de fase I. Los inhibidores de quinasas duales ofrecen una actividad mayor que imatinib monoterapia en LMC, pero también podrían asociarse con nuevas toxicidades. Dasatinib y nilotinib son activos frente a todos los mutantes resistentes al imatinib, excepto el mutante T315I, pero MK 0457 (VX 680) podría serlo. Otros posibles inhibidores activos frente al mutante T315I incluyen el AT9283, el KW2449 y la homoharringtonina.

Cualquier beneficio en la supervivencia ejercido por estos inhibidores duales está aún por confirmar. El tratamiento a largo plazo de la LMC podría requerir una combinación de inhibidores de tirosina quinasa y posiblemente compuestos con otros mecanismos de acción, tanto convencionales como dirigidos. A medida que aumente nuestro conocimiento de la biología molecular de la LMC las opciones de tratamiento serán más certeras.

Silvia Lorrio González
Instituto Teófilo Hernando

Noticias

Los médicos promueven la prueba del VIH en el centro de salud para reducir el diagnóstico tardío

En manos de los médicos de familia está evitar que muchos pacientes descubran que están infectados por el VIH cuando han desarrollado alguna enfermedad oportunista. En España cada vez son más las transmisiones por vía heterosexual.



Los infectados por esta vía tienen menos percepción del riesgo, lo que se ha traducido en una mayor tasa de infradiagnóstico. La mayoría de ellos pasará por el centro de salud. La entrevista clínica permite al médico saber si hay conductas de riesgos y en consecuencia ofrecer la prueba del VIH. No es una tarea fácil y por ese motivo la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) ha elaborado una Guía de la Infección por VIH con Preguntas y Respuestas desde la Atención Primaria, con la colaboración de GlaxoSmithKline.

La doctora Cristina Aguado, coordinadora de la guía y del Grupo de Trabajo VIH/SIDA de semFYC, asegura que la población está más informada sobre la infección en general y sobre la prueba en particular, pero también "más relajada" en lo que a medidas preventivas se refiere. "Desde que hace unos años se habla de la cronicidad de la infección hay un relajo en la prevención. Además en España, todavía muchas personas tienden a asociarla erróneamente sólo con determinados grupos de población, sobre todo con los consumidores de droga, pasando por alto el riesgo que conllevan las prácticas sexuales sin protección".

La detección precoz del VIH/SIDA y su prevención fueron tareas que los médicos de familia asumieron a principios de los años 90 cuando la enfermedad alcanzaba su pico de incidencia y mortalidad. Desde finales de esa década, el control de la infección em-

pezó a ser una realidad que ha favorecido un cierto abandono de la prevención. De ahí que aquellas tareas vuelvan a ser una nueva prioridad para el médico de familia y un nuevo reto para la Atención Primaria (AP). El Tratamiento Antirretroviral (TAR) y la mayor supervivencia requieren mayores esfuerzos en el manejo de los efectos adversos, las interacciones medicamentosas, la aparición de resistencias y el asesoramiento familiar que no son ajenos al quehacer diario del médico de familia.

Según datos del Plan Nacional sobre SIDA, en España, están infectadas unas 125.000-150.000 personas. Cada año contraen el virus unas 3.000 personas, aunque uno de cada cuatro desconoce su condición de seropositivo hasta que aparecen los síntomas. En España, hay 70.000 casos declarados de SIDA desde el inicio de la infección y se estima que entre 50.000 y 70.000 infectados por el VIH están sin diagnosticar, ya que a medida que ha aumentado la transmisión por vía heterosexual se ha incrementado el infradiagnóstico.

En la guía se proponen las actividades que, desde la AP, pueden desarrollarse para la población general, las personas en situación de riesgo y las infectadas por el VIH. En la misma se hace especial hincapié en algunos problemas difíciles de manejar en la consulta diaria como son los relativos a la comunicación del diagnóstico, los tratamientos antirretrovirales o las vacunaciones que deben recibir estos pacientes.

Novartis crea un nuevo centro estratégico de I+D biomédico en Shangai

Novartis ha anunciado los planes actuales de creación de un centro integrado de Investigación y Desarrollo en biomedicina en el Parque de alta tecnología Zhangjiang de Shangai, que se convertirá en una parte integral de la red mundial de investigación y desarrollo del Grupo.

La creación de este centro estratégico es un compromiso asumido por Novartis para dirigir la investigación y desarrollo farmacéutico de vanguardia en China. También permitirá continuar la expansión de la potente red existente de alianzas en I+D que Novartis tiene en China.

Las actividades de investigación y desarrollo del centro se dedicarán inicialmente a la atención de las necesidades médicas urgentes en China y Asia, particularmente las causas infecciosas de cáncer endémico en la región.

"El centro de Shangai nos permitirá combinar los métodos modernos de descubrimiento de fármacos con los de la medicina tradicional china que se utilizan desde hace miles de años en China para el tratamiento de los pacientes. Este nuevo centro de investigación ayudará a Novartis a contribuir a las necesidades de los pacientes en China y en otros lugares y tiene posibilidades de convertirse en un centro mundial de innovación biomédica" dijo el Dr. Daniel Vasella presidente y consejero delegado de Novartis.

EL RINCÓN DEL LECTOR

Recogemos en esta sección una selección de novedades editoriales

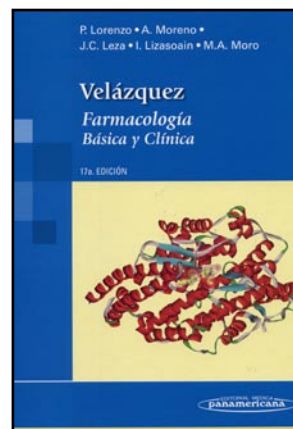
Velázquez *Farmacología básica y clínica. (17ª edición)*

Editores: Juan Carlos Leza Cerro, Ignacio Lizasoain Hernández, Pedro Lorenzo Fernández, Alfonso Moreno González, M^a Ángeles Moro Sánchez.

Editorial: Editorial Médica Panamericana.

Pocos libros de texto han sido capaces, como la Farmacología de Velázquez, de mantenerse actuales durante más de 70 años. Desde mayo de 1930 hasta nuestros días, en sus 16 ediciones y con distintos títulos, la Farmacología de Velázquez ha sido un referente internacional para todos los estudiosos de la disciplina.

En esta 17ª edición, este clásico de la Farmacología humana, ahora con el título "*Farmacología Básica y Clínica*" se presenta con una nueva orientación, incluyendo capítulos sobre las nuevas aportaciones de las ciencias biomédicas básicas a la terapéutica humana (nuevos métodos de síntesis de fármacos, terapia génica, farmacología molecular), además de una amplia sección dedicada a la Farmacología Clínica. Asimismo, el libro se presenta en un nuevo formato con numerosas ilustraciones, esquemas autoexplicativos y resúmenes de carácter didáctico.



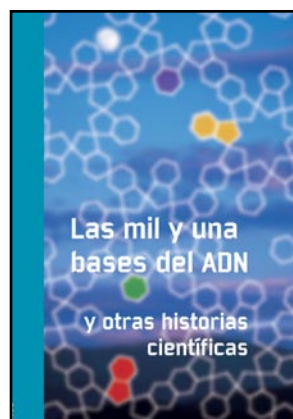
Los editores, profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid han conseguido la participación de más de 100 especialistas para que esta obra sea digna del honor que supone la reedición de un clásico entre los libros de Medicina.

Las mil y una bases del ADN y otras historias científicas

Autor: Jorge Laborda

Editorial: Hélice

Se trata de una recopilación de artículos de divulgación científica escritos por el autor y aparecidos en los periódicos La Tribuna de Albacete y, ocasionalmente, EL PAÍS y el Heraldo de Aragón en los últimos cuatro años. Son artículos que explican en unas mil palabras de una manera sencilla y entretenida los avances que se han ido produciendo en las ciencias, sobre todo de las ciencias biomédicas, si bien hay algunos dedicados a la astronomía, a la evolución del hombre y al origen de la vida.

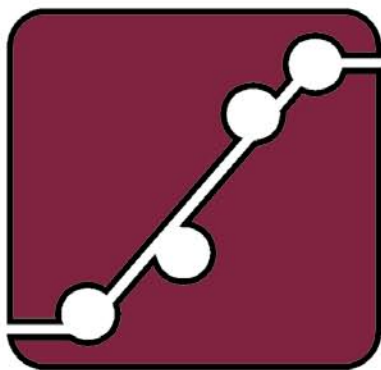


Los artículos se han escrito desde el año 2001 hasta la actualidad, lo que ha permitido, a la hora de realizar su selección para el libro, tener una perspectiva de la verdadera relevancia y evolución de las noticias científicas aparecidas en el periódico y que originaron los artículos periodísticos del autor. Además, para la selección de los artículos, se han seguido los criterios de rigor científico, a la vez que se emplea un lenguaje asequible sin caer en la frecuente utilización de anglicismos en el lenguaje científico, y haciendo especial hincapié –gracias al sentido del humor del autor– en que la ciencia puede ser atractiva y entretenida.

Pilar Trigueros Alarcón
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Comunicación
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
c.e.: pilar.trigueros@uam.es

la SEF informa

LA SEF INFORMA



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>

Congresos

CONGRESOS

22 -25 Abril 2007

3rd World Congress of the Board of
Pharmaceutical Sciences of FIP PSWC2007/
PharmaSciFair Exhibition Amsterdam

<http://www.pswc2007.org>

2008

IX World Conference of Clinical Pharmacology
and Therapeutics 2008, Quebec, Canada

<http://www.iuphar.org.evencong.html>

17 - 19 Septiembre 2007

29 Congreso de la Sociedad Española de
Farmacología. Alcalá de Henares. Madrid

<http://www.socesfar.com>

17-23 Julio 2010

6th World Congress of Pharmacology 2010,
Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk>

PREMIOS XXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

A lo largo del año 2007 se publicarán en los distintos números de la revista *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* las comunicaciones y pósters que resultaron premiadas en el 28 Congreso Nacional de la SEF. Muchas gracias.

Premio Farmacología 2005

Dra. Concepción Peiró Vallejo



En el marco del 28 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología que se celebró en Santiago de Compostela del 19-22 de septiembre, se entregó el Premio de Farmacología 2006.

Dotado con 9.000 euros, el proyecto ganador ha sido el titulado "Resistencia a insulina, disfunción endotelial e inflamación vascular: papel de las adipocinas" de la Dra. Concepción Peiró Vallejo, de la Facultad de Medicina, UAM.

Socios Corporativos

ABBOT LABORATORIES
ALMIRALL PRODESFARMA
AVENTIS PHARMA
BIOIBÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM
BRISTOL MYERS SQUIBB
LABORATORIOS DR. ESTEVE
FAES FARMA
FARMAINDUSTRIA
FUNDACIÓN ASTRAZÉNECA
GRÜNENTHAL
GRUPO FERRER
GLAXO SMITHKLINE
IPSEN PHARMA
LABORATORIOS LÁCER
LILLY
LABORATORIOS MADAUS
LABORATORIOS MENARINI
MERCK SHARP DOHME
NOVARTIS FARMACÉUTICA
PFIZER
LABORATORIOS ROVI
LABORATORIOS SALVAT
SCHERING PLOUGH
GRUPO URIACH

Canales de potasio voltaje-dependientes KV: Diana común para vasoconstrictores pulmonares.

Ángel L. Cogolludo.

1. PAPEL DE LA VASOCONSTRICCIÓN PULMONAR EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

La hipertensión pulmonar (HP) se define como la existencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo o superior a 30 mmHg durante el ejercicio¹. La HP es una enfermedad progresiva que generalmente conlleva la muerte del paciente al cabo de tres años en ausencia de tratamiento. Durante los últimos años, mediante el empleo de abordajes farmacológicos y/o genéticos se ha conseguido identificar nuevos mecanismos implicados en la fisiopatología de la HP, lo que ha permitido la introducción de nuevos fármacos que mejoran sensiblemente la actividad física y prolongan la supervivencia². Si bien la etiopatogenia de las distintas formas de HP es todavía desconocida, tres factores parecen ser los causantes del aumento de las resistencias vasculares pulmonares que caracterizan esta enfermedad: vasoconstricción, remodelado de las arterias pulmonares (AP) y trombosis². La vasoconstricción pulmonar, debida a un exceso de estímulos vasoconstrictores o a un defecto de los vasodilatadores, es considerada un componente temprano en el proceso que conduce a la HP, e incluso puede desempeñar un papel predominante en la misma tal y como algunos hallazgos recientes sugieren³. De hecho, el tratamiento farmacológico va encaminado a producir una relajación del músculo liso vascular y vasodilatación⁴. Uno de los principales inconvenientes relacionados con los fármacos vasodilatadores empleados en el tratamiento de la HP es su pobre selectividad por el territorio pulmonar y la alta incidencia de efectos secundarios a nivel sistémico, que empeoran la situación clínica. Por ello, el vasodilatador ideal para el tratamiento de la HP debería ser selectivo por el territorio pulmonar, para lo cual sería preciso contar con formas farmacéuticas que permitieran la liberación del fármaco exclusivamente a nivel pulmonar o con fármacos que actuasen sobre procesos específicos del territorio vascular pulmonar. En definitiva, es evidente que el estudio de los mecanismos implicados en el control del tono vascular pulmonar contribuiría de manera fundamental a mejorar el conocimiento de

la fisiopatología de la circulación pulmonar y podría aportar información relevante para la identificación de nuevas dianas farmacológicas útiles en el tratamiento de diversas patologías, especialmente la HP. El control del tono vascular pulmonar viene determinado por un gran número de factores vasoactivos que, a través de una gran diversidad de vías de señalización, actúan sobre distintas dianas presentes en las células musculares lisas de arteria pulmonar (CMLAP). En los últimos años, nuestro grupo ha estudiado los mecanismos implicados en la vasoconstricción pulmonar inducida por el tromboxano A₂ (TXA₂) y la serotonina (5-HT), que junto con la endotelina-1, son los principales factores vasoconstrictores asociados a diversas formas de HP. Más concretamente, nuestro interés se ha centrado en la posible modulación que estos factores vasoactivos pudieran ejercer sobre los canales de potasio voltaje dependientes (K_v), de enorme interés a nivel pulmonar tanto desde el punto de vista fisiológico como patológico (ver sección 3).

2. PAPEL DEL TROMBOXANO A₂ Y DE LA SEROTONINA EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

El tromboxano A₂ (TXA₂) y la serotonina (5-HT) son factores vasoactivos con potentes acciones vasoconstrictoras, mitogénicas y proagregantes^{5,6}. Sus acciones vasoconstrictoras son especialmente pronunciadas en el territorio pulmonar, donde participan en el control del tono vascular en situaciones fisiológicas y, especialmente, patológicas. De hecho, se han encontrado niveles plasmáticos elevados tanto de TXA₂^{7,8} como de 5-HT⁸ en HP. Para llevar a cabo sus efectos, el TXA₂ se une generalmente a sus receptores específicos (TP), mientras que la 5-HT puede actuar uniéndose a sus receptores 5-HT_{1B/D}, 5-HT_{2A} y/o 5-HT_{2B} o bien, pasando al interior celular mediante su transportador específico (5-HTT). El interés por la 5-HT en la HP surgió tras la observación de que pacientes tratados con fármacos anorexígenos (fenfluramina o dexfenfluramina), que inducen la liberación de 5-HT de las plaquetas, inhiben el 5-HTT y estimulan los receptores para la 5-HT, presentaban hasta 23 veces mayor riesgo de sufrir HP⁹. Desde entonces, la "teoría de la serotonina en la

Ángel L. Cogolludo
Departamento de
Farmacología. Facultad de
Medicina. Universidad
Complutense de Madrid.
28040, Madrid.
e.e.: acogolludo@ift.csic.es

HP'' se ha sustentado en numerosos hallazgos posteriores que a continuación se enumeran: 1) La sobreexpresión del 5-HTT o polimorfismos en el gen que codifica el 5-HTT se asocian a HP^{10,11}. 2) En ratones que carecen del 5-HTT o de receptores para la 5-HT se reduce la HP inducida por hipoxia^{12,13}. 3) Finalmente, la inhibición farmacológica de los receptores 5-HT_{1B} y/o 5-HT_{2A} o del 5-HTT atenúa y/o revierte el desarrollo de HP y prolonga la supervivencia en modelos animales de HP¹³⁻¹⁵. No es de extrañar, por tanto, que el estudio de los mecanismos implicados en las acciones de la 5-HT a nivel pulmonar haya sido un campo de especial interés en investigación durante los últimos años.

3. CANALES DE POTASIO VOLTAJE-DEPENDIENTES (K_v) EN LA REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR PULMONAR.

Los canales de potasio desempeñan un papel fundamental en el control del potencial de membrana de las CMLAP y, como consecuencia, en la regulación del tono vascular pulmonar^{16,17,18}. Así, la activación de los canales de potasio produce hiperpolarización de la membrana, mientras que su inhibición la despolariza, produciendo la activación de los canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes tipo L, aumento de la concentración de calcio intracelular ([Ca²⁺]_i) y vasoconstricción de las arterias pulmonares. De entre los distintos canales de potasio presentes en las CMLAP, los canales de potasio voltaje-dependientes (K_v) han despertado un enorme interés debido a diversas razones¹⁸: 1) Son los canales que en mayor proporción contribuyen a la corriente de

potasio total registrada en las CMLAP y al control del potencial de membrana de las mismas. 2) De hecho, su inhibición da lugar a la despolarización de la membrana y a la contracción de las CMLAP. 3) Son modulados por diversos mediadores vasoactivos (Tabla 1). 4) La inhibición de estos canales, y en particular de los canales K_v1.5 y K_v2.1, está implicada en la vasoconstricción pulmonar hipóxica, que permite la distribución del flujo sanguíneo pulmonar a zonas mejor ventiladas ante condiciones de hipoxia moderada. 5) Finalmente, una disminución tanto de la expresión como de la actividad de los canales K_v se ha implicado en la etiopatogenia de la HP primaria, o inducida por hipoxia crónica o por la administración de fármacos anorexígenos. Los canales K_v están formados por cuatro subunidades K_vα, que constituyen el poro del canal, y por subunidades citosólicas K_vβ que regulan la actividad del canal. De entre la gran variedad de canales K_v expresados en CMLAP, los K_v1.5 han suscitado un especial interés puesto que una disminución de su expresión y/o actividad así como mutaciones de K_v1.5 aparecen en diversas formas de HP^{19,20} y, lo que es más importante, la transfección in vivo del gen que codifica para K_v1.5 reduce la HP²⁰.

En base a toda la información presentada, nuestra hipótesis de trabajo se basaba en que las acciones vasoconstrictoras del TXA₂ y de la 5-HT en arterias pulmonares podrían estar mediadas, al menos en parte, a través de la modulación de los canales K_v, lo que permitiría establecer una conexión entre distintos mecanismos implicados en la fisiopatología de la HP.

Tabla 1 | Modulación de canales K_v en CMLAP.

MEDIADOR	EFEECTO	MECANISMO	TEJIDO (Arteria pulmonar)
TxA ₂	Inhibición	PKC atípicas (PKCζ)	Rata Cerdo
ET-1	Inhibición	PKC clásicas	Humano Rata
5-HT	Inhibición	PKC c/Tirosina kinasa	Rata
Anorexígenos	Inhibición	¿Directo?	Rata
Hipoxia	Inhibición	¿Directo? ¿Mediador redox?	Rata Perro
		K _v 1.5	CMLAP de rata transfectadas con hKCNA5 Células CHO transfectadas con hK _v 1.5
		K _v 2.1	Rata
NO	Activación		Rata (Cultivo primario)
AMP cíclico	Activación		Rata

Efectos y mecanismo de acción de diferentes mediadores vasoactivos sobre los canales KV en CMLAP aisladas de distintas especies. (Adaptado de referencia 18).

Para llevar a cabo nuestros experimentos registramos la corriente K_v en miocitos de arteria pulmonar de rata utilizando la técnica de parche de membrana (patch-clamp)^{10-13,15}. El U46619, un análogo del TXA_2 , inhibió la corriente K_v (Figura 1) y despolarizó la membrana celular de forma concentración-dependiente. Estos resultados nos llevaron a pensar que la despolarización resultante del bloqueo de los canales K_v podría facilitar la entrada de Ca^{2+} al interior de la célula a través de los canales voltaje-dependientes tipo L y, así participar en el efecto vasoconstrictor pulmonar del TXA_2 . En efecto, tanto la contracción como el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ inducidos por el U46619 en arterias pulmonares incubadas con fura-2 fueron marcadamente inhibidos tanto por la nifedipina (un bloqueante de los canales de Ca^{2+} tipo L) como por el pretratamiento con una elevada concentración de KCl (60 mmol/L, que anula la contribución de los canales de K^+). Asimismo, el U46619 no modificó la corriente de Ca^{2+} tipo L registrada en miocitos aislados, lo que descartaba un efecto directo de este fármaco sobre los canales de Ca^{2+} e implicaba una modulación indirecta de los mismos por la despolarización resultante de su interacción con los canales de K^+ . Con la intención de conocer más profundamente el mecanismo de vasoconstricción pulmonar del TXA_2 , se llevaron a cabo experimentos en presencia de diversos inhibidores de proteína cinasas. La contracción inducida por el U46619 no se modificó con los inhibidores de tirosina o Rho cinasas (genisteína e Y-27632, respectivamente), pero fue inhibida marcadamente por los inhibidores de la PKC estaurosporina y calfofostina C. Debido a que la PKC representa una familia de al menos doce isoformas²¹, realizamos experimentos en presencia de inhibidores más selectivos por las distintas isoformas (bisindolylmaleimide I, Gö-6976 y Gö-6983)²¹.

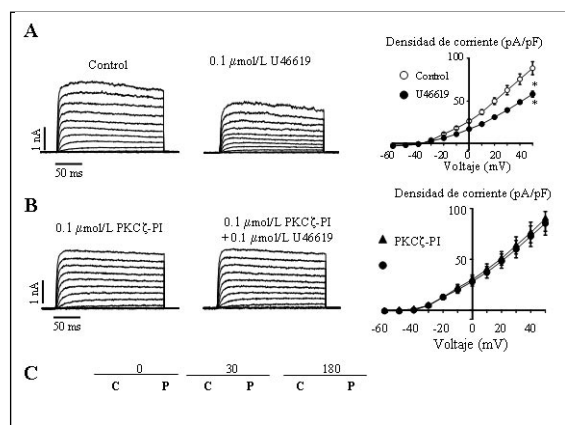


Figura 1 | Efectos del U46619 sobre la corriente K_v registrada en CMLAP en ausencia (panel A) y presencia del pseudosubstrato inhibidor de la PKC ζ (panel B). Asimismo se muestran las relaciones corriente-voltaje en las distintas situaciones. Panel C: Western blots de las fracciones citosólica (C) y particulada (P) de homogenados de arteria pulmonar en ausencia de U46619 (1 μ mol/L, 0) o tras su exposición durante 30 y 180 segundos, empleando un anticuerpo dirigido al dominio C-terminal de la PKC ζ . (Adaptado de referencia 24).

La inhibición de los efectos del U46619 producida por el Gö-6983 y la ausencia de efecto de los otros dos fármacos indicaba que se trataba de una de las isoformas atípicas de la PKC (ζ o λ). Mediante Western blot identificamos la presencia de la PKC ζ pero no la de la PKC λ en las arterias pulmonares. La PKC ζ se distribuía más ampliamente en la fracción citosólica y sufría una rápida translocación a la membrana tras la estimulación con U46619 (Figura 1). Asimismo, un pseudosubstrato inhibidor de la PKC previno el efecto inhibitorio del TXA_2 sobre los canales K_v y atenuó marcadamente su efecto vasoconstrictor pulmonar. Estos datos indicaban un importante papel de esta isoforma en la acción vasoconstrictora del TXA_2 . En un estudio posterior²², demostramos que esta vía (receptores TP-PKC ζ -canales K_v) es también operativa en arterias pulmonares de cerdo, si bien su papel funcional varía durante el desarrollo postnatal, lo que permite explicar la eficacia de diversos agentes vasodilatadores.

Al igual que el análogo del TXA_2 , la 5-HT inhibió la corriente K_v (Figura 2) y despolarizó la membrana de las CMLAP de forma concentración-dependiente. El efecto inhibitorio de la 5-HT se prevenía con ketanserina, un antagonista de los receptores 5-HT $_{2A}$, y con el inhibidor del 5-HTT fluoxetina, pero no con otros inhibidores del 5-HTT tales como fluvoxamina, paroxetina o citalopram, ni con el antagonista de receptores 5-HT $_{1B}$ SB224289. Nuestros resultados nos indicaban que los efectos de la 5-HT estaban mediados fundamentalmente a través de la activación de los receptores 5-HT $_{2A}$. El distinto comportamiento de la fluoxetina con respecto a los otros inhibidores del 5-HTT sugiere que este fármaco actúa a través de un mecanismo independiente del 5-HTT. Una posibilidad es que los efectos de fluoxetina sean consecuencia de un antagonismo sobre receptores 5-HT $_{2A}$ puesto que este fármaco, al contrario que otros inhibidores del 5-HTT, presenta una afinidad relativamente alta por el receptor 5-HT $_{2A}$ ($K_i \sim 140$ nM)²³.

La 5-HT también inhibía la corriente generada a través de los canales $K_v1.5$ expresados de forma estable en células Itk. De nuevo, esta inhibición se prevenía en presencia de ketanserina. A continuación, estudiamos la vía de señalización implicada en las acciones de la 5-HT sobre la corriente K_v en CMLAP. Al contrario que en el caso del TXA_2 , el tratamiento con un pseudosubstrato inhibidor de la PKC ζ no modificó los efectos electrofisiológicos inducidos por la 5-HT. Sin embargo, los inhibidores de la fosfolipasa C (U-73122), de PKC clásicas (Gö6976) y de tirosina kinasas (genisteína y tirfofostina 23) previnieron el efecto de la 5-HT. De acuerdo con estos resultados, el vanadato (un inhibidor de tirosina fosfatasas) potenció el efecto inhibitorio inducido por una baja concentración de 5-HT (0.1 μ M). En conjunto, estos resultados mostraban un papel importante de las tirosina kinasas en los efectos electrofisiológicos inducidos por la 5-HT. Cabe destacar que no encontramos cambios en los niveles de fosforilación de residuos

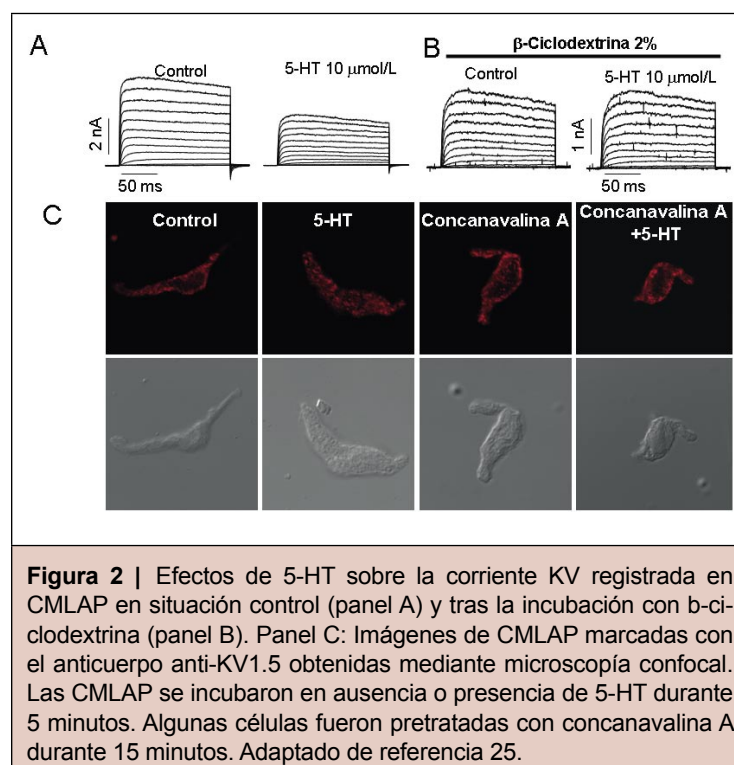
de tirosina o serina de la proteína $K_v1.5$ tras la exposición a 5-HT, lo que descartaba una modulación directa sobre el canal. Sin embargo, encontramos que la 5-HT inducía la fosforilación de residuos de tirosina en, al menos, 2 proteínas cuya identidad desconocemos (con un peso molecular de 20-24 kDa), que co-inmunoprecipitaban con $K_v1.5$.

A continuación, analizamos el posible papel de las caveolas, que son microdominios especializados de la membrana plasmática constituidos por proteínas de membrana como la caveolina-1 e implicadas en procesos de endocitosis y transducción de señales. Mediante la técnica de Western blot encontramos que la caveolina-1 y los receptores $5-HT_{2A}$ co-inmunoprecipitaban con los canales $K_v1.5$. Asimismo, dicha coimmunoprecipitación aumentaba marcadamente tras la exposición a 5-HT. Para analizar el papel funcional de las caveolas en la respuesta a 5-HT incubamos CMLAP con ciclodextrina (2% durante 2 horas), un fármaco que destruye los dominios lipídicos de la membrana (Figura 2). En estas condiciones, la 5-HT no modificó la corriente generada a través de los canales K_v . Resultados similares se obtuvieron tras la incubación con concanavalina A, un fármaco ampliamente empleado como inhibidor de procesos de endocitosis. Finalmente, las imágenes de CMLAP obtenidas mediante microscopía confocal revelaron que los canales $K_v1.5$ se encontraban preferentemente en la membrana celular, pero tras la exposición a 5-HT, se localizaban, al menos parcialmente, en el citosol y este efecto se prevenía tras la incubación con concanavalina A (Figura 2). Estos resultados indi-

caban que la reducción de la corriente K_v inducida por la 5-HT era consecuencia, al menos en parte, de una menor proporción de canales $K_v1.5$ funcionales (en la membrana).

En último lugar estudiamos la implicación de estos mecanismos en la contracción de la arteria pulmonar inducida por la 5-HT. Encontramos que todos los fármacos que prevenían la acción inhibitoria de la 5-HT sobre los canales K_v también inhibían la contracción inducida por el agonista. Estos resultados indicaban que la vía a través de la cual la 5-HT inhibía los canales K_v (activación de receptores $5-HT_{2A}$, activación de fosfolipasa C, de PKC clásicas, tirosina kinasas y mecanismos de endocitosis), desempeñaba un papel importante en la contracción pulmonar inducida por la 5-HT.

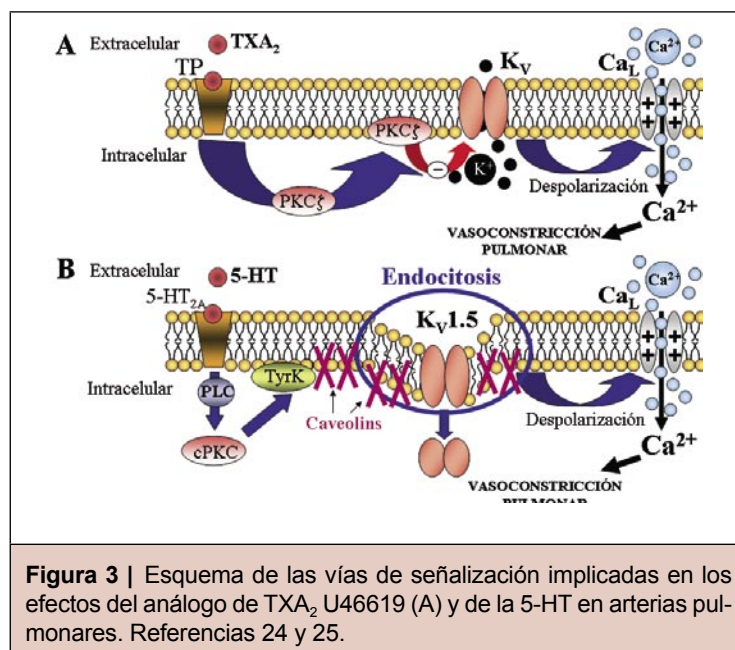
En resumen, nuestros resultados demuestran que el TXA_2 (vía receptores TP-PKC ζ) y la 5-HT (vía receptores $5-HT_{2A}$ -tirosina kinasas-endocitosis) inhiben los canales K_v en arterias pulmonares, lo que contribuye a la vasoconstricción inducida por ambos agonistas (Figura 3). Estos datos resaltan el papel de los canales K_v como una diana común para vasoconstrictores pulmonares y refuerzan su papel en la HP. En función de los resultados obtenidos, podríamos especular acerca de posibles dianas terapéuticas novedosas entre las que nos podríamos encontrar con antagonistas de los receptores TP o $5-HT_{2A}$ o con inhibidores de tirosina kinasas y PKC ζ , y posiblemente, estrategias de terapia génica que persigan la restauración, por ejemplo de los canales $K_v1.5$.



AGRADECIMIENTOS

Este premio es fruto del trabajo conjunto de un grupo que aúna una enorme capacidad de sacrificio con una exquisita calidad humana, y al que me siento orgulloso

de pertenecer. Quisiera extender mi agradecimiento a todos los miembros del Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid, por el apoyo recibido a lo largo de estos años.



BIBLIOGRAFÍA

- Rubin L. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987; 104: 236-250.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S-24S.
- Hyvelin JM, Howell K, Nichol A, Costello CM, Preston RJ, McLoughlin P. Inhibition of Rho-kinase attenuates hypoxia-induced angiogenesis in the pulmonary circulation. *Circ Res* 2005;97:185-91.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-1436.
- Halushka PV, Mais DE, Mayeux PR, Morinelli TA. Thromboxane, prostaglandin and leukotriene receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:213-239.
- MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-Hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000;131:161-168.
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between thromboxane and postacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
- Herve P, Launay JM, Scrobocaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubeau P, Cerrina J, Duroux P, Drouet L. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-254.
- Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:609-616.
- Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Furham C, Bugnet A-S, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the SERT gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839-1844.
- Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, Simonneau G, Darteville P, Hamon M, Adnot S. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-1150.
- Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, Lesch KP, Raffestin B, Hamon M, Adnot S. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest* 2000;105:1555-1562.
- Keegan A, Morecroft I, Smillie D, Hicks MN, MacLean MR. Contribution of the 5-HT(1B) receptor to hypoxia-induced pulmonary hypertension: converging evidence using 5-HT(1B)-receptor knockout mice and the 5-HT(1B/1D)-receptor antagonist GR127935. *Circ Res* 2001;89:1231-1239.
- Guignabert C, Raffestin B, Benferhat R, Raoul W, Zedig P, Rideau D, Hamon M, Adnot S, Eddahibi S. Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2005;111:2812-2819.
- Hironaka E, Hongo M, Sakai A, Mawatari E, Terasawa F, Okumura N, Yamazaki A, Ushiyama Y, Yazaki Y, Kinoshita O. Serotonin receptor antagonist inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension and prolongs survival in rats. *Cardiovasc Res* 2003;60:692-699.
- Archer S, Souil E, Dinh-Xuan AT, Schremmer B, Mercier JC, El Yaagoubi A, Nguyen-Huu L, Reeve HL, Hampel V. Molecular identification of the role of voltage-gated K⁺ channels, Kv1.5 and Kv1.2, in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potential in rat pulmonary artery myocytes. *J Clin Invest* 1998;101:2319-2330.
- Yuan X-J, Wang J, Juhaszova M, Golovina VA, Rubin LJ. Molecular basis and function of voltage-gated K⁺ channels in pulmonary arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1998;274:L621-L635.
- Cogolludo A, Moreno L, Villamor E. Mechanisms controlling vascular tone in pulmonary arterial hypertension: Implications for vasodilator therapy. *Pharmacology* 2007; En prensa.
- Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV Jr, Gaine SP, Orens JB, Rubin LJ. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98:1400-1406.
- Pozeg ZI, Michelakis ED, McMurtry MS, Thebaud B, Wu XC, Dyck JR, Hashimoto K, Wang S, Moudgil R, Harry G, Sultanian R, Koshal A, Archer SL. In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel Kv1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats. *Circulation* 2003;107:2037-2044.
- Way KJ, Chou E, King GL. Identification of PKC-isoform-specific biological actions using pharmacological approaches. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:181-187.
- Cogolludo A, Moreno L, Lodi F, Tamargo J, Perez-Vizcaino F. Postnatal maturational shift from PKCζ and voltage-gated K⁺ channels to RhoA/Rho kinase in pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2005;66:84-93.
- Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1305-1322.
- Cogolludo A, Moreno L, Bosca L, Tamargo J, Perez-Vizcaino F. Thromboxane A₂-induced inhibition of voltage-gated K⁺ channels and pulmonary vasoconstriction: role of protein kinase Cζ. *Circ Res* 2003;93:656-663.
- Cogolludo A, Moreno L, Lodi F, Frazziano G, Cobefio L, Tamargo J, Perez-Vizcaino F. Serotonin inhibits voltage-gated K⁺ currents in pulmonary artery smooth muscle cells: role of 5-HT_{2A} receptors, caveolin-1, and KV1.5 channel internalization. *Circ Res* 2006;98:931-8.

Effects of simvastatin on human atrial plateau currents

Vaquero M, Núñez L, Gómez R, Caballero R, Tamargo J, Delpón E.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia que presenta mayor prevalencia en la población general y la que más hospitalizaciones y gastos sanitarios origina, constituyendo además un factor de riesgo independiente que duplica la mortalidad de los pacientes¹. Recientemente se ha demostrado que la FA, *per se*, altera las propiedades electrofisiológicas auriculares de tal modo que promueve su propio mantenimiento y recurrencia. Este fenómeno, denominado *remodelado eléctrico* consiste, fundamentalmente, en el acortamiento de la duración de los potenciales de acción y del periodo refractario auricular (PRA), por la disminución en la expresión de los canales que generan las corrientes que controlan la duración del potencial de acción. Así, en un intento de evitar la sobrecarga de Ca^{2+} intracelular provocada por la estimulación rápida de la aurícula, se produce una disminución muy marcada de la expresión de los canales que generan la corriente de entrada de Ca^{2+} tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$)^{2,3}. Además, también disminuye la expresión de los canales $\text{Kv}4.3$ y $\text{Kv}1.5$ que generan, respectivamente, la corriente transitoria de salida de K^+ (I_{to}) y la corriente rectificadora tardía de activación ultrarrápida (I_{Kur})^{2,4}. En la actualidad el tratamiento de la FA con fármacos antiarrítmicos es subóptimo ya que éstos no impiden la aparición de nuevos episodios y, además, presentan graves efectos adversos (en particular, acciones proarrítmicas) que limitan mucho su utilización³. En los últimos años se ha demostrado que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), más comúnmente conocidos como estatinas, disminuyen la incidencia y la recurrencia de la FA, tanto en modelos experimentales^{5,6} como en pacientes^{7,8}. Aunque los mecanismos responsables de este efecto beneficioso no están claros, parecen ser independientes de la reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol⁸ y de sus propiedades antioxidantes⁶, lo que sugeriría un posible efecto directo de estos fármacos sobre la repolarización y refractariedad auricular. De hecho, en un modelo canino de FA, los animales tratados con simvastatina tenían un PRA más prolongado que los animales control. Más aún, el tratamiento con simvastatina prevenía la disminución de la expresión de los canales que generan la $I_{\text{Ca,L}}$ evitando el remodelado eléctrico, de tal forma que a través de ambos efectos, la simvastatina reducía el número de episodios de FA y la duración de los mismos⁶. Sin embargo, hasta el momento se desconocía si la simvastatina presentaba algún efecto sobre las corrientes que controlan la duración de la repolarización y la refractariedad auricular humana. La simvastatina se administra como un profármaco, en forma de γ -

lactona, que es biotransformada a su forma ácida activa (simvastatina ácida, SVA) por monooxidasas del citocromo P450 (CYP3A). Por tanto, el objetivo de este trabajo fue analizar los efectos de la SVA sobre las corrientes $I_{\text{Ca,L}}$, I_{to} e I_{Kur} .

Las corrientes I_{Kur} e I_{to} se registraron en células Ltk- y CHO transfectadas con el ADN complementario que codifica la expresión de los canales $\text{hKv}1.5$ y $\text{Kv}4.3$, respectivamente⁹. La $I_{\text{Ca,L}}$ fue registrada en miocitos ventriculares de ratón disociados enzimáticamente utilizando colagenasa y proteasa⁹. Las corrientes fueron registradas a temperatura ambiente utilizando la configuración de célula entera de la técnica del parche de membrana (patch-clamp). Una suspensión de células se colocaba en una cámara una cámara de 0.5 mL montada sobre la platina de un microscopio invertido y eran perfundidas a una velocidad de flujo de 1 mL/min con "solución externa" que contenía (mM): NaCl 136, KCl 4, CaCl_2 1.8, MgCl_2 1, HEPES 10 y glucosa 10 (pH=7.4 con NaOH). Las pipetas utilizadas para el registro se llenaron de una "solución interna" cuya composición era (mM): K-aspartato 80, KCl 42, KH_2PO_4 10, MgATP 5, fosfocreatina 3, HEPES 5 y EGTA 5 (pH=7.2 con KOH). Para registrar la $I_{\text{Ca,L}}$ la solución externa contenía (mM): NaCl 140, CsCl 5.4, CaCl_2 2.5, MgCl_2 0.5, HEPES 5.5 y glucosa 11 (pH=7.4 con NaOH), mientras que la solución interna contenía (mM): CsCl 130, TEA-Cl 20, EGTA 5, MgATP 5, HEPES 10 (pH=7.2 con CsOH).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

La SVA inhibió la corriente $\text{hKv}1.5$ de forma rápida (el efecto máximo aparecía en apenas 5 minutos) y reversible (el efecto se revertía completamente al volver a perfundir durante 10 minutos las células con solución externa carente de fármaco). El bloqueo aparecía en un rango de concentraciones muy estrecho (entre 1 y 10 μM), razón por la que las curvas concentración-respuesta obtenidas presentaban una marcada pendiente, hecho que quedaba reflejado en el valor del coeficiente de Hill (n_H) obtenido del ajuste de éstas a la ecuación de Hill (9.1 ± 0.4). La concentración de SVA que producía el 50% del bloqueo (CE_{50}) resultó ser $5.7 \pm 0.03 \mu\text{M}$ ($n \geq 6$ para cada concentración estudiada). La inhibición medida al final del pulso despolarizante de 500 ms producida por la SVA a la concentración de 8 μM , alcanzó un valor máximo a +10 mV ($80.5 \pm 3.3\%$), disminuyendo significativamente a potenciales de membrana más positivos ($75.6 \pm 3.8\%$ a +60 mV; $n=11$, $P < 0.05$). En el siguiente grupo de experimentos, analizamos si la inhibición observada era frecuencia dependiente, aplicando, para ello, trenes de 16 pulsos de 200 ms a la frecuencia de 1,

Vaquero M, Núñez L, Gómez R, Caballero R, Tamargo J, Delpón E.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid.

2 y 5 Hz. En estas condiciones experimentales, la inhibición de la corriente medida en el pico producida por la SVA (8 μM) aumentaba significativamente desde un $29.5 \pm 6.2\%$ a 1 Hz hasta un $64.2 \pm 7.0\%$ a 5 Hz ($n=6$, $P<0.05$). Este resultado indicaba que el fármaco bloquea el canal preferentemente cuando éste transita por los estados abierto y/o inactivo, ya que a frecuencias altas el canal permanece más tiempo en ambos estados. Más aún, el hecho de que el fármaco modificase significativamente la dependencia de voltaje de la activación ($V_{hSVA} = -25.6 \pm 5.5 \text{ mV}$ vs $V_{hC} = -17.6 \pm 3.1 \text{ mV}$, $n=11$, $P<0.05$) y de la inactivación ($V_{hSVA} = -27.4 \pm 0.8 \text{ mV}$ vs $V_{hC} = -19.4 \pm 2.2 \text{ mV}$, $P<0.05$) de los canales hKv1.5 apoyaría esta hipótesis. A concentraciones menores de $1 \mu\text{M}$, la SVA aumentó la amplitud de la corriente medida al pico en un $5.1 \pm 1.0\%$ ($n=6$, SVA $1 \mu\text{M}$) a $+60 \text{ mV}$, sugiriendo que el fármaco producía una profunda modificación en la dependencia de tiempo y voltaje de la apertura del canal hKv1.5 (10).

La SVA (8 μM) inhibía la corriente Kv4.3 medida al pico en un $23.6 \pm 2.9\%$ y, además, aceleraba la cinética de caída de la corriente ($\tau_{hSVA} = 16.9 \pm 5.3 \text{ ms}$ vs $\tau_{hC} = 25.4 \pm 5.9 \text{ ms}$, $n=6$, $P<0.05$) obtenida al aplicar pulsos de 250 ms a $+50 \text{ mV}$. Por este motivo la reducción del pico máximo de corriente no refleja la inhibición producida por el fármaco. Por ello, el índice de bloqueo utilizado para cuantificar el bloqueo de SVA fue la reducción en la carga que atraviesa la membrana al aplicar pulsos de 250 ms a $+50 \text{ mV}$ calculada a partir de la integral de los trazos de corriente ($45.2 \pm 8.5\%$ a $+50 \text{ mV}$). Los valores de CE_{50} y n_H obtenidos a partir del ajuste de la ecuación de Hill fueron de $7.0 \pm 0.8 \mu\text{M}$ y 5.7 ± 3.3 ($n \geq 6$), respectivamente. El bloqueo producido por la SVA sobre los canales Kv4.3 fué frecuencia- y voltaje-independiente. Sin embargo, el fármaco modificó significativamente la dependencia de voltaje de la inactivación ($V_{hSVA} = -45.5 \pm 3.4 \text{ mV}$ vs $V_{hC} = -38.2 \pm 2.2 \text{ mV}$, $n=6$, $P<0.05$).

La inhibición producida por la SVA sobre las corrientes hKv1.5 y Kv4.3 no se vió modificada en presencia del inhibidor de la óxido nítrico sintasa, N^G -Nitro-L-arginina metil ester (L-NAME, $500 \mu\text{M}$) o de los antioxidantes probucol ($5 \mu\text{M}$) o vitamina C ($200 \mu\text{M}$) ($n \geq 6$, $P>0.05$), lo que indicaba que los efectos producidos por la SVA no se debían a la activación de la óxido nítrico sintasa o a sus acciones antioxidantes.

La dependencia de frecuencia del bloqueo de los canales hKv1.5 producido por la SVA indica una interacción directa entre la molécula del fármaco y la proteína del canal. Sin embargo, la inusual morfología de las curvas concentración-respuesta sugería que la SVA no se unía al sitio re-

ceptor para fármacos localizado en el poro de los canales hKv1.5 siguiendo la ley de acción de masas. Para determinar si la SVA se unía al receptor para fármacos localizado en el poro de los canales hKv1.5 nos decidimos a estudiar la posible competición por la unión a dicho receptor entre SVA y quinidina, un fármaco antiarrítmico del grupo I, cuya unión a los canales hKv1.5 es perfectamente conocida (11). En este grupo de experimentos, la quinidina ($10 \mu\text{M}$) bloqueaba la corriente al final de los pulsos a $+60 \text{ mV}$ en un $41.8 \pm 6.1\%$ ($n=6$). Cuando a continuación se perfundían las células con SVA ($8 \mu\text{M}$) en presencia de quinidina el bloqueo aumentaba significativamente hasta alcanzar un $91.2 \pm 3.1\%$ ($n=6$, $P<0.05$). Estos resultados demostraban que el bloqueo producido por ambos fármacos sobre el canal es aditivo sugiriendo que no compiten por un sitio receptor común.

La SVA también inhibía la I_{CaL} registrada en miocitos ventriculares de forma concentración-dependiente ($4.1 \pm 0.1 \mu\text{M}$, $n_H = 0.8 \pm 0.02$, $n \geq 6$). Es muy importante destacar que el bloqueo aumentaba marcadamente al incrementar la frecuencia de estimulación. De esta forma, la inhibición sobre la I_{CaL} aparecía en el rango de concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de dosis terapéuticas de simvastatina, alcanzando un $50.2 \pm 1.5\%$ al aplicar trenes de pulsos a la frecuencia de 2 Hz en presencia de SVA 10 nM ($n=6$). El importante bloqueo frecuencia-dependiente de la I_{CaL} producido por concentraciones terapéuticas de simvastatina podría ser el mecanismo por el cual el fármaco previene la disminución en la expresión del canal que produce el acortamiento de la duración de los potenciales de acción y del periodo refractario auricular⁶. De hecho, el bloqueo frecuencia-dependiente de la I_{CaL} evitaría la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} que desencadena la modificación en la expresión génica en el miocito auricular.

CONCLUSIONES:

En el presente trabajo hemos demostrado que la simvastatina, a concentraciones alcanzadas tras la administración de dosis terapéuticas, inhibe la I_{CaL} de forma frecuencia-dependiente. A concentraciones micromolares inhibe, además, las corrientes I_{to} e I_{Kur} generadas por los canales Kv4.3 y Kv1.5 interaccionando con la/s proteína/s que forman los canales, uniéndose a un sitio receptor que no es el que comparten el resto de fármacos bloqueantes de estos canales. El hecho de que la simvastatina no se una al receptor situado en el poro de estos canales, sugiere un mecanismo de acción completamente novedoso cuyas posibles ventajas o desventajas habrá que explorar con en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257-354.
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415:219-226.
- Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Pharmacological approaches in the treatment of atrial fibrillation. *Curr Med Chem*. 2004;11:13-28.
- Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res*. 2004;62:9-33.
- Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*. 2004;62:105-111.
- Shiroshita-Takeshita A, et col. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation*. 2004;110:2313-2319.
- Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol*. 2003;92:1343-1345.
- Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, Blatt CM, Graboyes T, Bilchik B, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003;92:1379-1383.
- Núñez L, Vaquero M, Gómez R, Caballero R, Mateos-Cáceres P, Macaya C, et al. Nitric oxide blocks hKv1.5 channel by S-Nitrosylation and by a cyclic GMP-dependent mechanism. *Cardiovasc Res*. 2006;72:80-89.
- Delpón E, Caballero R, Valenzuela C, Longobardo M, Snyders D, Tamargo J. Benzocaine enhances and inhibits the K^+ current through a human cardiac cloned channel (Kv1.5). *Cardiovasc Res*. 1999;42:510-520.
- Snyders J, et col. Time voltage-, and state-dependent block by quinidine of a cloned human cardiac potassium channel. *Mol Pharmacol*. 1992;41:322-30.

Expresión y actividad de las moléculas de adhesión en células endoteliales: influencia de alta glucosa e inflamación

Azcútia V., Abu Taha M., Romacho T., Sánchez-Ferrer C.F., Sanz M.J. y Peiró C. E.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones vasculares crónicas son la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con diabetes mellitus, una enfermedad que afecta a 170 millones de personas en todo el mundo. En la base de estas complicaciones se encuentra la alteración funcional y/o estructural del endotelio vascular, proceso conocido como disfunción endotelial, que se caracteriza por un deterioro de las respuestas vasodilatadoras dependientes de endotelio y por un aumento de marcadores de inflamación^{1, 2}. De hecho, en la actualidad la vasculopatía diabética se considera una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado³, que cursa con niveles elevados circulantes de citoquinas pro-inflamatorias o moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), de gran importancia en el reclutamiento y migración de los leucocitos al espacio subendotelial durante el proceso inflamatorio^{4, 5}.

Estudios previos han considerado la hiperglucemia como la principal causante de las alteraciones vasculares derivadas de la diabetes mellitus, si bien aún no se conocen con exactitud los mecanismos celulares implicados. Además, ante las crecientes evidencias de un estado inflamatorio crónico en la vasculopatía diabética, cabe pensar en un posible papel de las moléculas de adhesión. Por ello el propósito de este estudio ha sido investigar el posible efecto de una citoquina proinflamatoria, como la interleucina-1 β (IL-1 β), en presencia de altas concentraciones de glucosa, sobre la expresión de VCAM-1 en cultivos de células endoteliales de vena de cordón umbilical humano (HUVEC). También se estudió el efecto *in vivo* sobre el tráfico leucocitario en vénulas y arteriolas mesentéricas de ratas Sprague-Dawley en situación de normo e hiperglucemia.

METODOLOGÍA

Estudios en cultivos celulares

Los cultivos de HUVEC se obtuvieron por disociación enzimática a partir de cordones umbilicales humanos. Las células obtenidas se caracterizaron tanto por su aspecto morfológico como por inmunofluorescencia indirecta frente al factor VIII. Una vez establecidos cultivos confluentes, las HUVEC cultivadas basalmente en medio con 5,5 mM de D-glucosa, se trataron durante 18 horas con diferentes concentraciones de IL-1 β y/o con 16,5 mM de D-glucosa (DG) para alcanzar una concentración final de 22 mM. Como control osmótico se utilizó una concentración equivalente de L-glucosa. La expresión de las moléculas de adhesión se estudió por citometría de flujo e inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos específicos.

Protocolo experimental *in vivo*

Se seleccionaron ratas macho Sprague-Dawley (SD) entre 200-250 gr, con una glucemia basal de 90 mg/dl, a las que se administró puntualmente a) control de tampón salino, b) 10 ml de DG a una concentración de 1 mg/ml (para alcanzar una glucemia final de aproximadamente 10 mM) mediante un bolo de 40 mg/Kg, c) 10 ml de solución con IL-1 β (400 ng/Kg) d) DG junto con IL-1 β por vía intraperitoneal (i.p). Como control osmótico se administró e) una solución equivalente de L-glucosa. Tras 18 h se analizaron mediante microscopía intravital^{6, 7} diferentes parámetros hemodinámicos, así como indicadores del proceso de reclutamiento leucocitario tanto en vénulas postcapilares como en arteriolas del mesenterio. Los parámetros hemodinámicos medidos fueron la presión arterial media (mm de Hg) y la fuerza de dispersión (s⁻¹) tanto en vénulas como en arteriolas. Los parámetros

**Azcútia V., Romacho T.,
Sánchez-Ferrer C.F., y
Peiró C.**

Departamento de Farmacología
y Terapéutica, Facultad de
Medicina, Universidad
Autónoma de Madrid

Abu Taha M., Sanz M.J.

Departamento de Farmacología
y Terapéutica, Facultad de
Medicina, Universidad de
Valencia.

leucocitarios estudiados fueron el flujo y la velocidad de rodamiento leucocitario, el número de leucocitos adheridos a la pared vascular y el número de leucocitos migrados al espacio subendotelial en vénulas postcapilares mesentéricas, así como la adhesión de leucocitos a la pared de arteriolas mesentéricas.

RESULTADOS

La administración de IL-1 β (0,1 a 10 ng/ml) en los cultivos de HUVEC incrementó de forma concentración-dependiente la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1, alcanzándose la máxima respuesta (alrededor de seis veces la expresión basal) a la concentración de 5 ng/ml IL-1 β . El aumento de la concentración de D-glucosa en el medio hasta 22 mM no modificó la expresión basal de VCAM-1, pero potenció significativamente los niveles de VCAM-1 inducidos por 5 ng/ml de IL-1 β (alrededor de nueve veces la expresión basal). Este efecto no era debido a un aumento de la osmolaridad del medio, ya que no se mimetizaba al sustituir la D-glucosa por su isómero no metabolizable L-glucosa.

Para determinar si estos resultados *in vitro* podían reflejar un alteración de la adhesión leucocitaria a las células endoteliales, se diseñaron experimentos *in vivo* en ratas a las que se inyectó intraperitonealmente IL-1 β (400 ng/Kg) junto con solución salina o un bolo de D-glucosa (40 mg/Kg). Como control osmótico se utilizó una vez más L-glucosa. Transcurridas 18 horas, se determinó en vénulas postcapilares o arteriolas mesentéricas de la microcirculación mesentérica el rodamiento, la adhesión y la migración leucocitarias. La administración de D-glucosa no modificó significativamente ninguno de los parámetros basales estudiados. Por su parte, la IL-1 β redujo la velocidad de rodamiento e incrementó la adhesión y migración leucocitarias, efectos que se potenciaron con la administración conjunta de D-glucosa pero no de L-glucosa, lo que permitió descartar un efecto osmótico.

DISCUSIÓN

Es bien conocido que las citocinas proinflamatorias, como la IL-1 β , inducen la expresión de VCAM-1^{8, 9}. Sin embargo, no está claro el efecto que pueda ejercer la D-glucosa sobre la expresión de estas moléculas de adhesión. Algunos autores afirman que la elevación de la glucosa en el medio es capaz por sí sola de aumentar la expresión de VCAM-1, tanto en modelos celulares^{5, 10} como en pacientes diabéticos¹¹. Por otro lado, otros autores postulan que la hiperglucemia *per se* no es estímulo suficiente para aumen-

tar la expresión de VCAM-1, proponiendo una acción conjunta con algún otro factor presente en el suero de pacientes diabéticos¹². Los resultados obtenidos en HUVEC apoyan esta segunda propuesta, ya que la IL-1 β estimula la expresión de VCAM-1 en la superficie celular, de una forma dependiente de la concentración. Por su parte, la mera elevación de la D-glucosa no modificó de modo significativo la expresión de VCAM-1, aunque la administración de IL-1 β en presencia de alta glucosa produjo una clara potenciación de los efectos de la citovicina.

Un resultado análogo se obtuvo en los estudios realizados *in vivo*. La IL-1 β promovió el reclutamiento de los leucocitos del torrente sanguíneo medido por diferentes parámetros indicadores de dicho proceso, como son el flujo de leucocitos en rodamiento y su velocidad, y el número de leucocitos en rodamiento o ya migrados al espacio subendotelial tanto en vénulas como en arteriolas mesentéricas, de forma similar al efecto de la angiotensina II sobre estos mismos parámetros^{6, 7}. De nuevo, y en concordancia con los estudios realizados en cultivos celulares, la mera elevación de la glucemia provocada en las ratas no modificó ninguno de los parámetros anteriormente mencionados, en contraposición con estudios de otros autores que postulan que el aumento de la glucemia provoca un mayor reclutamiento leucocitario, tanto en HUVEC¹³ como en estudios con modelos animales¹⁴. Sin embargo, su administración conjunta con bolo de D-glucosa potenció claramente los efectos de IL-1 β .

Estos datos sugieren que las citocinas proinflamatorias circulantes, aumentadas en los pacientes diabéticos, pueden originar un reclutamiento de leucocitos que se potencia en situaciones de hiperglucemia, incluso transitoria, y facilita una mayor infiltración leucocitaria en el espacio intersticial, lo que constituye un primer paso en la formación de lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, la hiperglucemia por sí sola no es un estímulo suficiente para inducir las vías de señalización que regulan la expresión de las moléculas de adhesión endotelial, aunque constituye un factor capaz de potenciar el efecto de la IL-1 β sobre la expresión de dichas moléculas. Por ello, proponemos que en aquellas situaciones donde coexistan ambos factores (hiperglucemia e inflamación) como ocurre en la vasculopatía diabética, un tratamiento conjunto que redujera el estado inflamatorio y los niveles de glucosa en sangre, con el fin de prevenir el efecto sinérgico de estos factores, podría mejorar el pronóstico de las complicaciones vasculares de los pacientes diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. RUMBLE J.R., COOPER M.E., SOULIS T., COX A., WU L., YOUSSEF S., JASI K M., JERUMS G., GILBERT R.E.: Vascular hypertrophy in experimental diabetes. Role of advanced glycation end products. *J Clin Invest* 99: 1016-1027, 1997.
2. SCHOFIELD I., MALIK R., IZZARD A., AUSTIN C., HEAGERTY A.: Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 106(24):3037-3043, 2002.
3. ARAS R., SOWERS J.R., ARORA R.: The proinflammatory and hypercoagulable state of diabetes mellitus. *Reviews in cardiovascular medicine* 6, no 2: 84-97, 2005
4. CARTWRIGHT J.E., WHITLEY G.S., JOHNSTONE A.P.: Endothelial cell adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion to endothelial cells: effect of nitric oxide. *Exp Cell Res* 235(2):431-4, 1997.
5. ESPOSITO C., FASOLI G., PLATI A.R., BELLOTI N., CONTE M.M., CORNACCHIA F., FOSCHI A., MAZZULLO T., SEMERARO L., DAL CANTON A.: Long-term exposure to high glucose up-regulates VCAM-induced endothelial cell adhesiveness to PBMC. *Kidney International* 59: 1842-1849, 2001.
6. ÁLVAREZ A., HERMENEGILDO C., ISSEKUTZ A.C., ESPLUGUES J.V., SANZ M.J.: Estrogens inhibit angiotensin II-induced leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via rapid endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase activation. *Circ Res* 91(12): 1142-1150, 2002.
7. ÁLVAREZ A., CERDA-NICOLAS M., NAIM ABU NABAH Y., MATA M., ISSEKUTZ A.C., PANES J., LOBB R.R., SANZ M.J.: Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood* 104(2): 402-408, 2004.
8. WERTHEIMER S.J., MYERS C.L., WALLACE R.W., PARKS T.P.: Intercellular adhesion molecule-1 gene expression in human endothelial cells. Differential regulation by tumor necrosis factor-alpha and phorbol myristate acetate. *J Biol Chem* 267: 12030-12035, 1992.
9. CHEN H., LIU C., SUN S., MEI Y., TONG E.: Cytokine-induced cell surface expression of adhesion molecules in vascular endothelial cells in vitro. *J Tongji Med Univ* 21(1): 68-71, 2001.
10. ALTANNAVCH T.S., ROUBALOVA K., KUCERA P., ANDEL M.: Effect of high glucose concentrations on expression of ELAM-1, VCAM-1 and ICAM-1 in HUVEC with and without cytokine activation. *Physiol Res* 53(1): 77-82, 2004.
11. MARFELLA R., ESPOSITO K., GIUNTA R., COPPOLA G., DE ANGELIS L., FARZATI B., PAOLISSO G., GIUGLIANO D.: Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 101(19): 2247-2251, 2000.
12. RASMUSSEN L.M., SCHMITZ O., LEDET T.: Increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured endothelial cells exposed to serum from type 1 diabetic patients: no effects of high glucose concentrations. *Scand J Clin Lab Invest* 62(7): 485-93, 2002.
13. MORIGI M., ANGIOLETTI S., IMBERTI B., DONADELLI R., MICHELETTI G., FIGLIUZZI M., REMUZZI A., ZOJA C., REMUZZI G.: Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF-kB-dependent fashion. *J Clin Invest* 101(9):1905-1915, 1998.
14. BOOTH G., STALKER T.J., LEFER A.M., SCALIA R.: Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E848-E856, 2001.



28 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

Congreso da Sociedade Española de Farmacología

Santiago de Compostela 19-22 de septiembre 2006

www.socesfar-santiago2006.com

Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contacto:

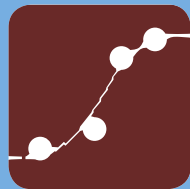
Luis Gandía Juan.
Redactor Jefe. Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029-Madrid
Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20
c.e.: luis.gandia@uam.es

HENARES

ALCALÁ DE HENARES 29



CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



SECRETARÍA TÉCNICA

17-19 de septiembre de 2007

**Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá
Alcalá de Henares, Madrid**

