

Actualidad en *Farmacología* *y Terapéutica*

AFT Vol.2 N°1

MARZO 2004

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Historia de la farmacología española

El profesor Antonio Novo Campelo

Ensayos clínicos comentados

Eficacia de la combinación de doxazosina y finasterida en la hipertrofia benigna de próstata

Casos farmacoterápicos

Nuevos medicamentos

Nuevos medicamentos en España

Fronteras en Terapéutica

Cultura y fármacos

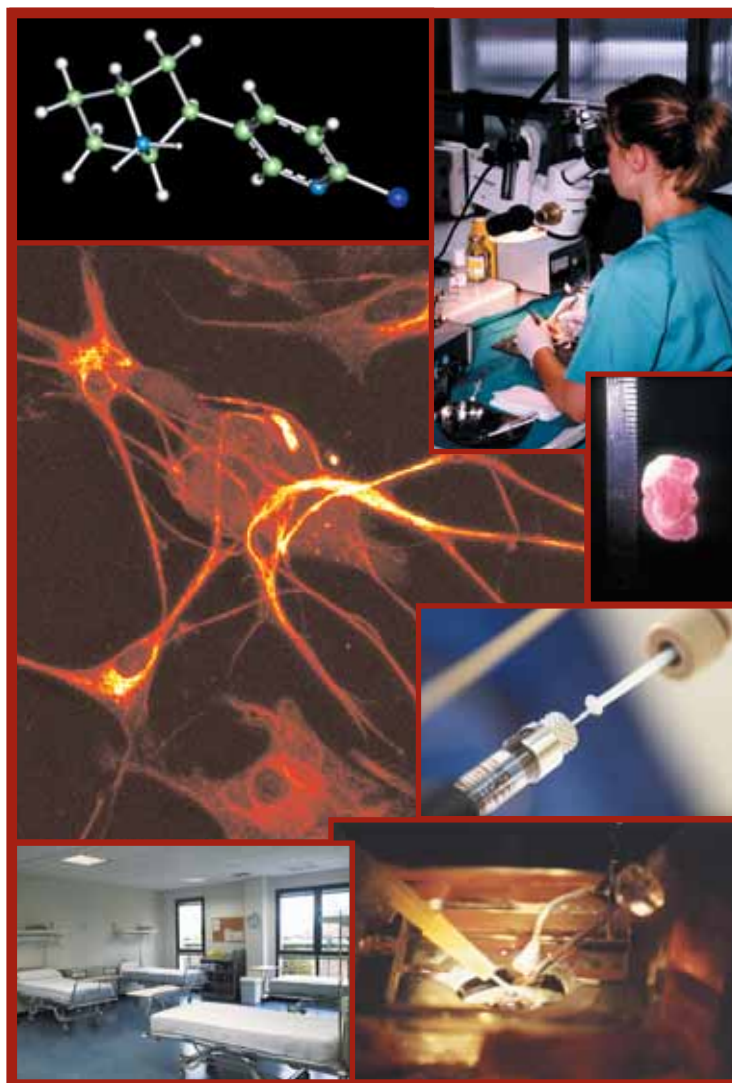
Los venenos en la literatura policiaca

novelas policiacas trat
cuadros psicóticos
ocados por fármac

Tratamiento de la esclerosis múltiple



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



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

ith Instituto
Teófilo Hernando
I+D+i de fármacos



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

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)

Francisc Jané Carrencá (Barcelona)

Francisco Orallo Cambeiro

(Santiago de Compostela)

PRODUCCIÓN

Arturo García de Diego

DISEÑO, MAQUETACIÓN Y EDICIÓN

Infarmex, S.L.

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES

Patricia Gómez Torres

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

Correo e.: patricia.gomez@uam.es

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

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

La suscripción a la revista **AFT** es de 25 euros/año.

Frecuencia: trimestral

Tirada: 5.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Depto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21/20

e-mail: ith@uam.es

http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en:

www.uam.es/ith

www.socesfar.com

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón

Vicepresidente:

Francisco Zaragoza García

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

Carlos Félix Sánchez Ferrer

María Isabel Loza García

Antonio Quintana Loyola

Juan José Ballesta Paya

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Secretario:

Antonio García García

Vocales:

José María Arnaiz Poza

Manuela García López

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidente:

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón

Vicepresidente:

Francisco Zaragoza García

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

Esteban Morcillo Sánchez

José Aznar López

Pedro Sánchez García

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

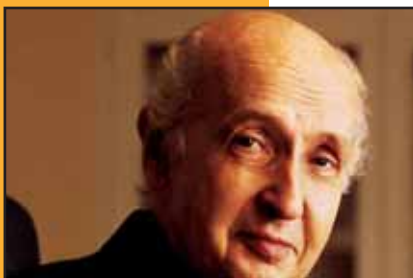
Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca, Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Fera Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmau (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín, Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratino Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Saldaña Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán (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); Rafael Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz 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), Segovia de Arana. **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibiología:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante), Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid), Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

VOL. 2 N°1

ÍNDICE



11



19

7 Editorial del Presidente de la SEF
Pleno del Patronato de la SEF

9 Editorial del Director
Hipertensión

11 Editorial invitado
¿Qué pasa con la Ciencia?. El doctor Santiago Grisolia analiza la problemática de la ciencia española. 11
De la molécula al hombre. El profesor Pedro Sánchez García nos habla de la desaparición de fronteras entre la investigación básica y clínica. 13

17 Historia de la farmacología española
Somos lo que la historia ha hecho de nosotros. Por eso recordamos en esta nueva sección a los farmacólogos que nos precedieron, en este caso al profesor Antonio Novo Campelo.

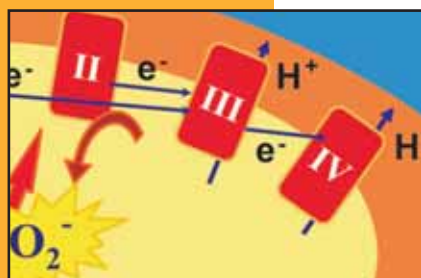
19 Farmacoterapia
Un análisis meticuloso y actual de la farmacoterapia de la esclerosis múltiple.

30 Ensayos clínicos comentados
Eficacia de la combinación de doxazosina y finasterida en la hipertrofia benigna de próstata.

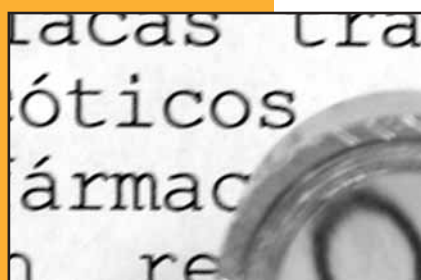
32 Casos farmacoterápicos
Presentamos un interesante caso de nefritis, así como otro de midriasis parálitica.

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

MARZO 2004



44



50



67

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

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

44 *I+D+i de fármacos*
La mitocondria, una diana farmacológica en plena expansión.

50 *Cultura y fármacos*
El profesor Alfonso Velasco ha hecho una exhaustiva recopilación de los venenos utilizados por los protagonistas de las más famosas y entretenidas novelas policíacas.

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

59 *La SEF informa*
Congresos. **61**
Listado de socios corporativos. **62**
Convocatoria de becas y premios. **62**
Programa del XXV Congreso de la SEF. **64**
Premio de la FAD 2003. **67**
Premio al Joven Investigador de la BPS. **68**
Docencia. **70**

72 *Índices AFT (Vol. 1, 2003)*
Índice cronológico. **72**
Índice de autores. **73**
Índice de temas. **73**

74 *Normas para los autores de colaboraciones*



8^a

B

E

C

A

**FUNDACIÓN
JUAN
ESPLUGUES**

BECA DE FORMACIÓN FARMACOLÓGICA

- ! La beca está dotada con 1.500 euros mensuales, más 600 euros como bolsa de viaje al inicio de la beca.
- ! Las mensualidades serán abonadas por la Fundación mediante transferencia a la entidad bancaria que designe el becario en el lugar de destino.
- ! El periodo para el que se concede la beca será para una estancia entre tres y seis meses, prorrogable por el Patronato de la Fundación hasta un periodo máximo de un año.
- ! El objetivo de la beca es permitir a postgraduados menores de 35 años, con una experiencia de al menos un año en Farmacología Experimental o Clínica, perfeccionar sus conocimientos en un centro internacional de prestigio.

Documentación exigida

- ! Instancia dirigida al Presidente de la Fundación
- ! Fotocopia del NIF o pasaporte
- ! Informe de los responsables de los Centros de Investigación en donde se ha trabajado
- ! Compromiso escrito de la incorporación plena
- ! Currículum vitae en el que se incluya
 - Copia del expediente académico
 - Relación de estudios efectuados
 - Trabajos científicos publicados o comunicaciones, acompañando separatas y documentos acreditativos
 - Otros méritos
 - Carta de aceptación del Director del Centro donde se pretende permanecer
 - Situación actual

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

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

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

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

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

Esta beca es incompatible con cualquier otra beca
Valencia, enero de 2004

INFORMACIÓN Y CORRESPONDENCIA:

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



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

Pleno del Patronato de la FEF

De nuevo un saludo a todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacología, para comunicarles los acontecimientos más relevantes acaecidos en este último trimestre.

Como actividades más destacadas, quisiera reseñar, que próximamente (con toda seguridad cuando esta revista esté en sus manos) se reunirá el pleno del Patronato de la Fundación Española de Farmacología con objeto de aprobar los presupuestos para el año 2004. Como todos conocen perfectamente, la Fundación es el instrumento del que disponemos para el cumplimiento de los fines de nuestra Sociedad. Entre otras actividades, se someterá a aprobación la convocatoria de diversas Becas, Premios y Ayudas en forma de Bolsas de viajes para los diversos congresos y cursos de formación en Farmacología durante el vigente año. Dichas convocatorias las encontrarán ustedes en "**LA SEF INFORMA**", en el último tercio de esta revista.

Con objeto de ir completando paulatinamente la composición definitiva del patronato, se propondrá la ampliación con dos nuevos miembros que serán el Dr. Lluís Gómez Casajús que tan buena labor realizó como Tesorero de la SEF y el Dr. Francesc Taxonera Roca, Vicepresidente de la Real Academia de Farmacia y personalidad indiscutible dentro de la Industria Farmacéutica.

Con respecto a las actividades de los diferentes grupos de trabajo dentro del seno de la Sociedad, debemos destacar el documento sobre docencia práctica en Farmacología en la formación de pregrado que publicamos en este número, coordinado por el Dr. Baños y que sin duda será motivo de reflexión a la hora de adoptar el nuevo plan de estudios de convergencia con Europa.

El grupo de trabajo de "Formación e Información" que dirige el Dr. Aznar López ha completado definitivamente el curso "Buenas prácticas de laboratorio en Farmacología" que estará coordinado por la

Dra. Caturla Perales y cuya celebración tendrá lugar en Barcelona entre los días 3 y 6 de Mayo.

Recogiendo las sugerencias del curso anterior y con objeto de ser lo menos gravoso posible para los asistentes que vienen de fuera de Barcelona, tendrá carácter intensivo. El curso consta de 24 horas repartidas en los cuatro días y tendrá un límite de admisión de 30 plazas máximo. El costo del curso será de 500 € pero para los socios de la SEF la inscripción será solamente de 100 €, cubriendo la Fundación Española de Farmacología el resto.

También esta prácticamente ultimado el II Curso de "Prevención para Monitores de Ensayos Clínicos" que se celebrará en Madrid en el mes de Octubre y del cual recibirán en su momento la necesaria información. Estamos seguros que tendrá el mismo éxito que tuvo el desarrollado en Barcelona.

En cuanto a la convocatoria de Premios, quiero comunicarles que están convocados el Premio Farmacología 2004 dotado con 9000 € y patrocinado por Laboratorios Almirall y el XX Premio Joven Investigador de la SEF y cuyo patrocinio corre a cargo de nuestra Fundación.

Y termino comunicándoles la grata noticia de que a nuestro Director de la Revista y destacadísimo miembro de nuestra Sociedad el Prof. Antonio García García, le ha sido concedida la Medalla de Oro de la Región de Murcia, máxima distinción de esta Comunidad Autónoma, que de esta forma reconoce la ingente labor que el Prof. Antonio García ha realizado por el desarrollo científico en todo su ámbito territorial.

D. Felipe Sánchez de la Cuesta
Presidente de la SEF

Suscríbese a la Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica



por 25 € al año

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

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

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



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

Hipertensión

El del tratamiento farmacológico de la hipertensión es, seguramente, un tema inacabable; y es que la enfermedad más que disminuir, crece. Y sus riesgos cardiovasculares también. Por eso me sorprende que se centre el debate en el medicamento, y no se hable más de identificar más hipertensos o de tratar bien a los diagnosticados. Dar fármacos sine die a pacientes cuyas enfermedades no duelen ni sienten no es tarea fácil.

Por intereses científicos y porque son herramientas de laboratorio hartamente útiles y poderosas, llevo más de dos décadas trabajando con los llamados bloqueantes de canales de calcio activables por voltaje, del subtipo L cardiovascular, para abreviar, según acuñó Albrecht Fleckenstein hace tres décadas, antagonistas del calcio. Me resulta especialmente llamativo observar cómo el nifedipino ocluye en pocos segundos una corriente de calcio, que se recupera con rapidez al retirar el fármaco, o cómo el amlodipino tarda minutos en terminar de bloquear la corriente y horas en recuperarse; ¡y los dos son derivados de la 1,4-dihidropiridina! Éstos efectos electrofisiológicos se traducen, obviamente, en otros hemodinámicos y cardíacos, igualmente rápidos y reversibles para el nifedipino, igualmente de inducción lenta y lenta reversibilidad para el amlodipino. Luego está el mayor cardiotropismo de verapamilo y diltiazem, o los efectos "neurotrópicos" del nimodipino, que van consolidándose lentamente pero con claridad, y tantos matices farmacocinéticos y farmacodinámicos que obligan a concluir que, de ninguna manera, los antagonistas del calcio son todos iguales.

Pero este no es el quid de la cuestión en la que quiero entrar, que no es más que la del riesgo cardiovascular a medio - largo

plazo que plantea el uso de antagonistas del calcio para el paciente hipertenso.

En Junio pasado, en el marco del curso de doctorado sobre "La Señal Celular del Calcio" que organizo bienalmente, acudieron a Molina de Segura 50 alumnos y 20 profesores de España y otros cinco países europeos; el curso lo patrocinó la Fundación de Estudios Médicos de Molina de Segura (FEM). En este curso escuché a Juan Tamargo una clarividente, rigurosa, didáctica y apasionada exposición del árduo tema que nos ocupa. La polémica sobre el aumento de riesgo de episodios cardiovasculares de los antagonistas del calcio la iniciaron dos estudios de Psaty y Furberg en 1995. Desde entonces se han realizado numerosos ensayos clínicos en poblaciones sustanciales de hipertensos, comparando varios antagonistas del calcio de duración prolongada con otras medicaciones antihipertensoras, particularmente con diuréticos tiazídicos, con bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta y con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA). Lo que hizo Juan fue ir desgranando todos los datos de estos estudios y extraer conclusiones que, con matices, sugieren un grado de seguridad similar para todas las medicaciones.

Los ensayos clínicos realizados en la última década, con grandes poblaciones de hipertensos, no hay una relación entre el uso de antagonistas del calcio y la incidencia de accidentes cardiovasculares

Cada pocos meses aparece una revisión sobre este problema. Tengo en mis manos la que acaba de publicarse en enero pasado (M. J. Fisenderg, A. Brox y A. N. Bestawros, Am. J. Med. 2004. 116, 35 - 43).

Los autores revisan una docena de estudios realizados en casi 100.000 pacientes y llegan a las conclusiones siguientes (cito textualmente):

<< A pesar de la preocupación por su seguridad, los ensayos clínicos a gran escala, realizados recientemente, no encuentran una asociación entre el uso de antagonistas del calcio de duración prolongada y la incidencia de episodios cardiovasculares >>.

<< A pesar de ello, el uso de antagonistas del calcio se ha asociado a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca >>.

<< A la vista de estos resultados puede concluirse que los antagonistas del calcio son seguros en el tratamiento de la hipertensión y la angina >>.

<< Sin embargo, como tal grupo de fármacos, los antagonistas del calcio no son tan protectores como otros antihipertensivos en la insuficiencia cardíaca >>.

También tengo entre mis manos un artículo de A. Fetheim, que trabaja para el Ministerio de Sanidad noruego (BMC Journals, <http://www.biomedcentral.com/info/authors>). Alude al mismo problema con los mismos datos, pero extrae conclusiones mucho más contundentes en relación con la selección de medicaciones antihipertensivas. Vuelvo a citar textualmente:

<< La combinación de todos los resultados en dos metaanálisis demuestra que las tiazidas reducen el riesgo cardiovascular al menos con tanta eficacia como otros antihipertensivos >>.

<< Tras una década de controversia la Comunidad médica debería ser capaz de alcanzar un claro consenso: las tiazidas vuelven a ser la primera elección en el tratamiento de la hipertensión >>.

<< Sin embargo, debe considerarse que , con frecuencia, se requiere más de un fármaco para controlar la hipertensión >>.

No cabe duda que este último << Sin embargo >> pone cierto equilibrio a las conclusiones de Fretheim. Hay pacientes hipertensos diabéticos, obesos, fumadores y no fumadores, con antecedentes de isquemia miocárdica, con distintos grados de insuficiencia cardíaca, con antecedentes o riesgo de ictus, con profundas alteraciones del perfil lipídico. ¿Y todo se quiere resolver con clortalidona y atenolol?. Si el tratamiento de la hipertensión y sus riesgos estuviera resuelto no se estaría investigando tan intensamente con nuevos inhibidores de la renina, o de la endotelina e, incluso, a nivel de cascadas intracelulares de señalización.

Como farmacólogo me siento cómodo con este rico arsenal terapéutico antihipertensivo; y como médico también, pues me permite un amplia selección para ese grupo de pacientes que requieren "medicaciones casi a la carta". Naturalmente , que su selección se hará escuchando los datos de los estudios clínicos tan estupendos que acaban de realizarse, y de otros que están en marcha y continuarán iluminando el más sagrado de los actos que practica el médico, el terapéutico.

Antonio G. García
Director



Santiago Grisolia es Director del Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia. Presidente del Comité Científico del Proyecto Genoma Humano de la UNESCO. Director del International Program of Molecular Cytology de la Universidad de Kansas, Consejero del Instituto de Biomedicina de The Cell Surface Research Foundation en Londres.

¿Qué pasa con la ciencia?

Hace unos meses me invitó el Prof. Antonio García García, a dar una conferencia en Molina de Segura, Murcia, donde me sorprendió el número y el interés de la audiencia. Recordemos que es una población de unos 50.000 habitantes, y no obstante en aquella ocasión, el teatro donde se realizaba el acto estaba lleno a rebosar con más de 500 personas y se convirtió en un verdadero acto académico debido al interés y buen hacer del Prof. García. Ojalá hubiese más científicos de relevancia que como él involucrasen a la sociedad como él hace. Por tanto, acepto la invitación del Prof. Antonio García para escribir una editorial para esta revista, lo que hago con sumo placer.

La verdad es que el mejor científico que ha tenido España, D. Santiago Ramón y Cajal, era un excelente comunicador y también es cierto que la ciencia española ha sido, y es, mejor de lo que muchas veces pensamos o damos crédito. Esto es muy importante cuando en la actualidad hay un grupo magnífico de jóvenes investigadores, en muchas áreas del conocimiento, ansiosos de competir a nivel internacional. Pero hay problemas y no solo económicos, que los hay.

Hasta ahora ha habido, aunque con periódicas variaciones, gran interés con la ciencia, especialmente a finales del siglo XIX cuando las naciones más desarrolladas creían con Fe ciega, que todo se desarrollaría y se convertiría en un mundo mejor a través de los desarrollos científicos. Como Sagan

dijo ya hace años: "Hemos creado una civilización global en la que la mayoría de los elementos cruciales dependen de la ciencia y la tecnología. También hemos subdividido y especializado los centros de cultura de tal modo que casi nadie entiende la ciencia y la tecnología. Esto es una prescripción para el desastre. Podríamos mantenernos así por un período, pero más pronto o más tarde la mezcla de ignorancia y poder explotará en nuestras caras. La sociedad de hoy requiere una población científica y tecnológica preparada".

Curiosamente, la relación entre ciencia y creencia, que subyace en muchas discusiones relacionadas con el desarrollo científico, lo expresa maravillosamente Dan Brown en su último libro presentando un panorama ficticio relacionando los enormes avances científicos que confrontan ciertas aseveraciones religiosas, y la

La sociedad debe adquirir una mayor cultura científica, para que conozca las posibilidades y limitaciones del desarrollo científico

necesidad íntima del hombre en la creencia y en el profundo deseo de conocer lo que no se puede conocer.

Este problema actual es un problema global, posiblemente debido al desencanto de la utilización de la energía nuclear para fines bélicos como fue la Bomba Atómica. Otros ejemplos mucho más recientes son el problema abordado abiertamente en Asilomar hace unos 27 años de la transferencia génica, y en la actualidad la controversia sobre las células madre o totipotentes que al menos en España, se está apunto de iniciar su resolución.

Así Dan Brown dice, refiriéndose a los científicos, aproximadamente lo siguiente: *"vuestra victoria ha sido inevitable, nunca ha sido tan aparente como en este momento. La Ciencia es el nuevo Dios. La medicina, comunicaciones, electrónica, viajes al espacio, manipulaciones genéticas, etc., son los milagros que ahora contamos a nuestros niños y estos milagros los presentamos como prueba de que la Ciencia nos traerá las respuestas a todos los problemas"*.

Y sigue: *"las antiguas historias de la Inmaculada Concepción o de abrirse los mares no son ya relevantes, Dios se ha hecho obsoleto. La Ciencia ha ganado la batalla, pero la victoria de la Ciencia nos ha costado a todos profundamente"*. Y sigue diciendo para terminar: *"Podemos considerar a los hombres de fe como meros dinosaurios pero el mundo todavía necesita voces para el pobre, el débil, el oprimido o para el niño todavía nonato. Necesitamos aquellos que nos piden defender la ética, la moralidad y la compasión"*.

Así pues recordemos las palabras de Albert Eistein: *"La más bella emoción que podemos tener es la mística. Es la fuerza de toda ciencia y arte verdaderos. Para quien esta expresión resulte extraña es como si no estuviese vivo"*.

Sin duda alguna, uno de los grandes aspectos del conocimiento e interés en el Genoma Humano tiene que ver con la Farmacología y Terapéutica, a través de lo que se conoce como Farmacogenética, y debería comentar de ello por el título de esta revista. Pero de ello cualquier genetista puede hablar mucho mejor que yo.

Por ello insisto en mi inicial tesis de la necesidad de comunicar, y comunicar la ciencia a la sociedad.

Prof. Santiago Grisolia



Prof. Pedro Sánchez García

Catedrático Emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Académico numerario de la Real Academia Nacional de Medicina. Presidente de Patronato de la Fundación Teófilo Hernando.

De la molécula al hombre

Ser médico en nuestros días implica mantener la mente abierta, captar lo que pasa y barruntar lo que pasará. En otras palabras, el médico del siglo veintiuno, debe tener un ojo puesto en la evolución de los conocimientos básicos, con la idea de aprovechar las consecuencias de descubrimientos farmacológicos previsibles a corto plazo, el otro en la perspectiva de la realidad clínica. Como en las demás facetas de la vida, desde la geografía hasta la economía pasando por la política, las fronteras han desaparecido. La investigación básica y clínica caminan de la mano. Ejemplos al respecto abundan.

Hemos pues de aceptar que la buena Medicina echa mano de todos y de todo el conocimiento disponible. Va de la molécula a la célula, de la célula al órgano, al aparato, al sistema, al hombre como ser humano. Conocer al hombre así, en su infinita dimensión, es "obra de muchos"; desde los que emplean sondas genéticas, manipulan genoma y proteoma, utilizan PCR o miran al microscopio, hasta los que hacen historias clínicas, exploran a los pacientes, toman el pulso, miden la presión arterial, interpretan radiografías, analizan los datos de un escáner, resonancia magnética nuclear o tomografía por emisión de positrones o fotones. Y, muchas veces esto lo hacen los llamados básicos, que pueden no ser siquiera médicos. Como curiosidad, todos probablemente saben que hace unos años se concedió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a un físico de profesión, el Prof. Erwin Neher, por el desarrollo de las técnicas de "patch clamp", descubrimiento éste que ha permitido el estudio del tráfico de iones a través de membranas, por canales únicos, en células normales o enfermas, la interpretación de mensajes

intercelulares, los mecanismos implicados en los mismos y su expresión final a nivel de efectores. ¿Puede haber algo más básico ¡señores! que un físico dedicado a la investigación biomédica? Y no olvidemos la repercusión que en la clínica tendrán estos hallazgos: las canalopatías. Algo similar sucede ya con el EDRF, descubierto por Robert F. Furchgott, también Premio Nobel, e identificado como NO, por Salvador Moncada. Las consecuencias todos las conocemos.

Siendo yo farmacólogo, pecaría por omisión si no indicara que en el desarrollo de una molécula -llámese fármaco o medicamento- participan toda una serie de investigadores que comienzan con el químico y terminan con el clínico. Largo y costoso proceso éste. Largo en tiempo -10 o más años-, costoso en esfuerzo y económicamente. ¡Demasiado para una sola empresa! Imaginen lo que supone la investigación preclínica: la química, la biología molecular, la farmacología experimental o la toxicología, como paso previo para su evaluación clínica. Esto lo hacen, después de un cuidadoso estudio

Todos, investigadores básicos y clínicos comparten el objetivo común de promover la salud

Estamos en la era de la medicina molecular; el médico debe adquirir un nuevo lenguaje y el biólogo debe proyectar su investigación a la solución de enfermedades concretas

de los datos experimentales, los farmacólogos clínicos que administran por vez primera los medicamentos al hombre, y evalúan la tolerabilidad, eficacia, seguridad y utilidad en la clínica a través de las conocidas fases del Ensayo Clínico (fases I, II, III y IV). Sólo después de estas fases, en las que también participan clínicos, el medicamento entra, si lo merece, en la terapéutica. Este ejemplo ilustra claramente el mito que representa la llamada frontera básico-clínica. Además, hay que reconocer que el impresionante desarrollo de la biología molecular acerca cada vez más la molécula a la clínica.

Aceptado pues, que no existen fronteras, que todos, investigadores básicos y clínicos, pueden y deben convivir compartiendo el objetivo común, de promover la salud, prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad, mejorando la calidad de vida, me parece oportuno hacer algunos comentarios adicionales que avalen mi punto de vista.

Sobre la literatura médica; El "New England Journal of Medicine" la revista médica internacional de más alto nivel científico e índice de impacto incluye, una sección titulada "Clinical Implications of Basic Research". Una ojeada a sus páginas permite detectar un buen número de trabajos biomédicos excelentes, a nivel molecular, desarrollados por grupos de investigadores básicos y clínicos, médicos y no médicos, en estrecha colaboración. El lenguaje de la medicina es cada vez más complejo, pero existen formas de comunicarse y hay que aprenderlas.

Ahora se preguntarán Vds. ¿hasta dónde llega la función del investigador básico en la clínica y la del clínico en la investigación básica? En principio no parece lógico aceptar que ambos compartan el 100 % de sus responsabilidades. Esto no es posible. Lo que sí que es cierto, es la fertilización cruzada que supone vivir, trabajar y pensar juntos, compartir ideas, discutir problemas con puntos de vista diferentes, pero no por ello antagónicos. De esta colaboración resulta que $2 + 2$ no son 4. Aquí las matemáticas fallan, son más. Las universidades americanas detectaron este hecho hace muchos

años y tienen en sus Facultades de Medicina y en sus Hospitales, profesores con títulos tales como: Dr. X, Profesor de Farmacología y Obstetricia o Dr. Y, Profesor de Medicina y Bioquímica. Esta intromisión de bioquímicos en la medicina y de farmacólogos en la obstetricia ha supuesto un avance sensacional en la Medicina del siglo XX y lo hará más el XXI. Ya empieza a suceder también en España. Ello no implica obviamente que el bioquímico haga medicina clínica o el farmacólogo practique la obstetricia.

Hace algún tiempo, con motivo de un viaje que hice a Quito (Ecuador) alguien me invitó a visitar la línea ecuatorial, lugar donde se ha erigido un monumento que separa el hemisferio norte del hemisferio sur. Como todos los visitantes, yo me hice allí una fotografía, con un pie en cada hemisferio. Les puedo asegurar que no sentí la diferencia. A pesar de ser la frontera exacta, yo no la percibí. Valga como ejemplo que avala la dificultad de identificar separaciones críticas. Algo similar ocurre en la Medicina con la investigación básica y clínica.

Permítanme, que ahora reflexione aprovechando la historia que me brinda mi propio campo profesional. De inmediato me surge una pregunta: "...¿Quién hace más por quién, los clínicos por los básicos, o los básicos por los clínicos? ¿El laboratorio por la clínica o la clínica por el laboratorio?...". Antes de responderla quiero recordar que hubo un tiempo en que los médicos hacían de todo: investigaban como podían y ejercían la clínica hasta donde alcanzaban. Más tarde los campos se delimitaron, nacieron y crecieron cada uno por su lado, el investigador y el clínico. Ahora se impone otra vez la colaboración. Sin ella nada se puede. La Medicina necesita de todos.

Un ejemplo: Un eminente farmacólogo inglés, Sir James W. Black, sin pisar una clínica, descubrió dos nuevos grupos de fármacos, los beta-bloqueantes y los bloqueantes de los receptores H₂. Por este descubrimiento recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1988. Quienes me leen saben cuánto han representado y representan los beta bloqueantes para el tratamiento de la hipertensión, arrit-

La I+D de un nuevo fármaco implica la colaboración multidisciplinar de químicos, biólogos, toxicólogos, biólogos moleculares, farmacólogos, farmacéuticos, estadísticos y médicos; hoy no existen fronteras entre ciencias básicas y clínicas

mias, accidentes coronarios, glaucoma o ansiedad, y conocen bien la utilidad de los antagonistas específicos de receptores histaminérgicos H₂ en la terapéutica de la úlcera gastroduodenal. Quizá menos ahora a la vista del *Helicobacter Pylori*, cuando los antibióticos y los inhibidores de la bomba de protones los disputan grandes parcelas de poder. ¿Hizo algún clínico más que el Prof. Black para tratar esta enfermedad? Probablemente no. Dejémoslo así. De él escribió un colega, el Prof. D.R. Laurence: "...Dr. Black in the laboratory has relieved more human suffering than thousands of doctors in a lifetime at the bedside..." No debe ocultarse, sin embargo, que parte de estos logros fue posible gracias al trabajo pionero de otro gran farmacólogo a quien todos los clínicos respetan. Me estoy refiriendo al Prof. R. Ahlquist quien, por vez primera, siendo aún muy joven, el año 1948, clasificó con criterios funcionales, heterodoxos para su tiempo, los receptores adrenérgicos. Sus ideas no fueron fácilmente aceptadas. Hoy día nadie pone en duda su trascendencia. No olvidemos que si bien se comenzó solo con dos, los receptores alfa y beta, ya tenemos nueve y los que vengan. Su repercusión clínica es indudable y múltiple. Está claro que en este caso los farmacólogos hicieron más que los médicos por la clínica. Curiosamente hace pocos días un colega, cirujano eminente, refiriéndose a la úlcera gastroduodenal, comentaba "...Ahora los cirujanos operamos menos úlceras. La responsabilidad es de los farmacólogos...".

Otro ejemplo: Hoy puede parecer lejano, pero no deja por ello de ser importante y aleccionador lo que supuso el comienzo del uso terapéutico de la cortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide. El 21 de septiembre del año 1949 el Prof. P. S. Hench, Director del Departamento de Reumatología de St. Mary Hospital en Rochester (USA), administró por vez primera, bajo consentimiento informado, 100 mg. de cortisona a un enfermo que aceptó someterse al tratamiento con tal que se le aliviase el terrible dolor que padecía y la incapacidad funcional ocasionada por su artritis reumatoide. El 24 de septiembre, tres días más tarde, el paciente había mejorado sustancialmente; el día 28, por vez primera en muchos

años, pudo ir al centro de la ciudad de compras y, también por vez primera en muchos años, se vio libre de dolor. Su estado clínico y calidad de vida y la de muchos otros pacientes mejoró con el tratamiento. De ello se dio fe, al margen de las publicaciones, mediante la presentación de una película en un congreso. Después de verla y observar la espectacular respuesta clínica de éste y otros enfermos el Prof. E.C. Kendall, responsable con T. Reichstein de la mayor parte del trabajo químico que permitió la síntesis de la cortisona comentó: "...sólo una persona Flemática, fría, puede contemplar esta película sin sentir un nudo en la garganta y una lágrima en sus ojos...". Con esta observación clínica nació la terapéutica esteroidea, ejemplo emblemático de lo que supone la ruptura de barreras básicas-clínicas. Por estos trabajos, se otorgó el Premio Nobel a Kendall, Reichstein y Hench, apenas un año después de ser publicado un trabajo preliminar sobre el uso de la cortisona en enfermedades reumáticas.

Los comentarios previos demuestran de forma elegante y clara la interacción positiva de investigadores químicos, bioquímicos, biólogos moleculares, farmacólogos básicos y clínicos, toxicólogos, especialistas en diversas ramas de la Medicina, bioestadísticos y epidemiólogos, en el desarrollo de fármacos eficaces y seguros como agentes terapéuticos en la práctica clínica. Es verdad que, con frecuencia, aunque no siempre, la contribución de los científicos básicos ha sido crucial; pero el paso crítico de la farmacología experimental a la clínica requiere la imaginación y creatividad de farmacólogos clínicos y clínicos con diversa competencia, capaces de visualizar y desarrollar íntegramente la potencialidad de los fármacos para prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades.

Prof. Pedro Sánchez García



Sociedad Española
de Farmacología

CURSO DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Barcelona (3-6 de Mayo de 2004)

OBJETIVO

Capacitar a los asistentes para la aplicación de las Buenas Prácticas de Laboratorio en los distintos aspectos en los que afecta a la investigación farmacéutica : Desarrollo de proyectos de I+D, estudios preclínicos: farmacológicos y toxicológicos, estudios bioanalíticos, funcionamiento de una Unidad de Garantía de Calidad, etc...

DIRIGIDO A

Este curso va dirigido a licenciados y profesionales del área de salud, cuya actividad esté o pueda estar sujeta al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

PROGRAMA DEFINITIVO

- **Actividades de un proyecto de I+D y las normas BPL, NCF y BPC.**
Evolución del registro de un nuevo medicamento. Fases en el desarrollo de un medicamento. Tendencias en la I+D farmacéutica. Organización de I+D; gestión por proyectos, desarrollo biológico o seguridad preclínica, desarrollo químico, desarrollo galénico, desarrollo clínico, asuntos regulatorios, garantía de calidad, las normas BPL, NCF, BPC.
- **Historia de las Buenas Prácticas de Laboratorio. Organización y desarrollo de un estudio.**
Origen y desarrollo de las BPL. Normativas existentes. Guías interpretativas de la OCDE. Explicación de los 10 apartados del Real Decreto de BPL.
- **Auditoría de estudios preclínicos, de procesos y de instalaciones.**
Responsabilidades del personal de garantía de calidad. Fases de una auditoría. Auditoría de un estudio. Auditoría de un informe final. Auditoría de procesos.
- **Las Buenas Prácticas de Laboratorio y el cuidado y estabulación de los animales de experimentación. El comité ético de experimentación animal.**
Marco ético/legal. Aspectos sanitarios. Aspectos derivados del procedimiento experimental. Relación: personal de animalario-director del estudio-unidad de garantía de calidad.
- **Las Buenas Prácticas de Laboratorio en los estudios de Toxicología.**
Tipos de estudios toxicológicos. Instalaciones. Estabulario. Organización y desarrollo de un estudio toxicológico. Puntos críticos de los procesos que han de tener presentes el director de estudio y técnicos.
- **Las Buenas Prácticas de Laboratorio en el bioanálisis y la farmacocinética.**
Tipos de estudios de farmacocinética. Fases de un estudio bioanalítico: desarrollo del método analítico, validación del mismo y análisis de muestras. Documentación: protocolos, informes, registro y archivo de datos originales. Instrumentación analítica, reactivos, patrones y muestras a analizar.
- **Las Buenas Prácticas de Laboratorio en farmacología de seguridad.**
Tipos de estudios de farmacología de seguridad. ICH S7A sobre "safety pharmacology studies for human pharmaceuticals". Organización y desarrollo de un estudio de farmacología. Puntos críticos de los procesos que han de tener presentes el director de estudio y técnicos.
- **Las Buenas Prácticas de Laboratorio y los sistemas informatizados.**
Comentario e interpretación de la monografía 10 de la OCDE sobre el tema.

COORDINADORES DEL CURSO

Dra. M^a Cruz Caturla
Dr. Xavier Solà

PRECIO

No socios SEF: 500 Euros
Socios SEF: 100 Euros

ORGANIZACIÓN

Fechas: 3-6 de Mayo de 2004
Horario: de 10:00 a 13:00 horas y de 15:00 a 18:00 horas
Lugar: Auditorio Novartis

INSCRIPCIONES HASTA 10 NOVIEMBRE

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

Con el patrocinio de:



Con la colaboración de:



El Profesor Antonio Novo Campelo

Angel Belmonte Vicente

Yo no llegué a conocer personalmente al Profesor D. Antonio Novo Campelo, pues falleció en el año 1948 y yo me incorporé a la Facultad de Medicina de Santiago en el año 1956, a donde vine para terminar mi tesis doctoral que había comenzado en Salamanca, bajo la dirección del Profesor Villarino.

*Angel Belmonte Vicente
Profesor Emérito de
Farmacología la
Universidad de Santiago*

Pero desde mi llegada a esta ciudad, pude observar la intensa huella personal, académica e intelectual que había dejado el Profesor Novo Campelo, no solo dentro de la Universidad, a la que sirvió con amor y sabiduría durante 38 años, sino también, en toda la ciudad de Santiago, pues vivió una época en la que la Universidad y la Iglesia eran los principales baluartes de la ciudad. Entonces, ser catedrático y Decano de la Facultad de Medicina, que dio brillo y prestigio a la llamada Escuela Médica Compostela o "fonte limpa", así como ser canónigo de la Catedral tenían una importante significación social.

Pero independientemente de los cargos académicos que ocupó, la personalidad arrolladora del Profesor Novo Campelo trascendió más allá de la Universidad, por su humanismo, optimismo, altivez, incluso arrogancia, siendo múltiples las anécdotas que a él se refieren.

Se ha dicho que escribir una biografía, presentando simplemente los datos y cargos que ocupó una persona a lo largo de su vida, de una forma estrictamente cronológica, es distorsionar su forma. Efectivamente, el Profesor Novo Campelo fue definido como un hombre de reflejos mentales muy ágiles, cultivado y muy cuidadoso con las apariencias. Optimismo, extroversión, pulcritud, solemnidad e inmodestia son vocablos que resumen su personalidad, como lo reflejan algunas anécdotas, más o menos verdaderas, como, por ejemplo, cuando les decía a sus alumnos " estando yo en Roma, en la plaza del Vaticano llena por una multitud, la gente preguntaba ¿quién es aquel hombre vestido de blanco (por el Papa)

que está junto a Novo Campelo?, o cuando les decía " ustedes saben que los rusos tienen fama de ser los hombres más guapos del mundo, pues bien, estando yo en Berlín, trabajando con el profesor Hoffmann, se acercó a mi una dama alemana y me preguntó ¿por favor, caballero, usted por casualidad no será ruso?. De todas formas, estas anécdotas, como otras muchas, que él mismo llamaba "música ligera", eran contadas en clase para suavizar la enseñanza de la asignatura y para hacer sonreír a sus alumnos. No hay que olvidar que pertenecía a una época en que los hombres hablaban mucho para escucharse a sí mismos, porque tenían un público al que le gustaba el énfasis y la frase grandilocuente.

El profesor Novo Campelo nació en 1878 en la preciosa villa de Muros (La Coruña), se licenció en Medicina en la Universidad de Santiago de Compostela con Premio Extraordinario en el año 1901 y ese mismo año, a los 23 años de edad, se doctoró en la Facultad de Medicina de Madrid.

En 1904 ingresó con el número uno en el Cuerpo de Médicos de Baños y dirigió los Balnearios de La Toja, Verín, Baños de Molgas, Retortillo, Ledesma y otros, preferentemente de termas sulfuradas y carbogaseadas, dedicadas en especial al reumatismo y su experiencia clínica en esta enfermedad llegó a ser tan grande que dispuso de unas 50.000 fichas de reumáticos tratados durante varios años, recomendándole el profesor Bañuelos de Valladolid el Capítulo de Hidrología Médica de la obra Terapéutica Clínica que se escribió bajo su dirección.

En 1907 obtuvo, por oposición celebrada en Madrid, la plaza de Profesor Auxiliar (hoy equivalente a la de Profesor Titular) de la Facultad de Medicina de Santiago, encargándose entonces de la Cátedra de Terapéutica que estaba vacante.

En 1909 gana la Cátedra de Terapéutica de la Facultad de Medicina de Zaragoza, que no llegó a desempeñar, pues fue pensionado por la llamada Junta de Ampliación de Estudios y se trasladó a Francfort y Berlín, donde trabajó junto a los profesores Ehrlich, padre de la Quimioterapia antiinfecciosa, Wassermann quien contribuyó de forma preponderante al desarrollo científico de la inmunidad y de las reacciones del suero y Hoffmann con quien también trabajaron otros ilustres maestros nuestros y con el que mantuvo unas amistosas relaciones que se prolongaron hasta la Universidad de Santiago. En alguna ocasión más, fue pensionado para asistir a Congresos Internacionales, como los celebrados en Lyon y Budapest, llevando la representación de España o para realizar visitas a Universidades e Instituciones farmacológicas extranjeras, teniendo la oportunidad de tratar a figuras de tanto relieve como fueron Meyer, Marfori o Gottlieb.

De su regreso de Alemania, en 1910, gana las oposiciones a la Cátedra de "Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar", (que así se llamaba entonces nuestra asignatura de Farmacología) de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, cuando solo tenía poco más de 30 años. Muy cerca de medio siglo estuvo trabajando en dicha Facultad y, tanto como Catedrático como Decano, su labor y actuación dejaron huellas imborrables por su ejemplaridad, dedicación y eficacia. De él se dijo que amaba tanto a la Universidad que prefirió morir a los 69 años antes que abandonarla por su próxima jubilación reglamentaria.

Desarrolló varios Cursos de Hidrología Médica y de Terapéutica Física y su labor de extensión Universitaria fue muy grande, pronunciando conferencias en varias Universidades, Congresos y Academias españolas y portuguesas.

Como profesor Universitario le correspondió vivir el momento histórico y fundamental, para el desarrollo de nuestra asignatura, que fue el cambio de denominación y de orientación de "Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar" por el de Farmacología Experimental y Terapéutica, a propuesta del profesor D. Teófilo Hernando (1881-1976), discípulo de Schmiedeberg, primer farmacólogo científico que merece tal nombre en nuestro país, nombrado catedrático de Farmacología de Madrid en 1912, coetáneo de Novo Campelo, creó el primer Departamento de Farmacología Experimental y fue maestro de muchos de nuestros maestros. Con este cambio se pasaba de una Farmacología principalmente descriptiva a otra más científica y como decía De Jongh "la Farmacología ya no era solo la base de la Terapéutica, sino una ciencia en su propio derecho".

Fue un excelente profesor, admirado y querido por sus alumnos, él mismo contaba como todas las tardes dedicaba varias horas a la preparación y actualización de sus

clases, lecciones inolvidables, casi siempre retóricas, como cuando decía "abran las ventanas, penetre el aroma de la primavera, porque hoy vamos a hablar nada menos que de la digital" y un alumno que tomaba apuntes al pie de la letra, el día de su examen le preguntó la digital y comenzó de memoria el examen diciendo "abran las ventanas, penetre el aroma.....". Siempre he dicho que el mejor pago que tiene la enseñanza es el que, al pasar los años, los que fueron alumnos le recuerden a uno con admiración y cariño y esto le sucedió ampliamente a D. Antonio Novo Campelo.

Precisamente, como él reconoce en el prólogo de su libro, la recopilación minuciosa de los apuntes de sus clases, fue el origen de la 1ª edición, en 1917, de su libro sobre Farmacología Experimental y Terapéutica, la 2ª edición tuvo lugar en 1935 y agotadas éstas, publicó la 3ª edición en 1943, ya en colaboración con su discípulo predilecto, el profesor Villarino Ulloa, y con un prólogo elogioso a cargo del profesor García Valdecasas.

Publicó, además, numerosos trabajos y artículos científicos en múltiples revistas nacionales y extranjeras y sus muchos merecimientos fueron reconocidos y premiados en diferentes ocasiones, concediéndole los nombramientos de Comisario Regio de la Escuela de Veterinaria, Comendador de la Orden de Medahvia de Marruecos, Comendador de Instrucción Pública de Portugal y Encomienda de la Orden de Alfonso X el Sabio. El Ayuntamiento de Muros (La Coruña) le designó como hijo esclarecido y le dedicó una plaza de la Villa como recuerdo y reconocimiento al distinguido universitario. En 1957 al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina se le denominó "Novo Campelo" y se colocó una gran fotografía suya para perpetuar su memoria.

En su vida universitaria, que prácticamente fue toda su vida, destaca su periodo como Decano de la Facultad de Medicina, que abarca dos épocas distintas, la primera corresponde al periodo de la República, transcurre entre 1931 y 1936, la segunda desde 1941 hasta su fallecimiento en 1948, casi doce años plenos de actividad y proyectos, entre los que destacaron su preocupación por mejorar la docencia, la biblioteca, la construcción de laboratorios y quirófanos, los conciertos hospitalarios para mejorar la enseñanza clínica, la construcción de la Residencia Universitaria "Rodríguez Cadarso" y sus gestiones para construir un Hospital Clínico que sustituyera al antiguo Hospital Real, hoy convertido en el Hostal de los Reyes Católicos.

Su gestión al frente del Decanato fue tan importante, que de él se dijo que era el "Decano por excelencia". Su intensa vida universitaria y académica no murieron con él, pues además de dejar un gran recuerdo, su obra fue continuada por su discípulo profesor Villarino Ulloa, así como por su hijo Alejandro Novo González, que fue Catedrático de Obstetricia y Ginecología, Decano también de la Facultad de Medicina, Vicerrector de la Universidad y, actualmente, por su nieto profesor Alejandro Novo Domínguez, Catedrático, también, de Obstetricia y Ginecología en la Universidad de Santiago.

Tratamiento de la esclerosis múltiple

Paloma Merchán Sala, María Laura Pelegrina López, Lourdes Díez Martín, Francisco Abad Santos

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante, para la que se han desarrollado, a lo largo de los últimos años, diversas vías de investigación en torno a su etiología y posibilidades terapéuticas. En este artículo se analizan las herramientas terapéuticas que existen actualmente a nuestro alcance, basándose en las experiencias clínicas publicadas por múltiples especialistas de todo el mundo, así como los tratamientos de vanguardia todavía experimentales.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica caracterizada por la presencia de áreas de desmielinización en el sistema nervioso central (SNC). Su evolución es variable, puede afectar a todo el SNC y llevar eventualmente a la incapacidad crónica. La enfermedad aparece principalmente en tres formas: remitente-recidivante (EMRR) caracterizada por episodios de disfunción neurológica separados por periodos de estabilidad, progresiva primaria y progresiva secundaria (EMPS), cuando la progresión de la discapacidad ocurre durante el curso de la enfermedad. El 90% de los pacientes presenta EMRR y la mayoría de los casos evoluciona a EMPS en un plazo máximo de 10 años¹.

El origen exacto de la enfermedad no se conoce pero parece ser el resultado de una combinación de factores ambientales, genéticos y autoinmunes. El fenómeno autoinmune consiste en una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T "helper" en el SNC. Esto provoca la muerte de los oligodendrocitos que producen la mielina y como consecuencia un enlentecimiento o pérdida de la transmisión del impulso nervioso. Debe existir un umbral de desmielinización antes de la pérdida axonal que es lo que lleva a los pacientes a un deterioro neurológico progresivo².

Actualmente, para el tratamiento de la esclerosis múltiple contamos con varias estrategias terapéuticas: tratamiento sintomático, tratamiento con inmunosupresores inespecíficos y remielinización. Son tres líneas muy diferentes sobre las que se está trabajando duramente en investigación con el fin de alcanzar el tratamiento curativo que, sin embargo, todavía está lejos.

Este artículo está planteado como un resumen que pretende abarcar aquellos tratamientos que en algún momento fueron objeto de estudio en la esclerosis múltiple, así como aquellos que se emplean en la actualidad y, por supuesto, las perspectivas futuras. Haremos hincapié en su eficacia y sus efectos adversos sin olvidar, como se ha dicho antes, que actualmente ningún tratamiento responde a las expectativas de curación completa y, por tanto, es fundamental evaluar a fondo la eficacia, el riesgo y el beneficio que cada uno de ellos le pueda aportar al paciente.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En la esclerosis múltiple se combinan multitud de síntomas que pueden interactuar entre sí haciendo complicada la identificación y el tratamiento de los mismos. En este tipo de patología es importante saber que el tratamiento farmacológico tiene limitaciones y por

Paloma Merchán Sala, María Laura Pelegrina López, Lourdes Díez Martín, Francisco Abad Santos

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto Teófilo Hernando, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia:
Francisco Abad Santos
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto Teófilo Hernando, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
correo-e: fabad.hlpr@salud.madrid.org

Tabla 1 Síntomas más frecuentes de la esclerosis múltiple y su tratamiento	
SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Espasticidad	- Baclofeno, tizanidina (incluso de forma intratecal cuando la espasticidad es persistente) ³ .
Ataxia	- Tratamiento farmacológico poco efectivo. Alternativa: educación del paciente (grupos de apoyo), fisioterapia.
Dolor paroxístico: neuralgia del trigémino	- El más usado es la carbamacepina, cuando se tolera mal se usa oxcarbacepina y como tercera opción gabapentina. También se pueden usar gabapentina y carbamacepina asociadas entre sí o con lamotrigina ³ .
Dolor agudo	- Tratamiento de elección: corticoides.
Dolor crónico	- Amitriptilina, carbamacepina, clonacepam.
Trastornos cognitivos: atención, memoria, lenguaje, función intelectual	- Aunque se han publicado efectos beneficiosos del interferón, no existe un tratamiento farmacológico específico y eficaz. Se recomienda las terapias de refuerzo de las capacidades alteradas ³ .

El tratamiento sintomático de la EM incluye la espasticidad (baclofeno, tizanidina), la ataxia (fisioterapia), la neuralgia del trigémino (carbamacepina), el dolor agudo (corticoides), el dolor crónico (amitriptilina, clonacepam) o los trastornos cognitivos

eso ha de asociarse a otras terapias. Dentro de los síntomas que aparecen con más frecuencia están la espasticidad, la ataxia y el dolor (*ver tabla 1*).

La espasticidad aparece aproximadamente en un 75% de los pacientes. Forma parte del síndrome de motoneurona superior y suele afectar más a las extremidades inferiores que a las superiores. Normalmente está acompañada de dolor, espasmos dolorosos, clonus y parestesias subyacentes. Se manifiesta con una reducción de la movilidad y de la destreza. El tratamiento empleado para esta sintomatología es combinado: mejoría de la funcionalidad (fisioterapia), facilitación de los cuidados y desaparición del dolor (farmacológico). Se emplean agentes antiespásticos como baclofeno o tizanidina³, aunque los ensayos clínicos en los que se han evaluado han sido poco concluyentes¹. En los casos resistentes al tratamiento oral se podría administrar baclofeno intratecal o toxina botulínica¹.

Cuando encontramos un cuadro de ataxia, aproximadamente en el 75% de los pacientes, de nuevo hay que recurrir a la terapia multidisciplinar: educación del paciente, fisioterapia, tratamiento farmacológico e incluso cirugía invasiva (talamotomía o estimulación talámica). El tratamiento farmacológico en estos casos suele ser mal tolerado.

El dolor también es bastante frecuente en pacientes con esclerosis múltiple (el 50% lo padecen). En un 15% de los casos es un dolor agudo (por ejemplo neuritis óptica) mientras que en la mayoría es un dolor crónico.

También aparece un tipo especial de dolor agudo, el dolor paroxístico, de gran intensidad pero de corta duración. El más frecuente de este tipo es la neuralgia del trigémino, aunque en ningún estudio se ha demostrado hasta ahora que exista una pérdida de mielina en la zona de entrada de la raíz del trigémino. También son frecuentes los espasmos dolorosos o el dolor disestésico de extremidades. Para el tratamiento de todos los tipos, pero sobre todo de la neuralgia del trigémino, se usa mucho la carbamacepina, también gabapentina o lamotrigina. Cuando el dolor se hace crónico es más difícil de tratar. Se emplean antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y también carbamacepina y clonacepam. Además de estos tratamientos, es útil la estimulación eléctrica transcutánea del nervio y el calor local³.

Por último, dentro de este grupo de tratamientos sintomáticos, es fundamental mencionar la neurorrehabilitación (fisioterapia, psicoterapia, terapia ocupacional) que debe considerarse como tratamiento integral y multidisciplinar de la enfermedad puesto que va dirigida a conseguir una mejoría funcional y psíquica del paciente. Debido a las características de la esclerosis múltiple y a su progresión impredecible, esta terapia debe ajustarse en cada momento a las necesidades del paciente haciendo énfasis en la educación y auto-manejo del enfermo. Según la Organización Mundial de la Salud se considera la rehabilitación "como un proceso activo mediante el cual aquellas discapacidades por lesión o por

enfermedad consiguen una recuperación completa, y si esta recuperación completa no es posible, reconoce el potencial óptimo físico, mental y social". Esta mejoría en algunos casos puede ser tan importante como un tratamiento farmacológico convencional puesto que hay que recordar que hablamos de una enfermedad crónica, progresiva y discapacitante que no tiene cura.

Existe una fuerte controversia acerca de la utilización del interferón-beta; sin embargo, tanto el $\beta 1a$ como el $\beta 1b$ han mostrado su eficacia en distintos ensayos clínicos

INMUNOSUPRESORES

Como no se conocían de forma precisa las poblaciones o subpoblaciones de células inflamatorias implicadas en la patogenia de la esclerosis múltiple, la estrategia terapéutica que se siguió fue una inmunosupresión no selectiva, encaminada a conseguir una reducción global en el número o en la función de algunas (o de todas) las células linfoides. Para ello disponemos de una serie de inmunosupresores de distinta naturaleza y eficacia.

Antes de comenzar a revisar los tratamientos inmunosupresores que se usan o se han usado en la esclerosis múltiple hay que tener en cuenta que, para su valoración en cuanto a eficacia, seguridad y calidad, nos basamos en ensayos clínicos y/o revisiones sistemáticas. En el caso de la esclerosis múltiple encontramos grandes dificultades a la hora de sacar conclusiones sobre estos parámetros. Esto se debe a que existe un bajo número de ensayos clínicos de calidad para cada fármaco. El problema más frecuente de estos ensayos clínicos son las limitaciones metodológicas: con frecuencia no se puede seleccionar una población adecuada y representativa, en ocasiones el problema es realizar los ensayos doble-ciego puesto que algunos tratamientos producen reacciones adversas manifiestas tanto para el paciente como para el médico, no se pueden hacer ensayos cruzados o es difícil realizar estudios a largo plazo. Por todo ello, es importante considerar que los resultados obtenidos con estas metodologías pueden ser contradictorios o no ser comparables entre sí.

Interferón Beta (IFN-B)

Los interferones son un grupo de glicoproteínas producidas por distintas células del organismo en respuesta a las infecciones virales o a la interacción del sistema inmune con los antígenos. No se conoce exactamente el mecanismo por el cual los interferones beta mejoran la esclerosis múltiple aunque parece que pueden tener un efecto inhibitorio a nivel de la proliferación de leucocitos y a nivel de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la superficie de células presentadoras de antígenos. A su vez

puede tener una acción moduladora de la producción de citoquinas y un efecto importante en la disminución de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz que lleva a una reducción de la migración celular hacia los focos inflamatorios.

Existen tres interferones-Betarecombinantes autorizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Avonex[®], Rebif[®] y Betaferon[®]). El principio activo de los dos primeros (Avonex[®] y Rebif[®]) es interferón- $\beta 1a$; la diferencia fundamental entre ellos es la forma de administración, Avonex[®] es de administración intramuscular una vez a la semana (dosis de 30 μg) y Rebif[®] es de administración subcutánea tres veces por semana (dosis de 22 μg o 44 μg). Ambos interferones presentan los mismos efectos adversos y están aprobados para las mismas indicaciones, en EMRR. El interferón- $\beta 1a$ se consigue por tecnología de ADN recombinante y tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la del interferón β natural. El interferón- $\beta 1b$ (Betaferon[®]) se origina también por tecnología de ADN recombinante, pero a partir de *E. coli*, es un interferón no glicosilado (al contrario que los $\beta 1a$) y difiere estructuralmente del interferón humano. Está aprobado en España para el tratamiento de la EMRR y EMPS. Se administra una dosis de 0,25 mg por vía subcutánea cada 48 horas.

Existe una fuerte controversia acerca de la utilización del interferón-Beta, debido tanto a la gran cantidad de inconvenientes que presenta como al elevado coste del tratamiento. Sin embargo, tanto el $\beta 1a$ como el $\beta 1b$ han demostrado su eficacia desde la década de los 90 en distintos tipos de ensayos clínicos (*ver tabla 2*).

Es difícil sacar una conclusión clara de todos estos ensayos porque presentan características muy distintas en cuanto al diseño, los criterios de selección de los pacientes, las dosis utilizadas, las formas de administración y otra serie de parámetros importantes que nos podrían llevar a conclusiones contradictorias o erróneas.

Uno de los principales ensayos clínicos fue el estudio PRISMS⁴ ("Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis"), un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 560 pacientes con EMRR (EDSS entre 0 y 5) que fueron tratados con dos dosis de Rebif (IFN- $\beta 1a$ 22 μg o 44 μg) o placebo tres veces por semana de forma subcutánea. En este estudio se observa una reducción en la tasa de recaídas y en las lesiones (*ver tabla 2*). También la progresión de la enfermedad se retrasó de forma significativa aunque

Tabla 2 | Resumen de los ensayos clínicos más importantes realizados con interferón en esclerosis múltiple

Nombre	Diseño	Fármaco usado	Resultados
PRISMS ^{4,5}	Aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. 560 pacientes con EMRR	INF β1a 22 μg o 44 μg o placebo, tres veces por semana durante dos años. Se amplió el estudio a tres y cuatro años ⁵	Reducción de tasa de recaídas: 1.82 para 22 μg, 1.73 para 44 μg y 2.56 para placebo. Aumento del tiempo hasta la aparición de la primera recaída con las dos dosis. Número de lesiones activas con MRI: menor con las dos dosis que con placebo.
INCOMIN ⁶	Aleatorizado, multicéntrico. 188 pacientes con EMRR	30 μg im de INF β1a una vez a la semana frente a 250 μg de INF β1b sc cada dos días. Durante dos años	Mayor efecto del interferón β1b que del β1a en la aparición de nuevas lesiones, en la progresión de la enfermedad y en el número de recaídas.
EVIDENCE ⁷	Aleatorizado, controlado y multicéntrico. 677 pacientes con EMRR	30 μg de INF β1a (Avonex [®]) im una vez a la semana frente a 44 μg (Rebif [®]) sc tres veces por semana durante 6-12 meses	75% de los pacientes tratados con Rebif estaban libres de exacerbaciones a los 6 meses frente a 63% con Avonex. A los 12 meses los pacientes sin recaídas fueron 62% con Rebif y 52% con Avonex
European INF β1b. ⁸	Multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo. 718 pacientes con EMPS	8 millones de UI de interferon β1b sc cada 48 h o placebo durante tres años	Aumento del tiempo de progresión de la discapacidad: INF retrasa progresión de 9-12 meses.
SPECTRIMS de INF β1a. ⁹	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 618 pacientes con EMPS	22 μg, 44 μg de INF β1a o placebo sc tres veces por semana durante tres años	Retraso significativo de la progresión solo en mujeres. Disminución de la tasa de recaídas (0.71 en placebo y 0.5 en grupo interferón).
IMPACT INF β1a. ¹⁰	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluye 436 pacientes con EMPS	60 μg de INF β1a o placebo im a una vez a la semana durante dos años	Retraso significativo de la progresión solo en mujeres. Disminución de la tasa de recaídas (0.71 en placebo y 0.5 en grupo interferón).
North American INF β1b. ¹¹	Aleatorizado, controlado. 939 pacientes con EMPS	8 millones de UI o 5 millones de UI cada dos días frente a placebo durante 3 años	No hay efecto confirmado de mejoría en la escala de discapacidad. Si hay efecto en las recaídas.

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite: escala de medida de la discapacidad.

MRI: Imágenes de resonancia magnética. Se usan como parámetro del estado de la enfermedad a nivel cerebral. Mediante esta técnica se cuantifica el volumen y la aparición de nuevas lesiones

los beneficios a largo plazo no se aclararon hasta la publicación del ensayo PRISMS^{4,5} que supone el seguimiento de estos mismos pacientes hasta los 3 y 4 años, que continuaron el tratamiento con interferón β1a 22 μg o 44 μg tres veces por semana. La dosis de 44 μg fue ligeramente superior a la de 22 μg.

Hay una serie de ensayos clínicos que comparan la eficacia de dos interferones β y diferentes pautas de administración y dosis. El ensayo INCOMIN⁶ ("Independent Comparison of Interferon") comparaba INF-β1b subcutáneo cada 48 h con INF-β1a intramuscular una vez a la semana. Las conclusio-

nes de este estudio fueron que INF-β1b mostraba efectos beneficiosos mayores que INF-β1a. Por otro lado, en el estudio EVIDENCE⁷ se compararon dos tipos de interferón en 677 pacientes y Rebif[®] fue más eficaz que Avonex[®] (ver tabla 2). En ambos casos los ensayos no pudieron ser doble ciego y no había grupo placebo. Por estos motivos, no se puede concluir qué interferón o qué dosis es mejor.

Además, hay otros estudios de gran importancia, en EMPS: EUROPEAN SPMS STUDY⁸, IMPACT¹⁰ y NORTH AMERICAN STUDY GROUP¹¹ (ver tabla 2). Las conclusiones más importantes a las que se llega gracias a estos

Aún con resultados contradictorios en los distintos ensayos clínicos, los interferones constituyen una opción terapéutica indiscutible en la EM, ya que algunos pacientes los toleran bien y la relación beneficio-riesgo es favorable

ensayos son, en primer lugar que durante el primer año es importante la dosis y la frecuencia de administración, con 66-132 $\mu\text{g}/\text{sem}$ hay una reducción del 33-37 % de la tasa de recaída y cuando la dosis es 22-44 μg sólo se alcanza una reducción máxima del 19%. En segundo lugar, que esta reducción va acompañada de cambios visibles en las lesiones observadas por MRI. Por último, de estos tres ensayos se puede concluir también que el efecto de la mejoría en cuanto a la discapacidad es bastante menos significativo que para los brotes y recaídas de la EMRR. En los ensayos con INF- β 1a los pacientes muestran un aumento en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, pero en el caso del realizado con IFN- β 1b no se observó este efecto beneficioso.

Entre los ensayos realizados con pacientes de EMPS hay que destacar el que se publicó en 2001, SPECTRIMS⁹ ("Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in Multiple Sclerosis"). Es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Incluyó 22 centros de Europa, Canadá y Australia, con 618 pacientes a los que se les administró dos dosis de interferón. El seguimiento fue de tres años y las evaluaciones clínicas se hacían cada tres meses. Los resultados de este ensayo muestran que no hay diferencias significativas entre las dos dosis de interferón y el placebo en cuanto a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, aparece una diferencia en cuanto a las recaídas, tanto en lo que se refiere al tiempo hasta que aparece la primera, como al número, la gravedad y la frecuencia de las mismas⁹. En cuanto a la aparición de efectos adversos, los más frecuentes se relacionaron con el lugar de administración, linfopenia y síntomas gripales. También se observaron algunas alteraciones a nivel hepático pero de carácter moderado, que desaparecieron con la interrupción del tratamiento. En general se considera después de este ensayo que la tolerabilidad al fármaco es buena.

Hay que destacar dentro de las conclusiones del estudio, una sorprendente interacción con el sexo; se observa una mejoría en las mujeres en cuanto a la progresión de la discapacidad con respecto a los hombres. Esta observación no está corroborada y por tanto sería importante la evaluación de este parámetro en otros estudios.

A pesar de los resultados contradictorios de los ensayos clínicos y que el uso de interferones no cura la enfermedad, son una opción terapéutica indiscutible porque en algunos pacientes son bien tolerados durante bastante tiempo y la relación riesgo-beneficio es favorable¹².

Acetato de glatirámero (copolímero I)

Es un polímero de cuatro aminoácidos de estructura básica similar a la mielina. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud pero parece que disminuye la inflamación alrededor de los nervios. Es interesante en esclerosis múltiple porque compite con el autoantígeno, la mielina, debido a la semejanza estructural, y por tanto tiene un papel inhibidor de la función de presentación a las células del complejo mayor de histocompatibilidad. También se puede explicar su efecto beneficioso porque induce la actividad de las células T supresoras.

Varios ensayos clínicos han demostrado que el acetato de glatirámero administrado por vía subcutánea reduce significativamente la tasa de recaída y la progresión de la discapacidad en EMRR (ver tabla 3)¹³⁻¹⁷. Además, mediante técnicas de resonancia magnética, se ha comprobado que reduce el número y volumen de las lesiones activas en SNC. En un estudio a gran escala se administró por vía oral y no se ha demostrado un beneficio claro, por lo que se siguen buscando nuevas formulaciones que permitan el tratamiento por esta vía¹³.

Se ha realizado un estudio en pacientes de EMPS, en el que se encontró una tendencia a reducir la progresión de la enfermedad, pero no fue estadísticamente significativa¹⁶, por lo que habrá que esperar los resultados de nuevos estudios en este tipo de pacientes.

El acetato de glatirámero es seguro a largo plazo porque no aparecen alteraciones hematológicas ni hepáticas. Presenta buena tolerancia y efectos adversos de poca gravedad (palpitaciones, ansiedad, reacciones en la zona de inyección) por lo que se considera una alternativa terapéutica para pacientes con EMRR. Actualmente está comercializado con el nombre de Copaxone[®] y se administra mediante inyección subcutánea diariamente (20 mg).

En cuanto a la comparación de acetato de glatirámero con interferón, no se han realizado ensayos clínicos controlados, pero se ha publicado un estudio abierto, prospectivo, no aleatorizado con 156 pacientes con EMRR sin tratamiento previo¹⁸. Cada paciente eligió el tratamiento que prefería: 40 Avonex[®] (interferón β -1a 6 millones de unidades internacionales una vez a la semana im), 41 Betaferon[®] (interferón β -1b 8 millones de unidades internacionales/48 h sc), 42 Copaxone[®] (acetato de glatirámero 20 mg/día sc) y 33 eligieron no recibir tratamiento. Las recaídas a los 12 meses aumentaron un 2,53% en el grupo sin tratamiento, y disminuyeron un 23,3% con Avonex[®], un 43% con Betaferon[®] y un 37,8% con Copaxone[®], aunque solamente se alcanzó

Administrado subcutáneamente, el acetato de glatirámero reduce significativamente la tasa de recaída y la discapacidad en la EMRR

La azatioprina disminuye la tasa de recaídas tanto en la EMRR como en la EMPS, sin embargo no detiene el progreso de la enfermedad

Tabla 3 Ensayos clínicos más importantes realizados con acetato de glatirámero (AG). Adaptada de S. Dhib-Jalbut (2003) ¹³		
Ensayo	Diseño	Resultados
Bornstein et al., 1987 ¹⁴	Doble ciego, controlado con placebo, en 48 pacientes con EMRR, durante dos años. AG 20 mg/día sc.	Hay un 75% de reducción de la tasa de recaídas a los 2 años. La proporción de pacientes sin recaídas es mayor en el grupo tratado con AG (56%) que con placebo (26%).
Bornstein et al., 1991 ¹⁵	Doble ciego, controlado con placebo, en dos centros, 106 pacientes con EMPS. 15 mg/12 h de AG o placebo durante dos años.	Progresión de la enfermedad en 18% con AG y 26% con placebo, pero estas diferencias no son significativas.
Johnson et al., 1995 ¹⁶	Doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en 251 pacientes con EMRR con 20 mg/día sc de AG o placebo durante dos años.	29% de reducción de la tasa de recaídas a los dos años (1.68 del grupo placebo frente a 1.19 del AG). Reducción de la progresión de la enfermedad en el grupo AG.
Comi et al., 2001 ¹⁷	Doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en 251 pacientes con EMRR con 20 mg/día sc de AG o placebo durante dos años.	Se observa una reducción en el número total de lesiones activas con MRI significativo a partir de los 6 meses de tratamiento. Reducción de un 33% en el número de recaídas en el grupo AG.
ESTUDIO CORAL 2001 (estudio no publicado) ¹³	Multicéntrico con 1650 pacientes con EMRR tratados con 5 o 50 mg/día de AG o placebo por vía oral durante 12 meses.	Los resultados preliminares no muestran beneficio, aunque hay una tendencia a favor de la dosis alta.

la significación estadística en los grupos de Betaferon® y Copaxone®, con respecto al grupo control. En cuanto a la escala de discapacidad EDSS también se observó una mejoría significativa con glatiramero y Betaferon®, pero no con Avonex®. No se encontraron diferencias entre el glatiramero y los dos tipos de interferón. Los autores concluyeron que el tratamiento inmunomodulador es eficaz en la práctica clínica habitual y que la falta de significación estadística con el interferón β -1a (Avonex®) se podría deber a la administración de una dosis demasiado baja o con un intervalo de administración demasiado largo¹⁸.

Otros inmunosupresores

Azatioprina

Es uno de los inmunosupresores más usados y por tanto de los que mejor se conocen. Es un análogo de purinas que actúa a través de su transformación en los metabolitos activos 6-mercaptopurina y ácido 6-tiinosínico. Se emplea con frecuencia en otros tipos de enfermedades neurológicas de origen inmune tanto

en terapia única como combinada, y es en estas enfermedades donde su efecto beneficioso aparece más significativamente.

Ha demostrado tener una eficacia elevada en la disminución de la tasa de recaídas tanto en EMRR como en EMPS¹⁹⁻²⁰, sin embargo el efecto sobre el enlentecimiento en la progresión de la enfermedad es clínicamente poco significativo (*ver tabla 4*). Los efectos adversos más frecuentes son molestias gástricas y vómitos. El uso a largo plazo lleva asociado cierto riesgo oncogénico, ya que se observó la aparición de tumores sólidos en pacientes que recibieron este tratamiento, aunque su número no es estadísticamente significativo²¹.

Es interesante por el bajo coste, la comodidad de uso y la buena tolerabilidad en general. Sin embargo, sería más útil su uso en terapias combinadas puesto que no presenta efectos beneficiosos en el retraso de la progresión de la enfermedad.

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante del ADN, no especifi-

Tabla 4 Ensayos clínicos mas importantes realizados con inmunosupresores en pacientes con esclerosis múltiple. Datos tomados de Bryant et al ²⁰		
Inmunosupresores	Ensayos clínicos	Conclusiones
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> - 2 ensayos clínicos (n total = 81). Uno abierto y otro doble ciego. - 1 revisión sistemática con 7 ensayos clínico (n=793) 	<ul style="list-style-type: none"> - No hay retraso significativo en la progresión con respecto al placebo. - Reduce el riesgo de recaídas.
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> - 4 ensayos controlados, dos simple ciegos (n= 41 y n=256), uno abierto (n=18) y otro doble ciego cruzado (n=14). - 1 ensayo combinando ciclofosfamida con prednisolona (n=168). 	<ul style="list-style-type: none"> - No se observan diferencias en la progresión de la discapacidad ni en el número de recaídas.
Mitoxantrona	<ul style="list-style-type: none"> - 1 ensayo doble ciego controlado con placebo (n=51) - 1 ensayo doble ciego combinado con metilprednisolona (n=42). 	<ul style="list-style-type: none"> - Menos recaídas con mitoxantrona que con placebo (dif. de medias 1.73). - Hay un 18% de pacientes más en grupo placebo que presentan un aumento de 1 punto en EDSS al año. - La tasa anual de recaída de la asociación es 0.7 frente a 3 con metilprednisolona sola. - En la asociación con metilprednisolona a los 6 meses hay un descenso de 1.1 puntos en la EDSS frente al 0.1 solo con mitoxantrona.
Metotrexato	2 ensayos doble ciego con 44 y 60 pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> - No hay diferencias en la tasa de recaídas. - En uno hay una pequeña diferencias en la progresión de la enfermedad.
Inmunoglobulinas i.v.²⁴	<p>Tres ensayos doble ciego, controlados con placebo: "n=150 (dosis de 0.15-0.2 g/Kg mensualmente).</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=40 (dosis mensual de 0.4 g/Kg). - n=26 (dosis diaria de 1.0 g/Kg dos días consecutivos de forma mensual). 	<ul style="list-style-type: none"> - La dosis más alta produce una mejoría en la EDSS del 33% frente a las bajas (17%). - Se observa en todos los ensayos una reducción en la tasa de recaída entre 40-65% respecto al placebo. - En los tres ensayos se observan mejorías en la EDSS de entre el 13 y el 33%.
<p>EDSS: "Expanded Disability Status Scale". Mide del 0-10 con incrementos de 0.5. Puntuaciones entre 0-4 reflejan impedimentos neurológicos y discapacidad, ente 4-7 reducción del nivel de movilidad, entre 7-9.5 refleja funciones supra-bulbares y límbicas¹.</p>		

co de fase. Es un fármaco muy empleado por su potente efecto inmunosupresor en distintas enfermedades autoinmunes sistémicas. Se administra sola o acompañada de hormona adrenocorticotropa (ACTH) en pacientes con esclerosis múltiple progresiva. Sus efectos adversos más importantes son toxicidad sobre la médula ósea y leucopenia grave¹⁹.

Cuatro ensayos clínicos demostraron que no previene el riesgo de progresión de la discapacidad a largo plazo aunque otros estudios apuntan que puede tener cierta eficacia en el tratamiento de los brotes y de casos de enfermedad agresiva resistente al tratamiento convencional (ver tabla 4)¹⁹⁻²⁰. Actualmente no está

aprobado su uso en Europa para esta indicación.

Mitoxantrona

Es un fármaco que inhibe la síntesis de ARN y ADN y tiene acción sobre la inmunidad humoral (número de células T, función cooperadora y función supresora linfocitaria). Se usa desde hace años en la terapia contra el cáncer.

Dos ensayos clínicos demostraron que produce una reducción significativa en la progresión de la enfermedad y del número de recaídas en pacientes con EMRR o EMPS (ver tabla 4)¹⁹⁻²⁰. En uno de los estudios se combinaba con

La mitoxantrona estaría indicada en la forma agresiva de la EM, con recaídas frecuentes y deterioro progresivo rápido, que no responde a otros tratamientos

El trasplante de células gliales podría promover la reparación de la mielina; este tipo de terapia celular está todavía en estudio

metilprednisolona, y se demostró que la combinación mostraba menor tasa de recaída que la metilprednisolona sola (*ver tabla 4*). Sin embargo, este último tiene algunos problemas metodológicos como la corta duración del estudio y el bajo número de pacientes.

Su efecto adverso más importante es la cardiotoxicidad (cardiopatías, reducción del volumen ventricular de eyección y fallo cardíaco congestivo). Esto origina por un lado la necesidad de una vigilancia cercana del paciente y su evolución, y por otro lado que se recomiende una dosis máxima acumulativa a lo largo de la vida del paciente (140 mg/m²). Por tanto, una limitación importante es un máximo de uso de tres años²². Por ello, estaría indicada solo en la forma agresiva de la enfermedad, con recaídas frecuentes y deterioro progresivo rápido cercano a la incapacidad permanente, que no responde a otros tratamientos.

Está aprobada en España desde 2002 y por la FDA para EM con brotes o EMPS con evidencia de inflamación en el SNC que no responden a tratamientos convencionales¹⁹.

Metotrexato

Es un antagonista del ácido fólico muy usado en hematología y en reumatología por sus propiedades antiinflamatorias (reduce las citocinas y aumenta la función supresora celular). Gracias a estas características se pensó que podría ser una opción también en esclerosis múltiple; sin embargo, no ha sido muy usado porque sus efectos beneficiosos son poco llamativos aunque podría ser útil en terapias combinadas. Se han realizado dos ensayos clínicos en los que no ha sido beneficioso, aunque en uno parecía reducir la progresión de la enfermedad (*ver tabla 4*)¹⁹⁻²⁰.

Inmunoglobulinas intravenosas

Se utilizan desde hace tiempo en el tratamiento de distintas enfermedades de origen autoinmune. Su mecanismo de acción es complejo y no se conoce completamente. Debido a sus propiedades antiinflamatorias tienen efecto beneficioso en la prevención de las recaídas y en general en la EMRR. Por otro lado, ha demostrado tener efectos promotores de la remielinización en modelos animales por lo que resultaría útil en el enlentecimiento de la progresión²³.

En cuatro ensayos clínicos realizados con distinto número de pacientes con EMRR se demostró que las inmunoglobulinas intravenosas reducían la tasa de recaída de forma comparable a las terapias ya establecidas (*ver tabla 4*)²⁴. También reducían la aparición de

nuevas lesiones de MRI. Sin embargo, en otro ensayo de EMPS no se encontraron evidencias de que se produjese un retraso significativo en la progresión de la discapacidad²⁴. En otra serie de estudios se intentó observar si los síntomas motores o sensoriales de la enfermedad revertían con este tratamiento, a pesar de que no se pudo comprobar.

Los estudios realizados hasta la fecha han implicado pequeño número de pacientes, los resultados clínicos no son completos y por tanto se necesitan más ensayos para determinar tanto la dosis efectiva como el papel real de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la esclerosis múltiple. A pesar de esto se puede concluir que son una alternativa valiosa en aquellos casos de EMRR en los que los pacientes no responden o no pueden tolerar las terapias convencionales.

REMIELINIZACIÓN

Puesto que sabemos que durante la evolución de la esclerosis múltiple se van perdiendo las células encargadas de la producción de mielina, es importante la aparición de esta nueva línea de investigación. Hay dos estrategias para la remielinización: promover o aumentar la remielinización endógena espontánea, o utilizar la terapia celular.

Cuando se habla de remielinización, el primer paso, antes de la estimulación de la proliferación de los oligodendrocitos, es la inmunosupresión, puesto que el origen de la enfermedad, como hemos mencionado anteriormente, es autoinmune.

Tras esto es fundamental conocer exactamente que factores de crecimiento están implicados y la forma de hacerlos llegar al SNC de forma eficaz. Sin embargo, el éxito de este tratamiento todavía está lejos porque existe un gran desconocimiento de la biología de las células de la glia que intervienen en la remielinización²⁵.

Esta es una línea de investigación muy amplia y en desarrollo en estos momentos ya que desde hace tiempo se conoce la relevancia de este tipo celular en la remielinización. Los avances en este sentido son lentos porque el paso de un modelo experimental a una situación clínica real es complicado y todavía no existe evidencia clínica de éxito.

TERAPIA CELULAR

El trasplante de células gliales es actualmente una de las novedades terapéuticas para promover la reparación de la mielina puesto que no es necesario que estén presentes los oligodendrocitos originales. Se ha demostrado la eficacia de esta terapia en algunos ensayos

Tabla 5 | Fármacos autorizados en España para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Nombre Comercial	Principio activo dosis	Fecha de aprobación	Indicación aprobada en ficha técnica ²⁸
Betaferon	Interferón β 1b 8 MUI (0,25 mg)/48 h sc	Desde 1996	EMRR con dos o más recaídas en los últimos dos años. EMPS con enfermedad activa demostrada por aparición de recaídas.
Avonex	Interferón β 1a 6 MUI (30 μ g)/7 días im	Desde 1997	Tratamiento de pacientes capaces de andar con forma recidivante de EM caracterizadas por, al menos, dos ataques recurrentes de disfunción neurológica (recaídas) durante los últimos tres años, sin evidencia de progresión continua entre recaídas Tratamiento de pacientes que han experimentado un único acontecimiento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo si es lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticosteroides intravenosos, se se han excluido diagnósticos alternativos y si resultan tener un alto riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple definida clínicamente. Todavía no se ha investigado en pacientes con EMPS.
Rebif	Interferón β 1a 22 o 44 μ g sc tres veces por semana	Desde 1998	Para tratamiento de los pacientes con EM y con dos o más brotes durante los últimos dos años. No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con EMPS que ya no presentan actividad de brotes.
Copaxone	Acetato de glatirámero 20 mg/día sc	Desde 2001	Está indicado para reducir la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios (es decir que pueden caminar sin ayuda), con EMRR, caracterizada por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante los dos años anteriores. No está indicado en la EM progresiva primaria o secundaria.
Novantrone	Mitoxantrona 12 mg/m ² de superficie corporal en infusión iv de 5-15 min cada 3 meses	Ultima revisión en 2002	Está indicado en pacientes con EMRR o EMPS con ataques intermitentes, que presenten elevada actividad clínica evidenciada por un acúmulo progresivo de incapacidad debida a la aparición de brotes frecuentes. Los pacientes deben haber mostrado falta de respuesta al tratamiento inmunomodulador convencional así como signos de actividad en la exploración mediante resonancia magnética (aumento de la carga lesional total en T2 respecto a la resonancia previa al tratamiento o presencia de lesiones con captación de gadolinio).

cuando existe una desmielinización aguda producida por toxinas; sin embargo, sigue la investigación en torno al éxito de esta estrategia en desmielinización crónica, gliosis o lesiones desmielinizantes autoinmunes, como la esclerosis múltiple.

Hay que considerar también como estrategia terapéutica el trasplante de células madre de sangre periférica²⁵. El objetivo de este tipo de aproximación terapéutica es producir una profunda depleción de linfocitos T y reconstituir el sistema inmune con una tolerancia nueva. Se considera indicado solo en casos de esclerosis múltiple grave tanto progresiva

secundaria como remitente-recidivante con más de dos recaídas al año y con un alto índice de discapacidad. Se empezó a desarrollar entre 1998 y 2000 y los estudios piloto sugerían un posible enfoque nuevo y beneficioso; sin embargo, aparecieron efectos adversos graves en varios de los ensayos por lo que se cuestionó la relación riesgo-beneficio de este tratamiento.

Paralelamente, una serie de experimentos han demostrado que este tipo de trasplante autólogo de células hematopoyéticas puede suprimir el componente inflamatorio de la esclerosis. La capacidad de estas células para

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas puede suprimir el componente inflamatorio y favorecer la regeneración de la mielina; es una vía experimental que ya ha dado resultados positivos en algunos pacientes

Para poder mantener un tratamiento lo más efectivo posible, es importante que el paciente esté bien informado

migrar al sistema nervioso y diferenciarse a neuronas o células gliales les confiere también una característica importante: el potencial reparador de mielina. Sasaki y colaboradores²⁶ demostraron que las células estromales de hueso podían generar mielina si se inyectaban directamente en el lugar de la lesión en un modelo animal de desmielinización en médula espinal. Esta mielina es equivalente a la que se produce a partir de células olfatorias, de células de Schwann transplantadas o de precursores neurales²⁷.

Otro estudio muy reciente en el que se valora la evolución de la discapacidad al año de haber recibido el trasplante, ha demostrado entre nueve pacientes que ninguno experimentó efectos adversos graves, siete de ellos estabilizaron su sintomatología (discapacidad), uno de ellos sufrió un empeoramiento de un punto en la escala EDSS y uno de ellos experimentó una mejoría de 0,5 puntos en la misma escala²⁸.

Estos estudios iniciales han abierto un nuevo campo en la investigación de esta patología; sin embargo, se necesitan nuevos ensayos para verificar la eficacia a largo plazo.

Por último, el trasplante de médula ósea en este caso sería la terapia más agresiva que se puede emplear. Se trata de conseguir una regeneración total del sistema inmune para evitar el ataque al SNC. Hay que tener en cuenta que es un tratamiento que se contemplaría como último recurso puesto que su eficacia y riesgos están siendo evaluados y sólo tiene, por el momento, carácter experimental.

CONCLUSIONES

Como suele ocurrir en la mayoría de enfermedades degenerativas, el gran problema de la esclerosis múltiple es que no se ha encontrado todavía un fármaco que nos permita detener su avance y revertir los daños producidos en el organismo. Además, en este caso particular existe un factor que le confiere una alta importancia tanto sanitaria como social, y es que afecta a personas jóvenes reduciendo su esperanza y calidad de vida en gran medida. Para todos ellos queda un largo camino por recorrer hasta encontrar la curación definitiva.

Se ha descrito a lo largo del artículo que existe una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la EM. De todos ellos, actualmente en España hay comercializados cinco (tabla 5) y, sin embargo, no se puede afirmar que alguno de ellos sea completamente eficaz y seguro, puesto que presentan generalmente efectos adversos mal tolerados por los pacientes, y no suponen mejoría para todos los individuos por igual. Esta variabilidad interindivi-

dual es uno de los grandes problemas de estas terapias, junto con los abandonos del tratamiento precisamente por los efectos secundarios mencionados a lo largo de la revisión.

Todavía no conocemos el beneficio a largo plazo de los tratamientos inmunomoduladores ni los efectos secundarios potenciales de su utilización de por vida. En un estudio reciente se ha encontrado que en la gran mayoría de los pacientes la incapacidad relacionada con la esclerosis múltiple cambia muy poco a lo largo de 10 años: alrededor del 50% se mantiene estable y solo el 20% empeora dos o más puntos en la escala EDSS30. Por este motivo, se deberían buscar factores pronósticos que nos ayudasen a decidir qué pacientes se van a beneficiar del tratamiento y no tratar a aquellos pacientes que vayan a tener un curso benigno. Por otro lado, en este estudio solamente el 15% de los pacientes recibían tratamiento inmunomodulador y en la mayoría de los casos de corta duración, por lo que no se pudo evaluar si su administración a largo plazo altera el grado de incapacidad³⁰. Esta información sería muy importante para poder analizar la relación coste-efectividad de estos fármacos.

A pesar de este relativo "fracaso farmacológico", los especialistas, junto con distintas asociaciones de pacientes de Esclerosis Múltiple, han dedicado sus esfuerzos a optimizar las pocas opciones terapéuticas que existen. Según esto, en cuanto a la elección del tratamiento hay que considerar dos elementos: por un lado la evaluación y el seguimiento del médico, y por otro lado la predisposición del paciente. Es importante una buena información y educación del paciente para poder mantener un tratamiento lo más efectivo posible.

Aparte de la problemática de la elección del tratamiento, hay que tener en cuenta que la instauración debe hacerse de forma precoz. Debe iniciarse lo antes posible ya que se ha demostrado que existe un punto en el que se puede prevenir el daño de los axones y la destrucción total de la mielina.

Por otro lado, una de las perspectivas de mejora de las terapias para la esclerosis múltiple es la combinación de dos o más de estos fármacos que, actuando de forma sinérgica, conseguirían un aumento de la eficacia sin provocar efectos adversos intolerables para los pacientes. No obstante, hacen falta estudios que confirmen esta hipótesis.

Finalmente, ya que las terapias farmacológicas tradicionales no curan la enfermedad, sino que van encaminadas a conseguir que el deterioro sea menor, más lento y que las recaídas se reduzcan en número e intensidad, cobran gran importancia las llamadas terapias alter-

nativas. La enfermedad causa en los pacientes un deterioro psicológico grande, por tanto, opciones como la acupuntura, las técnicas de relajación y el control del cuerpo producen en ciertos casos una mejoría. También los grupos de apoyo, la terapia ocupacional, la labor familiar y una mayor integración social influyen favorablemente en el estado anímico del enfermo. Por otro lado, actividades al aire libre, cierto tipo de deportes (equitación o natación) o incluso cierto tipo de dietas, son parte fundamental en la calidad de vida del enfermo.

Desde hace varios años la investigación en el campo de la esclerosis múltiple está sufriendo una potenciación muy importante. Los mayores esfuerzos se encaminan a mejorar el conocimiento intrínseco de esta patología, su ori-

gen y los factores que influyen en su desarrollo. Todo esto permitirá encontrar una diana farmacológica más específica para el desarrollo de nuevos fármacos.

Por último, gracias al creciente interés científico y social, y al aporte económico de diversas instituciones, podemos concluir que, a pesar de todas las dificultades, existe una esperanza de futuro para las personas que sufren esta terrible enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Boggild M., Ford H.: Multiple sclerosis. *Clinical Evidence* 2003; 9: 1459-1473.
- Trapp BD., Ransohoff R., Rudick R.: Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Current Opinion in Neurology* 1999; 12 (3): 295-302.
- Molina-Martínez, F.J., Tur-Campos, S., Calles-Hernández, MC. Actualización del tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. *Actualizaciones en Neurología, Neurociencias y Envejecimiento* 2003; 1(3): 180-188.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group: Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998; 352: 1498-1504.
- PRISMS-4. Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS: The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 2001; 56: 1628-1636.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M, Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; 359: 1453-60.
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinschenker B, EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-506.
- European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-97.
- Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant Interferon β -1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon β 1a in secondary progressive MS. *Neurology* 2001 (56): 1496-504.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, Sandrock AW, Rudick RA, Simon JH, Simonian NA, Tsao EC, Whitaker JN; IMPACT Investigators. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679-87.
- Goodkin DE, the North American Study Group on Interferon Beta 1b in secondary progressive MS: Clinical and MRI results of a 3-years randomized controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 2352.
- Noseworthy JH. Treatment of Multiple Sclerosis and related disorders: What's new in the past 2 years?. *Clinical Neuropharmacology* 2003; 26: 28-37.
- Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone®) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 245-255.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smolter S, Spada V, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 408-14.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, Spada V, Weiss W, Appel S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533-9.
- Johnson KP, Brooks BR., Cohen JA., Ford CC., Goldstein J., Lisak RP., Myers LW., Panitch HS., Rose JW., Schifer RB.: Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 45: 1268-1276.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol* 2001; 49: 290-7
- Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA et al: A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFN beta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2001; 8:141-148.
- García-Merino JA. Medicamentos inmunosupresores en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 2002; 35 (12): 1154-1158
- Bryant J, Clegg A, Milne R. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost?. *Journal of Neurol Neurosurgery Psychiatry* 2001; 70: 574-579.
- Amato MP., Pracucci G., Ponziani G., Siracusa G., Fratiglioni L., Amaducci L.: Long-term safety or azathioprine therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 831-833.
- Gonsette RE.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: when and how to treat?. *Journal of Neurological Science* 2003; 206(2):203-8.
- van Engelen BG., Hommes OR., Pinckers A., Cruysberg JR., Barkhof F., Rodriguez M.: Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis. *Annual Neurology* 1992; 32:834-5.
- Sorensen, PS.: The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2003; 206: 123-130.
- Halfpenny C., Benn T. and Scolding, N.: Cell transplantation, myelin repair, and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2002; 1:31-40
- Sasaki M, Honmou O, Akiyama Y: Transplantation of fan acutely isolated bone marrow fraction repairs demyelinated adult rat spinal cord axons. *Glia* 2001; 35: 112-118.
- Muraro P.A, Ingoni R. and Martin R.: Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: current status and future challenges. *Current Opinion in Neurology*, 2003; 16:299-305.
- Carreras E., Saiz A., Marin P., et al: CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year follow up in 15 patients. *Haematologica* 2003; 88:306-314.
- www.msc.es/agemed (última actualización 14-10-2003). Consultado el 17-10-2003.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004; 62: 51-9.

Eficacia de la combinación de doxazosina y finasterida en la hipertrofia benigna de próstata

Francisco Abad

McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM y col. *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387-98.*

La hipertrofia benigna de próstata es una enfermedad muy frecuente en hombres mayores de 50 años, que no es grave pero puede alterar considerablemente la calidad de vida. Aunque algunos autores consideran que el abordaje terapéutico es eminentemente quirúrgico, se puede utilizar tratamiento farmacológico en pacientes con sintomatología moderada o grave que no tienen indicación absoluta de cirugía. Los fármacos disponibles para estos pacientes son los antagonistas de los receptores alfa-1 adrenérgicos (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina o terazosina) y los inhibidores de la 5-alfa-reductasa (finasterida). Estos dos grupos terapéuticos actúan por mecanismos de acción diferentes: los bloqueantes alfa reducen el tono del músculo liso en la próstata y el cuello de la vejiga, y la finasterida disminuye la formación de dihidrotestosterona con lo que se produce atrofia epitelial y disminución del volumen de la próstata. Como actúan por mecanismos de acción diferentes, parece lógico pensar que la asociación de ambos tratamientos será más eficaz que cada uno de ellos por separado. Con esta hipótesis se diseñó este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, conocido con las siglas MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms).

Se incluyeron 3047 pacientes mayores de 50 años con antígeno prostático (PSA) <10 ng/ml y con síntomas de hipertrofia benigna de próstata, definidos como una puntuación de 8 a 30 en la escala de la Asociación Urológica Americana (AUA). Esta escala mide la gravedad de los síntomas en 7 categorías: frecuencia, nicturia, chorro urinario débil, titubeo, intermitencia, vaciado incompleto y urgencia; por debajo de 7 puntos no se recomienda ningún tratamiento y la puntua-

ción total de 35 puntos indica los síntomas más graves. Se asignaron a uno de cuatro grupos de tratamiento: placebo, doxazosina 4-8 mg/día (según tolerancia), finasterida 5 mg/día, o ambos tratamientos. En estudios previos de un año de duración, la combinación de estos fármacos no había demostrado ser mejor que cada uno de ellos por separado, por lo que en este estudio el seguimiento fue más prolongado, de hasta 6 años, con una media de 4,5 años. La variable principal fue la progresión clínica global definida como la aparición de alguno de los siguientes hechos: aumento de 4 puntos en la escala AUA, retención urinaria aguda, insuficiencia renal, infección recurrente del tracto urinario o incontinencia urinaria.

Al final del estudio el riesgo de progresión clínica global se redujo un 39% con doxazosina y un 34% con finasterida con respecto al placebo (ver tabla 1). No hubo diferencias significativas entre doxazosina y finasterida, pero la combinación de los dos fármacos fue más eficaz que cada uno de ellos por separado ya que redujo un 66% el riesgo de progresión clínica global. El NNT (número de casos a tratar para evitar que un paciente progrese) fue de 8 en el grupo de combinación, 14 con doxazosina y 15 con finasterida. El riesgo de progresión fue mayor en los pacientes con niveles basales de PSA más altos y con volumen de próstata basal mayor.

En el 78% de los casos la progresión clínica se debía a aumento de los síntomas, en el 12% a retención urinaria aguda y en el 9% a incontinencia; solamente 5 pacientes presentaron infección urinaria de repetición y no apareció ningún caso de insuficiencia renal secundaria a obstrucción. La progresión de los síntomas se redujo un 45% con doxazosina, un 30% con finasterida y un 64% con

Correspondencia:

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

Tabla 1 | Incidencia de las variables analizadas a los 4 años de seguimiento.

Variable	Placebo (n = 737)	Doxazosina (n = 756)	Finasterida (n = 768)	Combinación (n = 786)
Progresión clínica global a los 4 años	17%	10%*	10%*	5%*#
Progresión clínica global (tasa por 100 personas-año)	4,5	2,7*	2,9*	1,5*#
Incremento de 4 puntos en AUA a los 4 años (%)	14%	7%*	9%*	5%*#
Incremento de 4 puntos en AUA (tasa por 100 personas-año)	3,6	1,9*	2,5*	1,3*#
Retención urinaria (tasa por 100 personas-año)	0,6	0,4	0,2*	0,1*
Incontinencia urinaria (tasa por 100 personas-año)	0,3	0,3	0,3	0,1
Necesidad de tratamiento quirúrgico a los 4 años (%)	5%	3%	2%*\$	1%*\$
Necesidad de tratamiento quirúrgico (tasa por 100 personas-año)	1,3	1,3	0,5*\$	0,4*\$

* estadísticamente significativo con respecto a placebo
estadísticamente significativo con respecto al tratamiento con finasterida sola
\$ estadísticamente significativo con respecto al tratamiento con doxazosina sola

El tratamiento combinado con doxazosina y finasterida, de la hipertrofia benigna de próstata, es más eficaz a largo plazo, que el tratamiento con cada uno de los fármacos por separado

la combinación. En este caso la combinación fue significativamente mejor que la finasterida pero no que la doxazosina. A los 4 años la reducción media de la puntuación de síntomas fue 4,9 en el grupo placebo, 6,6 en el grupo de doxazosina, 5,6 con finasterida y 7,4 con la combinación. Para esta variable, la doxazosina era mejor que la finasterida y la combinación mejor que cada uno de ellos por separado. La tasa de flujo urinario mejoró 4 ml/s con doxazosina, 3,2 ml/s con finasterida y 5,1 ml/s con la combinación, resultando todos ellos significativamente mejores que placebo y la combinación mejor que cada tratamiento por separado.

El riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de tratamiento quirúrgico (resección transuretral de próstata o prostatectomía abierta) disminuyeron significativamente con finasterida y la combinación, pero no con doxazosina. Estos dos parámetros aumentaban proporcionalmente al incremento del PSA basal. El tratamiento con finasterida o la combinación redujo un 50% los niveles de PSA, mientras que aumentaron un 13-15% con doxazosina o placebo. Igualmente, el tamaño de la próstata aumentó un 24% a los 4 años de tratamiento con doxazosina o placebo y disminuyó un 19% con finasterida o la combinación, lo que explica la disminución del riesgo de retención urinaria y la necesidad de tratamiento quirúrgico.

Los efectos adversos más frecuentes con doxazosina que con placebo fueron mareos, hipotensión postural, astenia y somnolencia, y con finasterida fueron más frecuentes disfunción eréctil, disminución de la libido y alteración de la eyaculación. Con la combinación aparecieron todos estos efectos adversos además de edemas periféricos y disnea. De todos modos, la mayoría de los efectos adversos fueron leves y poco frecuentes ya que ninguno

de ellos por separado presentó una incidencia superior a 5 casos por 100 personas-año de seguimiento.

En conclusión, en este estudio se demuestra que tanto los bloqueantes alfa como los inhibidores de la 5-alfa reductasa reducen el riesgo de progresión de la hipertrofia benigna de próstata, pero el tratamiento a largo plazo con la combinación de ambos grupos farmacológicos es más eficaz que cada uno de ellos por separado. No obstante, es necesario analizar si todos los pacientes se van a beneficiar del tratamiento combinado. Es posible que solamente se necesite tratamiento combinado en aquellos pacientes cuyos síntomas progresen a pesar de recibir tratamiento con uno de los fármacos solo o en aquellos que tiene un riesgo muy alto de progresión. Por otro lado, está claro que durante los primeros meses se necesita administrar bloqueantes alfa porque producen un alivio más rápido de los síntomas que los inhibidores de la 5-alfa reductasa, que tardan más de 6 meses en hacer efecto. Pero podríamos preguntarnos si después de estos 6 meses sería suficiente la continuación de monoterapia con los inhibidores de la 5-alfa reductasa ya que los bloqueantes alfa no tienen ningún efecto sobre el tamaño de la próstata y no reducen el riesgo de retención urinaria o necesidad de cirugía. También debemos preguntarnos sobre la seguridad del tratamiento con finasterida a largo plazo, ya que un estudio reciente demostró una reducción de un 25% de la incidencia de cáncer de próstata, pero sorprendentemente se encontró un aumento del riesgo de cáncer de próstata de alto grado. Por estos motivos, es necesario la realización de más estudios que acaben de definir el papel de estos grupos farmacológicos en el manejo de la patología prostática.

Nefritis intersticial aguda por ciprofloxacino

Carmen Verge González, Alfonso Valera Cortés

Mujer de 81 años que acude a Urgencias por astenia y malestar general. Paciente de 81 años con antecedentes personales de broncopatía crónica con crisis de broncoespasmo en tratamiento con broncodilatadores. Cardiopatía isquémica tipo angor estable en tratamiento con nitritos. Catalogada de osteoartritis degenerativa sin consumo habitual de AINES. En seguimiento por Digestivo desde hace un año por cuadro de diarrea crónica y anemia microcítica.

Dos semanas antes del ingreso comenzó con cuadro de fiebre, tos y expectoración; tras ser valorada por su médico comenzó tratamiento con diuréticos, IECA y ciprofloxacino (llevaba 9 días con este tratamiento), desapareciendo la fiebre 5 días antes de su ingreso. Acude a Urgencias por cuadro de astenia y malestar general. No había apreciado disminución en el volumen de la diuresis aunque sí orina de mal olor. En Urgencias se detecta una creatinina sérica de 11.9 mg/dL (diez meses antes le realizaron una analítica que demostraba función renal estrictamente normal).

A la exploración la paciente se encontraba afebril, normotensa y normohidratada. Destacaba gran sobrepeso y palidez de piel y mucosas. Exploración cardiopulmonar sin anomalías. Extremidades sin edemas, con signos de artrosis a nivel de rodillas y pulsos distales conservados.

Entre las pruebas complementarias: la Rx de tórax fue normal; ECG con ritmo sinusal, HBAI (hemibloqueo anterior izquierdo) y BIRD (bloqueo incompleto de rama derecha); ecografía de abdomen con riñón derecho disminuido de tamaño con cicatrices corticales sin dilatación pielocalicial y riñón izquierdo con hipertrofia compensadora, con algunas calcificaciones corticales sin signos de ectasia, resto normal; Hemograma: Hb 7.9 g/L, VCM 63 fL, Fe 16 µg/dL, ferritina 19 ng/mL, plaquetas 543.000 mm³, VSG 70 mm/h, leucocitos y coagulación normales; Bioquímica: urea 232 mg/dL, creatinina 11.9 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 7.39 mEq/L, bicarbonato 18 mEq/L, glucosa 114 mg/dL, Ca 7.27 mg/dL, P 7.3 mg/dL, colesterol 131 mg/dL (LDL 72 mg/dL, HDL 41 mg/dL), proteínas totales 5.62 g/dL (albúmina 2.47 g/dL, gamma 1 sin pico monoclonal), perfil hepático normal, IgG, IgA e IgM normales; Orina: proteinuria de

0.2 gr/dL, sedimento normal.

Tras la suspensión del tratamiento antibiótico y la administración de fluidoterapia iv, la paciente presentó buena diuresis y una rápida mejoría de la función renal. Analítica el día de alta: Hb 7.38 g/L, VCM 68 fL, leucocitos 4.990 mm³ con fórmula normal, glucosa 99 mg/dL, urea 50 mg/dL, creatinina 1.36 mg/dL, Na 144 mEq/L, K 3.9 mEq/L.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la nefritis intersticial aguda (NIA) en la población sana sometida a biopsia renal para estudio de hematuria o proteinuria es del 1%. Dentro del amplio grupo de fármacos que se asocian a esta entidad cabe destacar:

- Meticilina (de poco uso en la actualidad).
- Antinflamatorios no esteroideos (AINES).
- Penicilinas y cefalosporinas.
- Rifampicina.
- Sulfonamidas (furosemida, bumetanida, diuréticos tiacídicos, sulfametoxazol-trimetoprim).
- Cimetidina.
- Alopurinol.
- Ciprofloxacino y otras quinolonas.
- Sulfasalacina.

La instauración de NIA tras la administración del fármaco responsable oscila entre 3-5 días para una segunda exposición al fármaco y varias semanas tras una primera exposición. Sin embargo el periodo de latencia puede ser muy variable. En nuestro caso, la paciente llevaba más de una semana en tratamiento con ciprofloxacino. Además del antecedente de exposición al ciprofloxacino en ausencia de otras causas de insuficiencia renal aguda (hipovolemia, obstrucción urológica...), otros datos

*Carmen Verge González,
Alfonso Valera Cortés.
Servicios de Farmacología
Clínica y Nefrología.
Hospital Universitario
"Virgen de la Victoria".
Málaga.*

Correspondencia:
**José Antonio González
Correa**
Depto. de Farmacología,
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga.
Correo-e.: correa@uma.es

clínicos y analíticos nos ayudan a sospechar en una NIA (deterioro brusco de la función renal con diuresis conservada y proteinuria de bajo rango). Como sabemos los IECAs pueden precipitar un fracaso renal agudo por su mecanismo de acción (al inhibir la enzima convertidora de angiotensina producen vasodilatación a nivel de la arteriola eferente, disminuyendo la presión intraglomerular y con ello el filtrado glomerular), sin embargo, la insuficiencia renal aguda por IECAs cursa con oligoanuria, y nuestra paciente presentaba diuresis conservada. La NIA se puede manifestar con otras características como fiebre asociada a exantema

cutáneo; sedimento urinario con leucocituria, hematuria y cilindros leucocitarios; eosinofilia y eosinofílica, y signos de lesión tubulointersticial (como síndrome de Fanconi y acidosis tubular renal).

Aunque el cuadro clínico sea muy indicativo de NIA, el diagnóstico sólo puede confirmarse por biopsia. Sin embargo, en ausencia de insuficiencia renal importante se adoptará una conducta expectante, ya que tras la retirada del fármaco, la mayoría de los pacientes empiezan a recuperar la función renal en la primera semana, observando un rápido retorno a los niveles de creatinina basal.

Pruebas funcionales farmacológicas en midriasis paralíticas

José A. Abadín Delgado, Guillermo Izquierdo Ayuso*, M^a del Mar Portillo Cano, Rosa Castillo Marín****

Mujer de 47 años que consulta a Neurología por cefaleas frontales, de meses de evolución, en cuya exploración se objetiva una midriasis paralítica del ojo izquierdo.

La paciente refiere como único antecedente personal una fibromialgia en seguimiento por Reumatología.

Consulta a Neurología por cefaleas frontales y fotofobia de meses de evolución. A la exploración se objetiva una midriasis paralítica del ojo izquierdo, junto con una hiporreflexia de miembros superiores, derivándose a Oftalmología. Tras el estudio de la paciente, es de nuevo remitida a Neurología al descartarse patología ocular orgánica y pensar que el cuadro puede tener un origen neurológico. Se realizan pruebas analíticas y de imagen (RMN), siendo el resultado de todas ellas normal. Es entonces, cuando el Servicio de Neurología realiza una interconsulta al servicio de Farmacología Clínica para la valoración de la respuesta pupilar mediante test farmacológicos.

La paciente presenta una pupila izquierda en midriasis franca de aparición brusca (desde hacía unos 3-4 meses), con mínima reactividad al reflejo de la luz directa y al consensual (pupila tónica); en el ojo derecho la pupila es de tamaño normal que responde al reflejo de la luz directa y al consensual.

Siguiendo el algoritmo de anomalías pupilares (Annals d'Oftalmología 2003;11(1):21-32) y conociendo la clínica de la paciente, se

realizó el test de la pilocarpina al 0,125% para localizar la lesión en la vía parasimpática (reflejo a la luz), midiendo previamente el diámetro pupilar (9.5 mm). Tras instilar 2 gotas de una solución de pilocarpina al 0,125%, se procedió a la lectura del diámetro pupilar a los 30 minutos, obteniéndose 3.5 mm. La positividad a este test implica una hiperreactividad parasimpática, lo que sugiere una lesión a nivel del ganglio ciliar o en los nervios ciliares cortos, es decir, en la neurona postganglionar.

Al integrar este resultado con los datos clínicos (mujer, 47 años, aparición brusca del cuadro y asociación con hiporreflexia en miembros superiores), se llegó al diagnóstico de pupila tónica por un síndrome de Holmes-Adie.

En este síndrome la lesión se encuentra en el ganglio ciliar y/o los nervios ciliares cortos que inervan al músculo esfínter de la pupila, aunque su etiología causal es desconocida.

DISCUSIÓN

Las anomalías pupilares son un importante marcador de patología ocular y neurológica y la clave para su diagnóstico es por un lado la localización neuroanatómica de la lesión (apoyados en datos clínicos y test farmacoló-

*José A. Abadín Delgado,
Guillermo Izquierdo
Ayuso*, M^a del Mar
Portillo Cano**, Rosa
Castillo Marín**.
Servicios de Urgencias,
Neurología* y Farmacología
Clínica**, Hospital
Universitario "Virgen de la
Macarena. Sevilla.*

gicos) y por otro conocer los procesos que más frecuentemente afectan a la zona anatómica lesionada.

Los test farmacológicos oculares mediante colirios tienen una gran importancia en el diagnóstico de las anomalías pupilares, ya que aportan una información trascendental y, a veces, definitiva para localizar la lesión causante de la alteración.

Se distinguen dos tipos de test farmacológicos:

a) Los que actúan sobre la vía parasimpática (reflejo de la luz) que sirven para localizar lesiones en pupilas midriáticas: test de la pilocarpina al 0,125%. Con la positividad de dicho test la lesión se encuentra a nivel postganglionar; este resultado no es patognomónico de la pupila tónica, sino que también puede aparecer en anisocorias por parálisis del tercer par en su porción preganglionar. El test a mayor concentración (pilocarpina al 1%) ayudaría al diagnóstico diferencial de las midriasis orgánicas de la farmacológica, ya que en esta última no se provocaría el cierre pupilar.

En la fase aguda del síndrome de Adie también puede ser útil este test si no existiera respuesta con pilocarpina al 0,125%.

b) Los que actúan sobre la vía simpática y que se utilizan para el estudio de pupilas mióticas: test de la Cocaína al 10% con él se diferencia la anisocoria simple de las de causa orgánica (afectación de la vía simpática en su porción preganglionar 1ª y 2ª neurona o postganglionar 3ª neurona). La cocaína inhibe la recaptación de noradrenalina en las terminaciones presinápticas. Con este test es imposible la localización de la lesión, para lo cual se utiliza el de la hidroxianfetamina al 1%, que actúa liberando las reservas presinápticas de noradrenalina de la tercera neurona. Si es positivo nos indicaría la afectación de la vía simpática a nivel postganglionar (tercera neurona).

En definitiva, los test farmacológicos oculares son una herramienta de gran utilidad, para localización de la lesión en los trastornos pupilares.

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

Coordinado por Antonio G. García

Más sobre citocinas o citoquinas

Jesús Flórez

Estimado Director:

En su comentario titulado "Citocina o citoquina, ¿cuál es la mejor traducción?" (p., 163 de Dic. 03), los autores hacen referencia extensa a las modificaciones introducidas en la 4ª edición de nuestra Farmacología Humana con respecto a las anteriores ediciones, en términos tales como citoquina, quinasas, etc. Y señalan que, en cambio, hemos mantenido las grafías de fármacos o sustancias terminadas en "-leukina".

La decisión se basó en la necesidad de unificar las grafías de los fármacos respecto a las normas de la OMS (DCI, Denominaciones Comunes Internacionales). Para ello se aplicaron las normas de estandarización de la versión española de INN (International Non-proprie-

tary Names), que siguen unos criterios determinados. En lo que ahora nos concierne y de acuerdo con tales criterios, ka se convierte en ca (excepto las terminaciones -kacina, -kalim, -lukast), ke se convierte en que (excepto la terminación -kefamida), y ki se convierte en qui (excepto la terminación -leukina, rokitamida). Por coherencia, decidimos aplicar este criterio también a otros términos, fueran o no fármacos: es el caso de quinasas (p. ej., proteína quinasas, uroquinasa, etc.), citoquinas, quininas (p. ej., bradiquinina), manteniendo en cambio, tal como se ha dicho anteriormente, el término interleukina y similares.

Sin duda, esta decisión se vio apoyada además por la evidencia de que el mundo biológico de habla española, del que la Farmacología

Jesús Flórez
Facultad de Medicina
Universidad de Cantabria

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

es sólo una pequeña parte, emplea de forma generalizada el que y qui en lugar de ce y ci.

Reconozco que hemos mantenido en nuestra obra alguna excepción, más en aras de la tradición que de la lógica. Es el caso, por ejemplo, de las encefalinas.

En cuanto al mantenimiento de los términos "discinesia, acinesia, farmacocinética, etc.", decidimos aplicar la correcta etimología que aplica el Diccionario de la RAE, y traducir con grafía "cin" lo que directamente se relaciona con el movimiento. Por eso el Diccionario habla de cinética, no de quinética.

Lo expuesto es una simple justificación de por qué introdujimos las modificaciones referidas, sin ánimo de polemizar sobre su conveniencia. Por ello, personalmente no me atrevo a juzgar si son correctas o no las sugerencias hechas en el "Diccionario" de la página 165 para

los términos bradicinina/bradiquinina, citocina/citoquina, etc.

Para terminar, te felicito por esta iniciativa de purificación del español por parte de los científicos. Una pequeña observación: "paulatinamente" (p. 83) no debe llevar tilde.

Recibe un cordial abrazo

Jesús Flórez

¿Distribución o asignación aleatoria?

Dr. C. García Cases

Dr. C. García Cases
Adjunto a Dirección Médica
Lácer, S.A.
Barcelona

Apreciado Director:

Me he enterado al leer la sección "El Fármaco y la Palabra" en el Vol 1, nº 3, Diciembre 2003, y no sin gran sorpresa por mi parte, de la inexistencia de un verbo, como es "aleatorizar", que los profesionales de la investigación clínica hemos utilizado ampliamente en nuestra actividad cotidiana. Habiéndome manifestado siempre poco partidario del empleo de anglicismos cuando exista un equivalente en la lengua que se esté empleando, deseo participar en este debate y por ello tengo a bien realizar una nueva sugerencia: si bien entien-

do que la terminología "distribución aleatoria" me parece mucho más ajustada que otras que se han barajado, la palabra "distribución" está íntimamente ligada a los ensayos clínicos aunque con una connotación bien distinta a la que se le da cuando se asocia a "aleatoria", por lo que sugiero se tome en cuenta la posibilidad de hablar de "asignación aleatoria" como mínima expresión de lo que en realidad podría llamarse "asignación aleatoria de tratamientos".

Atentamente

C. García Cases

Diccionario de términos farmacológicos y médicos



En esta sección iremos recogiendo paulatinamente la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas

por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo. ***Envíenos sus sugerencias.*** El lenguaje está vivo y, por tanto, es cambiante. En primer lugar aparece escrito el término en la forma que consideramos más correcta (y en paréntesis, las formas que consideramos incorrectas):

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

Abreviaturas más usadas

- AEM: Agencia Española del Medicamento
- BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio
- cc: centímetro cúbico ó mililitro
- FDA: "Food and Drug Administration" (Agencia gubernamental que regula los medicamentos en EE.UU.)
- iv: intravenoso
- d: día
- EECC: Ensayos Clínicos
- g: gramo
- mg: milígramo
- mm: milímetro
- min: minuto
- ml: mililitro o centímetro cúbico
- ‰: por cien
- ‰‰: por mil
- s: segundo
- sc: subcutáneo
- µg: microgramo

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

ANTIDIARREICOS

Rifaximina (Zaxine®, Cantabria) es un antibiótico no absorbible, indicado en el tratamiento de la enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático, colitis pseudomembranosa, diverticulitis aguda y en la profilaxis pre y postoperatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamonemia.

Se trata de un antibiótico del grupo de las rifamicinas, que actúa fundamentalmente sobre bacterias Gram-positivas. Posee una buena actividad frente a *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*. Tienen también efectos clínicamente útiles frente a varias especies de *Mycobacterium* (*M tuberculosis*, *M leprae*). En este sentido, la rifaximina ha mostrado eficacia clínica en infecciones provocadas por *Mycobacterium avium* y otras especies relacionadas (complejo *M. avium*), de importancia creciente en los pacientes con SIDA. Actúa también sobre especies bacterianas anaerobias, como *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Clostridium*.

Actúa inhibiendo la síntesis bacteriana de ARNm a partir de ADN, como consecuencia del bloqueo de una *ARN polimerasa ADN dependiente*. Aunque este enzima también está presente en las células humanas, a nivel mitocondrial, las rifamicinas son incapaces de atravesar la membrana mitocondrial, motivo por el cual su capacidad tóxica en humanos es mínima.

El grupo de las rifamicinas está formado por estructuras químicamente muy complejas. Básicamente derivan de un núcleo naftalénico polihidroxilado, unido a una larga cadena alifática que se cierra, formando un ciclo, al estilo de los macrólidos. La rifaximina, a diferencia de la rifabutina y la rifampicina, prácticamente no se absorbe en el tracto gastrointestinal (absorción digestiva inferior al 1%), lo que asegura una acción exclusivamente tópica en el intestino.

El primer representante de las rifamicinas fue aislado originalmente en Italia, a partir de cultivos de *Streptomyces mediterranei* (reclasificada posteriormente a *Nocardia mediterranea*). El primero de los derivados activos fue la **rifamicina B**, que no llegó a ser utilizada en clínica. Tras realizar diversas modificaciones estructurales, fue obtenida la **rifamicina SV** (1961), útil por vía parenteral y tópica. En 1967 se obtuvo el correspondiente derivado útil para administración oral, la **rifampicina**. Posteriormente fue desarrollada la **rifabutina**.

En las indicaciones autorizadas su eficacia ha quedado claramente demostrada, siendo equiparable a la de otras terapias antibióticas estándar (fluoroquinolonas, tetraciclinas, aminoglucósidos, etc). Su excelente tolerabilidad, derivada en buena manera de la práctica inabsorbibilidad de la molécula así como de la característica de no tener un espectro excesivamente amplio (lo que resulta negativo en este tipo de infecciones), hace de este nuevo medicamento una buena alternativa a considerar en los pacientes con algún tipo de alergia, intolerancia o contraindicación a otros tratamientos estándar. Esto puede tener una relativa mayor relevancia en el caso de los pacientes con encefalopatía hepática, en los que produce resultados similares a lactulosa y neomicina, pero es algo mejor tolerado que estas últimas.

La rifaximina es un nuevo antibiótico perteneciente al grupo de rifamicinas que, al no absorberse, está indicado en infecciones intestinales, fundamentalmente frente a bacterias Gram-positivas

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

APARATO GENITOURINARIO

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los parches transdérmicos de norelgestromina (un progestágeno) y etinilestradiol (un estrógeno) tienen una semana de duración, proporcionando una protección contra el embarazo comparable a la de los anticonceptivos orales combinados

Los **parches transdérmicos de norelgestromina/etinilestradiol** (Evra®, *Janssen Cilag*) están indicados en la anticoncepción femenina, como alternativa a otras vías de administración de progestágenos solos o asociados a estrógenos (oral, inyectable, implante subcutáneo, implante vaginal, dispositivo intrauterino, etc), como anticonceptivos hormonales femeninos.

El efecto de cada parche se mantiene durante una semana, siendo necesario el empleo de tres parches semanales consecutivos, seguidos de una semana sin tratamiento (tres parches por ciclo).

Norelgestromina es un progestágeno y etinilestradiol es un estrógeno. La asociación está contenida en un parche transdérmico de tipo matricial (de 20 cm²), que cede aproximadamente 150 µg de norelgestromina y 20 µg de etinilestradiol diariamente, a lo largo de una semana.

Los anticonceptivos formados por la combinación de un estrógeno y un progestágeno actúan básicamente modificando la liberación y la acción de las hormonas que participan en el ciclo menstrual. En este sentido, inhiben la ovulación mediante el bloqueo de la producción y liberación de FSH y LH. El componente estrogénico afecta la adecuada liberación de FSH, no reclutándose ni creciendo adecuadamente los folículos. Tanto el estrógeno como el progestágeno bloquean el pico de la LH, afectando los mecanismos endocrinológicos de la ovulación. No se produce ovulación, no se forma el cuerpo lúteo y no se produce progesterona.

Por otro lado, el estrógeno proporciona estabilidad al endometrio, lo que contribuye a evitar el sangrado irregular, y al potenciar la acción del progestágeno, permite utilizar dosis inferiores de estos. Esta acción puede explicarse, ya que los estrógenos aumentan la concentración de receptores intracelulares de progesterona.

Aunque el mecanismo primario de acción de los anticonceptivos orales es la supresión de la folículo-logénesis por el efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con los anticonceptivos de microdosis no se produce una supresión ovárica completa en todas las mujeres. Cuando se presenta, la función del eje se restablece rápidamente después de discontinuada la administración del anticonceptivo.

Estos preparados deben su eficacia contraceptiva al múltiple efecto sobre el aparato reproductor femenino. Ejercen su acción anticonceptiva actuando sobre el moco cervical, volviéndolo escaso, denso y estableciendo una configuración celular compacta que constituye una barrera física al ascenso de los espermatozoides hacia la cavidad uterina. El estrógeno y el progestágeno impiden la adecuada proliferación y maduración del endometrio, haciéndolo fino e inhóspito, tornándolo un lecho inadecuado, con glándulas agotadas y atrofiadas, poco favorable para la implantación.

Algunos estudios recientes sugieren un efecto directo sobre el óvulo, afectando la maduración y por ende reduciendo su capacidad fertilizante. También es posible que los progestágenos actúen interfiriendo tanto la secreción como la peristalsis de las trompas de Falopio.

La norelgestromina es un nuevo agente progestágeno. Se trata del metabolito activo principal del norgestimato, otro progestágeno utilizado en diversas preparaciones anticonceptivas (aunque no en España, al menos hasta ahora). Su potencia progestágena es considerada de tipo intermedio, en relación a otros agentes del mismo grupo.

Tras la colocación del parche transdérmico, los niveles séricos de norelgestromina y del etinilestradiol se estabilizan al cabo de dos días, manteniéndose en torno a 0,8 ng/ml y 50 pg/ml, respectivamente. La eficacia anticonceptiva podría mantenerse incluso si se olvida cambiar el parche durante dos días completos, tras los siete correspondientes a la duración establecida para su uso seguro.

La eficacia y seguridad clínicas han sido contrastadas en clínica mediante ensayos controlados, en indicación autorizada. El parámetro utilizado como criterio primario de eficacia ha sido el **índice de Pearl** (IP), que indica el número de embarazos por cada 100 mujeres que usen correctamente el parche durante un año (13 ciclos).

Los parches de norelgestromina/etinilestradiol proporcionan una protección contra el embarazo comparable a la de los anticonceptivos orales combinados. Desde el punto de vista toxicológico, no hay datos clínicos que avalen que el parche transdérmico es, en ningún aspecto, más seguro que los anticonceptivos orales, desconociéndose, asimismo, como influye en el riesgo de tromboembolismo venoso en comparación con estos últimos.

Desde el punto de vista de comodidad y, consecuentemente, facilidad de cumplimiento de la administración, el parche transdérmico presenta algunas ventajas, como las de ser fácilmente colocado por la propia usuaria, ser completamente indoloro y carecer de los riesgos de infección de los implantes subcutáneos.

Por otro lado, la periodicidad de administración (semanalmente) es inferior a la de los anticonceptivos orales (diaria) y es mejor tolerada que la administración parenteral (inyectables). En cualquier caso, esto no parece afectar significativamente al índice de cumplimiento, que está en la misma línea o es sólo ligeramente superior al de los anticonceptivos orales (89-91% frente a 85-88%).

Tampoco requiere de ningún profesional sanitario para su implantación, como ocurre en los implantes vaginales o con los dispositivos intrauterinos. Sin embargo, la duración del efecto es incomparablemente más corta que la de los implantes vaginales (tres años) o los dispositivos intrauterinos con progestágenos (cinco años), lo que redundará en un cierto mayor riesgo de incumplimiento por olvido o retraso de la administración del parche o incluso por otras causas (pérdida de la adhesividad, etc).

No obstante, debe tenerse presente que los implantes subcutáneos de progestágenos constituyen una forma de anticoncepción a más largo plazo, con un tasa de eficacia extremadamente elevada, en línea con la de los restantes anticonceptivos hormonales, aunque no dependiente del cumplimiento terapéutico, ni de errores en la autoaplicación, ni de fallos por falta de adhesividad de los parches. Aunque requieren la participación de un profesional especializado, resulta relativamente fácil de implantar y desimplantarlos.

Igualmente, los dispositivos intrauterinos (DIU) con levonorgestrel son muy eficaces, independientes de los errores de las usuarias y además producen una marcada reducción de la hemorragia menstrual, lo que le hace especialmente atractivo para mujeres con menorragias importantes.

En definitiva, los parches transdérmicos con norelgestromina/etinilestradiol vienen a incorporarse al conjunto de sistemas anticonceptivos de media y larga duración. Todos ellos son interesantes alternativas a los anticonceptivos hormonales orales.

En cualquier caso, los parches transdérmicos no suponen una mejora significativa sobre el amplio y diverso conjunto de opciones anticonceptivas que emplean hormonas sexuales como base de su acción, sin que se aprecie avances en lo que se refiere a la eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico. Con todo, es una alternativa perfectamente válida como método anticonceptivo estándar.

ANTIIFECCIOSOS SISTÉMICOS

ANTIVIRALES

El adefovir es un análogo nucleotídico del adenilato, indicado en el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos

Adefovir, dipivoxil (Hepsera®, *Gilead Sciences*) es un agente antiviral indicado en el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos. Reduce la progresión de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB), interfiriendo con la replicación viral, provocando la interrupción de la síntesis de la cadena de ADN, tras incorporarse el fármaco al ADN viral.

El adefovir es administrado como profármaco, con el fin de mejorar la biodisponibilidad oral. El profármaco consiste químicamente en el éster dipivaloiloximetilico (dipivoxílico). Bajo esta forma, la biodisponibilidad oral es del 59%.

Tras su absorción digestiva, las *esterasas* plasmáticas transforman de forma completa el profármaco en adefovir (monofosfato).

El adefovir es un análogo nucleotídico, concretamente del adenilato, que presenta una marcada relación estructural con el tenofovir. El hecho de ser un análogo de nucleótido (tiene un grupo fosfato), en lugar de un nucleósido (sin grupo fosfato), supone un acortamiento del proceso bioquímico de activación intracelular, permitiendo una conversión más rápida y completa a la forma activa (difosfato).

El adefovir es eficaz en formas de hepatitis B resistentes a lamivudina

No es plausible que el adefovir pueda erradicar el VHB; puede, eso sí, producir una mejoría clínica, con respuestas duraderas

Una vez en el interior del organismo, es introducido de forma activa al interior celular, donde es transformado en difosfato de adefovir. Este metabolito es capaz de competir con la base nucleica adenilato, inhibiendo las ADN polimerasas virales, y después, tras incorporarse a la cadena de ADN viral en proceso de síntesis, produce la interrupción de la misma.

La selectividad del difosfato de adefovir sobre las *polimerasas* virales es alta, en relación a las humanas, requiriendo concentraciones entre 10 y 700 veces superiores para afectar a estas últimas.

El fármaco es activo *in vitro* frente a hepadnavirus, incluyendo todas las variantes comunes de VHB resistentes a lamivudina, mutaciones asociadas a famciclovir y mutaciones de escape frente a la inmunoglobulina de la hepatitis B. Estudios *in vitro* no han identificado, por el momento, ninguna mutación de la ADN *polimerasa* del VHB con resistencia a adefovir.

El adefovir ha demostrado ser moderadamente eficaz en los cuadros crónicos de hepatitis B, en la misma línea que otras terapias (interferón alfa o lamivudina). Su eficacia ha sido confirmada en términos histológicos, virológicos, clínicos y bioquímicos. Entre sus aspectos más relevantes se encuentra el haber demostrado un cierto nivel de eficacia en pacientes con hepatitis B resistente a lamivudina, así como actuar sobre cualquier subtipo de la enfermedad (HbeAg-positivos o negativos, enfermedad hepática compensada o no) o de los virus (cepas salvajes o mutantes YMDD asociados a resistencia a lamivudina). Tampoco se ha encontrado variación en la respuesta en función de la raza de los pacientes.

Por otro lado, a lo largo de estudios de 48 semanas de duración no se han identificado mutaciones de VHB que induzcan resistencia a adefovir, aunque esto no excluye que en periodos mayores o con un uso más amplio del fármaco, lleguen a manifestarse.

Sin embargo, quedan algunas cuestiones por aclarar completamente, como son la duración óptima del tratamiento o el riesgo de aparición a largo plazo de cepas de VHB resistentes a adefovir. Además, aunque la toxicidad es aceptable con la posología autorizada (10 mg/día), no ocurre lo mismo con dosis superiores, potencialmente más útiles.

Dado que la exacerbación espontánea de la hepatitis B una vez interrumpido el tratamiento, incluyendo a los tratados con adefovir, es una posibilidad muy real, esto obliga a una estrecha vigilancia clínica y bioquímica de estos pacientes. La experiencia de uso controlado está limitada en un año de duración (aunque hay brazos de estudios abiertos de mayor duración), lo que no ha permitido hasta ahora establecer cuál es la duración óptima del tratamiento con adefovir.

Las actuales pautas posológicas especifican que en los pacientes HbeAg-positivos debe mantenerse hasta la seroconversión de este antígeno (HbeAg-negativos) o del HbsAg, o en caso de evidencia clínica de pérdida de efecto. En los pacientes HbeAg-negativos, se deberá mantener hasta seroconversión de HbsAg-positivos en HbsAg-negativos (o pérdida de eficacia). En los pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis no es recomendable suspender el tratamiento.

La hepatitis B crónica continua siendo un problema sanitario de importancia mundial, estimándose en cerca de 400 millones de personas la población afectada (lo que supone un 6% del planeta), a pesar de que está disponible una vacuna eficaz. La morbilidad propia del cuadro clínico y el notable riesgo de carcinoma hepatocelular o la cirrosis hepática son aspectos cruciales.

Las actuales opciones terapéuticas consisten en el empleo de interferón alfa, lamivudina y, ahora, adefovir. Sin embargo, ninguno de ellos puede curar la enfermedad hasta el punto de erradicar el VHB. Por ello, lo que se espera de su empleo en los pacientes con hepatitis B crónica es una mejoría clínica, con respuestas duraderas, definidas por una supresión prolongada de la replicación viral, mejoría histológica, e incremento de la supervivencia en aquellos pacientes con enfermedad descompensada.

Todo lo anterior deja claro que esta patología requiere nuevos fármacos y estrategias terapéuticas, con el fin de incrementar la capacidad de erradicación viral, actuar sobre cepas virales resistentes a los fármacos actuales y mejorar los resultados clínicos en pacientes de grupo de difícil tratamiento.

Con todo, el adefovir supone una relativa innovación, especialmente en lo que supone una cierta actividad sobre cuadros resistentes a lamivudina. Sin embargo, la falta de establecimiento de la duración óptima del tratamiento y la posibilidad de aparición a largo plazo de cepas de VHB resistentes a adefovir, hacen que su uso solo sea recomendable en pacientes que requieran un tratamiento inmediato.

ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

CORTICOSTEROIDES OFTÁLMICOS

La rimexolona es un glucocorticoide tópico autorizado para el tratamiento de procesos inflamatorios oculares

La **rimexolona** (Vexol®, Alcon Cusi) es un corticosteroide de administración tópica oftálmica autorizado para el tratamiento de la inflamación postoperatoria tras la cirugía ocular, de la uveítis anterior y de las inflamaciones de la conjuntiva bulbar y palpebral, córnea y segmento anterior del ojo, que respondan al tratamiento con esteroides.

Se trata de un corticosteroide con acciones fundamentalmente de tipo glucocorticoide. Su aplicación local suprime la respuesta inflamatoria inducida por diversos agentes, tanto externos como internos. Previene la formación de edema, la exudación, la dilatación capilar, la proliferación fibroblástica, la acumulación de colágeno, la hinchazón local y el enrojecimiento. La rimexolona ha demostrado reducir la inflamación de la cámara anterior del ojo tras cirugía ocular (cataratas).

Los corticosteroides penetran en las células por un simple proceso de difusión, de ahí que sus características físico-químicas sean decisivas de cara a la penetración a través de las membranas citoplasmáticas. Actúan sobre receptores intracelulares, conectados directamente al núcleo celular, cuyo estímulo provoca la síntesis de determinadas proteínas que son responsables, directa o indirectamente, del conjunto de sus acciones biológicas.

Todo el conjunto de acciones antiinflamatorias y antialérgicas de los corticosteroides derivan de un único mecanismo de acción, consistente en el bloqueo de la síntesis de diversos grupos de sustancias biológicamente muy importantes: prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos y ácidos hidroxieicosatrienoicos.

La inhibición más básica o primaria de la cascada del ácido araquidónico (o de otros ácidos grasos poliinsaturados) es el bloqueo del enzima que cataliza la liberación del ácido araquidónico (**Fosfolipasa A₂**, presente en la cara interna de la membrana) a partir de los fosfolípidos presentes en la membrana citoplasmática de las células.

La activación de los receptores esteroídicos, acoplados al núcleo de la célula, provoca la activación del gen de la cadena de ADN que controla la síntesis de una proteína conocida como lipocortina. Esta proteína es realmente la verdadera responsable de la inhibición de la fosfolipasa A₂.

La rimexolona es un corticosteroide de tipo glucocorticoide. Químicamente, está muy relacionada con otros glucocorticoides, especialmente con la dexametaxona, fluorometolona y prednisolona.

Este conjunto de características químicas determina una baja hidrofiliya en la molécula, lo que le hace prácticamente insoluble en agua. Esto supone que la rimexolona se formula como una suspensión y, lo que es más importante, presenta una baja distribución en un área con tanto contenido acuoso como el medio oftálmico. En definitiva, la acción queda prácticamente limitada a la zona de aplicación del medicamento, reduciendo el riesgo de que se produzcan otros efectos no deseados (incremento de la presión intraocular, por ejemplo).

La rimexolona ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los cuadros inflamatorios de la cámara anterior del ojo. Comparativamente presenta una eficacia clínica similar a la de otros corticosteroides de uso oftálmico, como prednisolona, dexametasona o fluorometolona. Igualmente, ha sido comparado con AINE oftálmicos, como el ketorolaco, mostrando una eficacia prácticamente equivalente, a pesar de que, generalmente, tiende a considerarse a los corticosteroides como algo más eficaces que los AINE en la resolución de los cuadros inflamatorios oculares.

La justificación de comercializar un nuevo corticosteroide oftálmico, cuando algunos representantes de este grupo llevan casi medio siglo en el mercado farmacéutico, podría encontrarse en la supuesta mayor seguridad de uso de los nuevos derivados. Ciertamente, el margen de seguridad de la rimexolona oftálmica es amplio, siendo los acontecimientos adversos relacionados con ella poco comunes: visión borrosa (2,6%) y secreción ocular (2,2%).

El riesgo de incremento de la presión intraocular ha sido tradicionalmente uno de los aspectos limitantes del uso de corticosteroides oftálmicos (aunque, quizás, históricamente sobrevalorado). De ahí que se haya convertido en un elemento de referencia a la hora de desarrollar nuevos derivados esteroídicos. Ciertamente, la rimexolona ha mostrado ser segura en este aspecto, estando prácticamente al mismo nivel que la fluorometolona y que los AINE, pero mejorando a los corticosteroides oftálmicos "clásicos" como la dexametasona o la prednisolona.

En definitiva, la rimexolona viene a incorporarse al arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de los cuadros inflamatorios oculares, aunque sin llegar a aportar elementos innovadores sobre algunos de los fármacos actualmente utilizados en España.

El margen de seguridad de la rimexolona oftálmica es amplio

Posible confusión entre buprenorfina e ibuprofeno bajo el mismo nombre comercial

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 1 de diciembre de 2003 (Ref. 2003/11)

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

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha sido informada de la solicitud de dispensación de la especialidad farmacéutica Buprex® (cuyo principio activo en España es buprenorfina) por parte de pacientes latinoamericanos, para su utilización como analgésico-antipirético. La razón de esta aparentemente extraña demanda es la coincidencia en el nombre comercial de una especialidad comercializada en aquel ámbito geográfico, cuyo principio activo es ibuprofeno.

Con objeto de evitar posibles confusiones, así como para que los pacientes antes mencionados dispongan de la información adecuada sobre la especialidad Buprex® comercializada en España, la AEMPS considera oportuno informar a los profesionales sanitarios sobre las características de ambas especialidades farmacéuticas cuyo nombre comercial es el mismo pero de composición dife-

rente. Estas dos especialidades son las siguientes:

- **Buprex®-buprenorfina:** Disponible en España y otros países europeos, así como en Estados Unidos. Comercializada por el laboratorio Schering Plough en envases de 20 comprimidos de 0.2 mg y 6 ampollas de 0.3 mg. Requiere prescripción médica y los requisitos de dispensación establecidos para medicamentos psicotropos (incluido en la lista II del Convenio de Viena sobre Sustancias Psicotrópicas). Para consultar: prospecto de Buprex®-buprenorfina.

- **Buprex®-ibuprofeno:** Comercializada por el laboratorio Life con sede en Ecuador (<http://www.laboratorioslife.com>) en envases de 20 tabletas de 200 y 400 mg y 120 ml de suspensión de 100 mg/ 5 ml de ibuprofeno. Si desea consultar la monografía de Buprex®-ibuprofeno en Ecuador:

<http://www.laboratorioslife.com/vadecumhumano/lbuprex.htm>

Restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución en la menopausia

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 23 de enero de 2004 (Ref. 2004/01).

En julio de 2002 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó a los profesionales sanitarios y a las usuarias de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de sustitución en la menopausia (THS) (nota informativa 2002/07). Posteriormente se han publicado los resultados de estudios clínicos controlados y de estudios observacionales que han aportado nueva información sobre los riesgos y beneficios de la THS.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS, ha revisado la información disponible sobre THS y su balance beneficio/riesgo en las indicaciones autorizadas. Las

conclusiones del CSMH se detallan en la información para profesionales sanitarios y para usuarias de THS que se incluyen en esta nota informativa.

La AEMPS, siguiendo las recomendaciones del CSMH y en sintonía con otras Agencias de Medicamentos de Europa, ha decidido modificar las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas que contienen THS y considera necesario informar a los profesionales sanitarios y a las usuarias de THS sobre los datos más relevantes sobre sus riesgos y beneficios. En esta nota informativa se incluye:

- **Información para profesionales sanitarios:** restricción de las indicaciones terapéuticas de la THS.

- **Información para usuarias de THS:** restricción del uso de la THS
La AEMPS está procediendo a actualizar la información con-

tenida en la ficha técnica y prospecto de todas las especialidades farmacéuticas indicadas que contienen THS para reflejar estas recomendaciones.

Restricción del uso de benzbromarona (Urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (Dilafurane®) y de las asociaciones benzbromarona-alopurinol (Acifugan®, Facilit®)

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 10 de febrero de 2004 (Ref. 2004/02)

Benzbromarona (Urinorm®) y Benziodarona (Dilafurane®) son dos fármacos autorizados en España para el tratamiento de la hiperuricemia. Benzbromarona también se encuentra autorizado en asociación con alopurinol (Acifugan®, Facilit®).

Desde el año 1994 a nivel internacional se han notificado casos de reacciones hepáticas graves asociadas a la administración de benzbromarona, algunos con desenlace mortal, lo que ha motivado diversos cambios en la información del producto (ficha técnica y prospecto). A pesar de las advertencias que se incluyeron en la ficha técnica y prospecto de la especialidad en toda Europa, han seguido apareciendo casos de hepatitis con desenlace mortal o que requirieron trasplante, lo que ha motivado al laboratorio farmacéutico a solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la retirada del mercado de este medicamento y, como consecuencia, que el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, haya procedido a re-evaluar su relación beneficio-riesgo.

El análisis detallado de los casos de reacciones hepáticas graves notificados muestra un patrón citolítico, que aparece tras varios meses de tratamiento. Con la información disponible no se han podido identificar factores de riesgo ni subgrupos de población que tengan un mayor riesgo de presentar trastornos hepáticos graves. Los datos disponibles tampoco indican que sea una reacción dependiente de la dosis.

En relación con benziodarona, la información es muy reducida al ser España el único país europeo donde está actualmente comercializada. No obstante, su similitud estructural con benzbromarona (con idéntica estructura química excepto en dos radicales de yodo que en el caso de benzbromarona son de bromo), hace que no pueda descartarse que presente el mismo perfil hepatotóxico de benzbromarona. A ello se suma el que la presencia de yodo en su molécula puede dar lugar a la aparición de trastornos tiroideos.

Dado que benzbromarona y benziodarona son los únicos agentes uricosúricos disponibles en España, y tras consultar con expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO), el CSMH ha considerado que, a pesar de su perfil de seguridad, es necesario mantener la disponibilidad de benzbromarona para un grupo reducido de pacientes en los que es estrictamente necesario el tratamiento y no es posible utilizar el alopurinol.

Como consecuencia, la AEMPS, teniendo en cuenta el dictamen del CSMH y considerando la opinión de la SER, la SENEFRO y los laboratorios farmacéuticos involucrados, ha resuelto lo siguiente:

1. Suspender la comercialización tanto de benziodarona como de las asociaciones a dosis fijas de benzbromarona y alopurinol por presentar un balance beneficio / riesgo desfavorable.
2. Mantener comercializada benzbromarona como monofármaco bajo estrictas condiciones de uso:

Su utilización está indicada únicamente en pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol en alguna de las siguientes situaciones (ver ficha técnica y prospecto actualizados de Urinorm®, adjuntos a esta nota informativa):

Pacientes con gota severa (gota poliarticular o gota tofácea) en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia.

Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min.

Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.

- La especialidad farmacéutica pasa a catalogarse como especialidad de Diagnóstico Hospitalario, debiendo realizar la primera prescripción un médico especialista en reumatología o nefrología, estableciéndose la indicación mediante el correspondiente informe clínico .

- Es necesario que el médico vigile estrechamente la función hepática del paciente durante el tratamiento, realizando controles periódicos de transaminasas y advirtiéndolo al paciente que, ante la aparición de cualquier síntoma o signo clínico sugerente de daño hepático, interrumpa la medicación y acuda a la consulta.

- Se aconseja solicitar el consentimiento informado del paciente antes de comenzar el tratamiento con benzbromarona.

Para evitar posibles inconvenientes para los pacientes y disponer del tiempo necesario para los cambios de tratamiento, tanto benziodarona como las asociaciones de benzbromarona con alopurinol, podrán estar disponibles en las farmacias hasta el 30 de abril de 2004, fecha a partir de la cual no se podrán prescribir ni dispensar especialidades farmacéuticas con benziodarona o con la asociación benzbromarona y alopurinol. La AEMPS recomienda, por tanto, que se proceda a evaluar durante este periodo de tiempo el tratamiento de los pacientes con benziodarona o benzbromarona+alopurinol. En caso de que se juzgue que el tratamiento no puede sustituirse por alopurinol, deberá remitirse al paciente al especialista en reumatología/nefrología para la actualización del tratamiento.

Finalmente, se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en :

http://ww1.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf

La mitocondria, una diana farmacológica en plena expansión

Daniel Tornero y Joaquín Jordán

Hemos sido testigos, en los últimos años, del gran avance que se está realizando en el estudio de una organela que, hasta no hace mucho tiempo, se pensaba que solo se encargaba del abastecimiento energético de las células de los eucariotas la mitocondria. La mitocondria sin duda es, en los tiempos que corren, el denominador común de muchos de los estudios que abordan los procesos de muerte celular, tanto apoptótica como necrótica. Esto se debe a que, la mitocondria, lejos de ser una simple fábrica de ATP, alberga en su interior moléculas de naturaleza proteica que una vez liberadas al citoplasma son capaces de activar cascadas de señalización que conducen a la muerte de la célula. Además, en su sistema de doble membrana podemos encontrar los mecanismos que controlan esta liberación. Como quiera que la mitocondria posee las claves de muchas de las rutas que producen esta muerte, se han descrito multitud de alteraciones de esta organela, tanto genéticas como funcionales, que pueden producir un desastre celular, responsable a su vez de numerosas patologías degenerativas y del envejecimiento. Todo esto sugiere que es de gran importancia el estudio de fármacos que modulan las funciones mitocondriales, porque permitirá un mejor abordaje terapéutico de estas patologías, entre las que podemos destacar las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y las encefalopatías espongiiformes transmisibles.

Daniel Tornero y Joaquín Jordán
Centro Regional de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Castilla-La Mancha. Facultad de Medicina. Albacete 02006. España.

Correspondencia:
Joaquín Jordán
Centro Regional de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Castilla-La Mancha. Facultad de Medicina. Albacete 02006. España.
Tlfn: 967599200 Ext. 2955
correo-e.: joaquin.jordan@uclm.es

La mitocondria, cuyo nombre proviene del griego mito (hilo) y chondros (cartilago), es una organela citoplasmática con un origen ciertamente peculiar. Todas sus características estructurales y funcionales evidencian que en el nacimiento de la célula eucariota, una bacteria fue fagocitada por un microorganismo de mayor tamaño con el fin de aprovecharse de la energía, en forma de ATP, que ésta fabricaba mientras la célula anfitriona

dotaba a su huésped de materias primas y protección. La simbiosis perfecta entre estos dos organismos primitivos supone en uno de los pasos más importantes de la evolución [1].

A lo largo del tiempo, estas bacterias fagocitadas fueron asumiendo tareas cada vez más relevantes dentro del funcionamiento interno de esta célula primitiva hasta convertirse en lo que hoy conocemos como mitocondria. En la actualidad se sabe

que esta organela, no solo supone la fuente energética para el funcionamiento celular, sino que también desempeña un papel esencial en la regulación de los niveles de segundos mensajeros como el Ca^{2+} o las especies reactivas de oxígeno (EROS) en el citoplasma. Pero quizás el descubrimiento más importante sobre esta organela sucedió hace un par de décadas, cuando se observó que su presencia era necesaria para la inducción de muerte celular programada, de forma que, estudios recientes sitúan a la mitocondria como el punto donde convergen diferentes vías de señalización apoptótica. Esta organela, a través de la regulación de la permeabilidad de sus membranas, controla la liberación al citoplasma gran cantidad de sustancias de naturaleza proteica (Cit C, AIF, SMAC/Diablo, etc.) que son capaces de activar rutas de señalización necesarias para que se produzca la muerte programada de la célula [2,3].

Por todo ello, a lo largo de este artículo expondremos algunas generalidades estructurales y funcionales de la mitocondria, profundizando en el papel que esta organela desempeña en los procesos apoptóticos, abordando a la mitocondria como diana farmacológica. Los últimos avances y las técnicas experimentales utilizadas en el estudio mitocondrial serán también expuestos.

ESTRUCTURA

La mitocondria presenta una estructura con dos compartimentos bien definidos, matriz y espacio intermembranal, delimitados por dos membranas, interna y externa, con características morfológicas y funcionales bien diferentes. En la matriz se localizan varias copias del genoma circular mitocondrial (herencia de su pasado procarionota), ribosomas, más parecidos a los de las bacterias que a los de las células eucariotas, y numerosos complejos enzimáticos necesarios tanto para las funciones energéticas, como para la expresión y la replicación de genes [4]. El espacio intermembranal tiene un menor contenido proteico, en él se localizan las enzimas que median el tránsito de sustancias entre la matriz mitocondrial y el citosol.

Del mismo modo, sus membranas presentan también diferencias significativas. La membrana interna, caracterizada morfológicamente por presentar unas invaginaciones denominadas crestas, presenta multitud de complejos enzimáticos (los componentes de la cadena transportadora de electrones (CTE), la ATP sintasa) y proteínas que regulan el paso de metabolitos (como el transportador de nucleótidos de adenina), resultando especialmente impermeable a iones. La membrana externa, a diferencia de la interna y debido a la presencia de la proteína

porina [5], conocida en la actualidad como canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC), es permeable, en condiciones fisiológicas, al paso de iones y de metabolitos con pesos moleculares inferiores a 6000 Daltons.

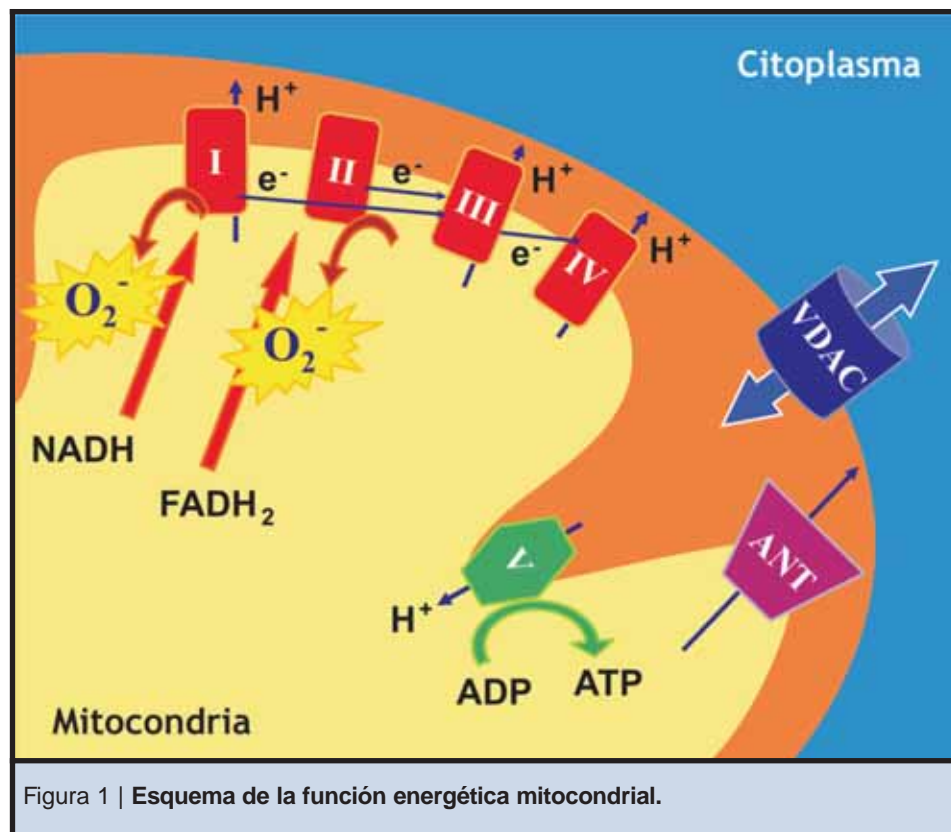
FUNCIÓN

En este apartado comentaremos brevemente el papel que desempeña la mitocondria en el funcionamiento celular. Resaltaremos su importancia en el abastecimiento energético de la célula y en la regulación de los niveles de calcio y otros segundos mensajeros como las EROS.

La mitocondria, y en concreto su matriz, es el escenario donde tiene lugar la fosforilación oxidativa, a través de la cual se genera poder reductor en forma de NADH y FADH₂, que son utilizados como donadores de electrones en la cadena respiratoria. Acoplado al transporte de los electrones y gracias a la energía liberada, tiene lugar la salida de tres protones desde la matriz hasta el espacio intermembranal, originando un gradiente electroquímico entre los dos compartimentos [6], que se traduce, en términos de pH, en una diferencia de una unidad, y en términos potencial eléctrico en 140 mV, lo que supone un G de aproximadamente -5 kcal. Esta energía es utilizada por la enzima ATP sintasa o complejo V, localizada en la membrana interna, para fosforilar moléculas de ADP dando lugar a ATP, a la vez que los protones vuelven a la matriz a favor de gradiente (*Figura 1*) [7].

Por otro lado, las mitocondrias, gracias a su capacidad de internalizar Ca^{2+} y precipitarlo en su interior en forma de fosfatos, participan, junto con el retículo endoplasmático y las bombas iónicas y canales localizados en la membrana celular, en la regulación de los niveles citoplasmáticos del catión calcio libre ($[\text{Ca}^{2+}]_c$) [8]. Se conocen tres sistemas de transportadores que controlan la entrada y la salida de este catión en la mitocondria: el uniporte de Ca^{2+} , el antiporte $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, y el antiporte $\text{Ca}^{2+}/2\text{H}^+$. El primero de ellos es un transportador electrogénico y el único que se encarga de internalizar Ca^{2+} en la mitocondria, presenta baja afinidad por el Ca^{2+} y puede ser inhibido por el rojo de rutenio y el Mg^{2+} . Por otro lado, el sistema antiporte $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, inhibido por fármacos bloqueantes de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje del subtipo L, y el sistema de antiporte dependiente de energía $\text{Ca}^{2+}/2\text{H}^+$, localizado en las mitocondrias de algunas células, realizan la liberación del Ca^{2+} en respuesta a determinados estímulos.

Experimentos donde se determinó la $[\text{Ca}^{2+}]_m$ gracias al uso de acurinas [9], han demostrado que cambios rápidos en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ producidos, por ejemplo, por la estimulación de la célula



nerviosa, tienen su representación en la mitocondria, y con una amplitud muy elevada ($>10 \mu\text{M}$) aunque de una duración muy corta ($<5 \text{ s}$) [10, 11] ya que es rápidamente compensada por la salida de Ca^{2+} . En respuesta a este incremento de $[\text{Ca}^{2+}]_m$ se produce, por ejemplo, la activación de rutas metabólicas, generando más cantidad de energía para la célula. Además, se ha observado que esta regulación de los niveles de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ llevada a cabo por la mitocondria también es esencial, en las células excitables, para el correcto funcionamiento de los sistemas que controlan la liberación de neurotransmisor [12]. Sin embargo, en condiciones patológicas, donde las $[\text{Ca}^{2+}]_c$ se encuentren elevadas de forma sostenida, la entrada de Ca^{2+} a la matriz es desmesurada y conduce a efectos muy diferentes, como es la activación de forma rotunda del sistema de uniporte de Ca^{2+} , con la consiguiente saturación de los sistemas de salida de calcio, obteniendo como resultado cambios drásticos en el interior de la mitocondria.

Finalmente, se ha propuesto a la mitocondria como la fuente de EROS más importante en el interior de las células. En ella, paralelamente a la reducción "enzimática" del O_2 hasta H_2O por la citocromo oxidasa en la CTE, tiene lugar la reducción eventual, no enzimática, de un electrón del O_2 , generando el anión superóxido, O_2^- . Esta reacción "parasitaria" resulta inevitable, debido a que los transportadores de electrones que intervienen en la CTE son muy reactivos y

con un potencial redox negativo. Esta producción se está relacionando recientemente con diferentes vías de señalización implicadas en algunos procesos citotóxicos [13] y es pieza clave del envejecimiento y la senescencia [14].

MITOCONDRIA Y APOPTOSIS

La mitocondria juega un papel importante en la regulación de los procesos de apoptosis [15, 16]. Se ha observado que, aunque los estímulos que conducen a la célula a una muerte programada pueden ser de origen diferente, la mayoría convergen, de algún modo, en la mitocondria.

Cuando el sistema nervioso es sometido a sobreexcitación por el neurotransmisor glutamato, como ocurre en los procesos isquémicos, se produce una entrada masiva y de forma prolongada del ión Ca^{2+} al citoplasma que desencadenará el colapso mitocondrial. Por otro lado, la activación de receptores específicos de muerte celular como TNF-R1 o Fas inducen la proteólisis de la proteína Bid por la caspasa 8 produciendo la traslocación de este oncogen a la mitocondria. Otro ejemplo lo constituyen los factores tróficos y las citoquinas, capaces de activar la fosfoinositol-3-cinasa intracelular a través de sus receptores, al generar dos productos lipídicos (PI-3,4-P2 y PI-3,4,5-P3) que actúan como segundos mensajeros y activan las serina/treonina cinasas Akt y PDK1. Estas enzimas fosforilan el factor pro-apoptótico Bad en

un residuo de serina, produciendo su disociación del oncogen anti-apoptótico Bcl-xL y su asociación con la proteína 14-3-3. Cuando una célula es sometida a la retirada de factores tróficos o a la presencia de citoquinas, estas vías de señalización no se activan y Bcl-xL se encuentra secuestrado por Bad. Como último ejemplo citaremos, el daño en el genoma celular puede ser detectado por el factor de transcripción p53, que es capaz de inducir un incremento en los niveles citoplasmáticos de la proteína pro-apoptótica Bax que se transloca a la mitocondria.

Así, como resultado de todos estos procesos, la formación y apertura del PPTM permite la liberación de sustancias pro-apoptóticas localizadas en el espacio intermembranal de la mitocondria [17]. Una vez en el citoplasma estas proteínas pueden activar diferentes vías de señalización: el Cit c junto con la procaspasa 9 y la proteína Apaf-1 entran a formar parte de un complejo denominado apoptosoma, que dirige la activación de la familia de las cisteína proteasas conocidas como caspasas, que median la muerte programada de la célula [18]. El factor inductor de apoptosis, presenta actividad ADNasa y desencadena procesos de condensación de la cromatina y posterior fragmentación del ADN; y por último la proteína Smac/Diablo es capaz de inhibir diferentes vías que impiden la activación de algunas caspasas [17].

FARMACOLOGÍA MITOCONDRIAL

Muchos son los estudios que se centran en la mitocondria como diana farmacológica basándose en la capacidad reguladora que ésta presenta sobre los procesos de muerte celular antes descritos [19]. Hoy disponemos de un abanico amplio de fármacos que modulan la función mitocondrial entre los que se incluyen

algunos antitumorales, inmunosupresores, antivirales y agonistas de canales de potasio localizados en la membrana mitocondrial como sulfonilureasas y anestésicos [20], sin olvidar un gran número de toxinas (*Tabla 1*) [21].

La modulación farmacológica de la mitocondria puede estar encaminada hacia la inducción o bloqueo de los procesos apoptóticos (fármacos pro- y anti-apoptóticos), sin dejar a un lado que alguno de los fármacos utilizados en la actualidad en terapéutica presentan efectos secundarios que pueden estar mediados por la alteración de la función mitocondrial.

Entre los mecanismos de acción de los fármacos pro-apoptóticos podemos citar la manipulación de la concentración de calcio en el interior de las células. Como ejemplo citaremos el alcaloide veratridina, capaz de unirse a los canales de sodio dependientes de voltaje evitando su inactivación, lo que conduce a la despolarización de la membrana plasmática que se traduce en una entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje. Otros fármacos pro-apoptóticos son los generadores de EROS como la 6-hidroxi-dopamina, la menadiona y la rotenona. Disponemos también de fármacos con un efecto directo sobre la mitocondria, bien activando el PPTM o modificando la estabilidad de sus membranas. Entre ellos se incluyen fármacos anticancerígenos como el etoposido, la doxorubicina, la 1-β-D-arabinofurano-silcitosina, la lonidamina, el ácido betulínico, el arsenito y algunos péptidos α-helicoidales catiónicos anfifílicos, entre otros.

Por otro lado, la farmacología anti-apoptótica centra sus estudios en el bloqueo de los estímulos inductores así como en evitar la formación y apertura del PPTM, propiamente dicho. Entre las aproximaciones farmacológicas encontramos la protección de la mitocondria frente el daño producido por las EROS, como el aumento de los niveles de glutatión, mediante el uso de fármacos precursores de su síntesis como es la N-acetilcisteína. Otros antioxidantes intracelulares generales utilizados son el ácido ascórbico, el α-tocoferol, el β-caroteno o el α-ácido lipóico. En los últimos años se está introduciendo el ubiquinol, un antioxidante natural que, además de otras membranas celulares, tiene como diana a la mitocondria, por lo que se están estudiando sus propiedades en procesos de envejecimiento o con el fin de retardar y/o reducir los síntomas de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Huntington y Parkinson.

Entre los fármacos de acción directa sobre el PPTM se encuentra la ciclosporina A. La ciclosporina A, comercializada como Sandimmun por Novartis, es un fármaco inmunosupresor

Tabla 1 Fármacos que modulan la función mitocondrial	
Activadores de la apoptosis	Tapsigargina, Doxorubicina,
Moduladores del estrés oxidativo	N-acetil cisteína, Ac. pantocénico, tocoferol
Agonistas de canales de potasio	Cromacalina, Nicorandil, Diazóxido
Sulfonilureasas	Glibenclamida, Glipicida
Benzodiazepinas	Ro5-4864 (4'-clorodiazepan)
Inmunosupresores	Ciclosporina A
Antivirales	Zidovudina
Anti-inflamatorios no esteroideos	Aspirina, Ibuprofeno
Anestésicos locales	Dibucaína, Bupivacaína
Moduladores del metabolismo lipídico	L-aminocarnitina
Otros	Amiodarona, Cloranfenicol

que bloquea la transcripción de genes en células T activadas ampliamente utilizado para evitar los rechazos en trasplante de órganos. A nivel mitocondrial, la ciclosporina A bloquea la formación del PPTM, y este parece ser el mecanismo por el cual este fármaco es eficaz en la protección de las células frente a una lesión isquémica y alas neuronas de hipocampo en modelos experimentales neurotóxicos [22].

Por último, en muchos laboratorios de investigación se están estudiando los efectos sobre la mitocondria de fármacos utilizados en diferentes patologías. Por ejemplo, agonistas de canales de potasio como la cromacalina, el nicorandil y el diazoxido utilizados inicialmente por sus propiedades antiangiosas y antihipertensivas, más tarde como antiasmáticos y cardioprotectores, y recientemente en hipertensión vascular y pulmonar, no solo actúan sobre canales localizados en la membrana plasmática si no que también resultan capaces de modular los que se localizan en las membranas intracelulares, entre las que destaca la mitocondrial. Las sulfonilureas antidiabéticas, como la glibenclamida o la glipicida, presentan la capacidad de unirse con alta afinidad a los receptores de sulfonilureas de la membrana plasmática, pero recientemente se ha descrito que también son capaces de bloquear un tipo de canales de potasio de localización mitocondrial.

El descubrimiento de un receptor para las benzodiazepinas localizado en la membrana externa mitocondrial, abre las posibilidades del uso de fármacos moduladores de estos receptores, utilizados como ansiolíticos, anticonvulsivos, relajantes musculares y sedantes, en algunas patologías mitocondriales. Igualmente, la mitocondria se ha presentado como diana potencial en la toxicidad inducida por análogos de nucleósidos usados como fármacos antivirales. Por ejemplo, la zidovudina o AZT, que es utilizado en el tratamiento del síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (SIDA), presenta efectos sobre el metabolismo mitocondrial en tejido cardíaco, produciendo un descenso en la relación ATP/ADP y cardiomiopatía.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, como los salicilatos y el ibuprofeno, muy comúnmente prescritos, presentan efectos secundarios que parecen estar mediados por un proceso que incluye el daño mitocondrial y la inhibición de ciclooxigenasas. En este sentido, el efecto tóxico observado durante la analgesia cuando se utilizan anestésicos locales es atribuido también al desacople que, sobre la fosforilación oxidativa, producen estos fármacos.

Por último, mencionar también que numerosos compuestos utilizados en terapéutica pueden interactuar con la mitocondria de un modo más o menos accidental. Así, algunos fármacos antiarrítmicos, como amiodarona, y algunos antibióticos, como el cloranfenicol, no solo inhiben la síntesis proteica bacteriana sino también la mitocondrial.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE LA MITOCONDRIA

Debido a la importancia que, en el campo de la Farmacología, está adquiriendo el estudio de la mitocondria se ha producido un gran avance en el desarrollo de técnicas, no sólo bioquímicas que permiten el estudio de la acción de fármacos sobre esta organela. Así, disponemos de técnicas tanto in situ, en las que las mitocondrias se encuentran dentro de células intactas; como de mitocondria aislada que requieren la purificación de las mismas (Tabla 2) [23]. Todas estas técnicas han servido para conocer la gran diversidad que existe en las mitocondrias de distintos tipos celulares y dentro de una misma célula y para conocer con mayor detalle las funciones que desempeñan dentro de ellas.

En las técnicas in situ, las mitocondrias se estudian valorando sus interacciones con el resto de componentes celulares, si bien presen-

Tabla 2 Técnicas más utilizadas en el estudio de la mitocondria		
	TÉCNICAS	DETERMINACIONES
In situ	Microscopía confocal	Propiedades estructurales
	Microscopía electrónica	Flujos de calcio
	Microanálisis de rayos-X	Despolarizaciones de la membrana
	Registros electrofisiológicos	Conectividad
	Microscopía de fluorescencia	Niveles de NAPDH
Mitocondria aislada	Registros electrofisiológicos	Actividad del PPTM
	Citometría de flujo	Potencial de membrana
	Microscopía de fluorescencia	Generación de EROS
	Electroforesis capilar	

tan la dificultad de que pueden existir interferencias entre las diferentes mitocondrias y por parte de otras organelas del citoplasma. La técnica "in vitro" más conocida y utilizada, quizás debido a su gran versatilidad, para el análisis de las mitocondrias individuales es la microscopía. Mediante la microscopía y usando sondas de localización mitocondrial como es la "mito-DsRed", hoy somos capaces de estudiar las propiedades físicas mitocondriales en el interior de las células. También disponemos de sondas fluorimétricas que permiten el estudio de variaciones en el potencial mitocondrial o de los niveles de ciertas moléculas de la matriz como el NADH.

En estas preparaciones se han utilizado técnicas basadas en microscopía confocal, tomografía microscópica electrónica, microanálisis por rayos X e incluso se han realizado estudios de registro electrofisiológico en mitocondrias de preparaciones del axon gigante del calamar, en los que se han estudiado variaciones en la conductancia de la membrana mitocondrial [24].

En las técnicas de mitocondria aislada la organela es purificada por centrifugación a través de gradientes bien de sacarosa o de Percoll. En estas preparaciones se eliminan las posibles interferencias con los otros componentes del citoplasma celular, permitiendo un análisis más directo, aunque se encuentran sacrificadas

todas las interacciones que existen con ellos y que pueden modificar los procesos motivo de estudio. Estas preparaciones permiten la manipulación de los substratos y la modificación del entorno con el fin de obtener una mayor eficiencia en el suministro de los fármacos[25].

Las técnicas más frecuentemente utilizadas sobre preparaciones de mitocondria aislada son: **i)** el registro electrofisiológico de los canales iónicos de ambas membranas. En el caso de la membrana interna se realizan preparaciones, conocidas como mitoplastos, en las que se ha eliminado la membrana externa. **ii)** La citometría de flujo, utilizada para detectar distintas subpoblaciones de mitocondrias con diferentes características estructurales y/o funcionales. **iii)** Las medidas espectrofotométricas de la absorbancia de una suspensión de mitocondrias aisladas permiten monitorizar modificaciones en el volumen de la organela como es su hinchamiento que indica, en algunos modelos, la apertura del PPTM. Y por último, **iv)** la electroforesis capilar con detección de fluorescencia inducida por láser utiliza las diferentes cargas de la superficie de las mitocondrias determinadas por la composición de su membrana externa para separarlas y determinarlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emelyanov VV. Mitochondrial connection to the origin of the eukaryotic cell. *Eur J Biochem.* 2003;270(8):1599-618.
2. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med.* 2000; 6(5):513-9.
3. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science.* 1998; 281(5381):1309-12.
4. Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science.* 1999; 283(5407): 1476-81.
5. DePierre JW, Ernster L. Enzyme topology of intracellular membranes. *Annu Rev Biochem.* 1977; 46: 201-62.
6. Hatefi Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. *Annu Rev Biochem.* 1985; 54:1015-69.
7. Saraste M. Oxidative phosphorylation at the fin de siecle. *Science.* 1999; 283(5407):1488-93.
8. Skulachev VP. Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms. *Mol Aspects Med.* 1999; 20(3):139-84.
9. Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T. Rapid changes of mitochondrial Ca²⁺ revealed by specifically targeted recombinant aequorin. *Nature.* 1992; 358(6384):325-7.
10. Rizzuto R, Brini M, Murgia M, Pozzan T. Microdomains with high Ca²⁺ close to IP₃-sensitive channels that are sensed by neighboring mitochondria. *Science.* 1993; 262(5134):744-7.
11. Rizzuto R, Bernardi P, Pozzan T. Mitochondria as all-round players of the calcium game. *J Physiol.* 2000; 529 Pt 1:37-47.
12. Cuchillo-Ibañez I, Albillos A, Aldea M, Arroyo G, Fuentealba J, García AG. Calcium entry, calcium redistribution, and exocytosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 971:108-16.
13. Jordán J, Galindo MF, Tornero D; Benavides A; González C, Agapito MT, Gonzalez-Garcia C and Ceña V. Superoxide anions mediate veratridine-induced cytochrome c release and caspase activity in bovine chromaffin cells. *Br. J. Pharmacol.* 2002 137: 993-1000.
14. Wallace DC. A mitochondrial paradigm for degenerative diseases and ageing. *Novartis Found Symp.* 2001;235:247-63; discussion 263-6.
15. Newmeyer DD, Farschon DM, Reed JC. Cell-free apoptosis in *Xenopus* egg extracts: inhibition by Bcl-2 and requirement for an organelle fraction enriched in mitochondria. *Cell.* 1994;79(2):353-64.
16. Jordan J, Ceña V, Prehn JH. Mitochondrial control of neuron death and its role in neurodegenerative disorders. *J Physiol Biochem.* 2003;59(2):129-41.
17. Tornero D; Ceña V; González-García C y Jordán J. Papel del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial en los procesos neurodegenerativos. *Rev. Neurol.* 2002; 35(4): 354-361.
18. Jordan J, Galindo MF, Ceña V, Gonzalez-Garcia C. [Cysteine proteinase and neurodegeneration] *Rev Neurol.* 2000;31(4):333-40.
19. Tornero D; Ceña V; Jordán J. La mitocondria como diana farmacológica en los procesos neurodegenerativos. *Offarm.* 21 (11):126-130. 2002.
20. Szewczyk A., Wojtczak L., Mitochondria as a pharmacological target. *Pharmacol Rev.* 2002; 54(1):101-27.
21. Wallace and Starkov. Mitochondrial targets of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000; 40:353-88.
22. Jordan J, Galindo MF, Gonzalez-Garcia C, Ceña V. Role and regulation of p53 in depolarization-induced neuronal death. *Neuroscience.* 2003;122(3):707-15.
23. Fuller K.M. and Arraiga E.A. Current Opinion in Biotechnology 2003; 14:35-41.
24. Jonas EA, Buchanan J, Kaczmarek LK. Prolonged activation of mitochondrial conductances during synaptic transmission. *Science.* 1999; 286(5443):1347-50.
25. Vergun O, Votyakova TV, Reynolds JJ. Spontaneous changes in mitochondrial membrane potential in single isolated brain mitochondria. *Biophys J.* 2003; 85(5):3358-66.

novelas policíacas trata
cuadros psicóticos
vocados por fármac
uy notable un re
uana" en el que se
éptico a un psico
da sembrando el pánico en
reguero de víctimas.
e ha descrito con gran
de fármacos anticolin
cos a la víctima, con ob
ducirle a suicidarse, o a
a matarle haciendo creer

*Los venenos en la literatura **policíaca***

Alfonso Velasco Martín

POR DEFINICIÓN UN VENENO O TÓXICO ES CUALQUIER SÓLIDO, LÍQUIDO O GAS QUE CUANDO ES INTRODUCIDO O APLICADO A UN ORGANISMO VIVO, PUEDE INTERFERIR CON SUS PROCESOS VITALES.

LOS venenos pueden ser de origen biológico como la tetrodotoxina, la nicotina y la toxina botulínica, o bien pueden ser resultado de algún proceso fisicoquímico como el monóxido de carbono que resulta de la combustión incompleta de los hidrocarburos. Un tóxico puede presentarse naturalmente, como el caso del plomo, o bien son productos químicos o medicamentos elaborados por el ser humano como por ejemplo los herbicidas, insecticidas y aditivos para alimentos. El término toxina se reserva para describir venenos que resultan de procesos biológicos y generalmente se clasifican como biotoxinas. Algunos ejemplos de biotoxinas son las zootoxinas de origen animal como la tetrodotoxina, las toxinas bacterianas que a su vez se subdividen en exotoxinas (tetanospasmina) y endotoxinas, y finalmente las fitotoxinas procedentes de plantas como la faloidina o la ricina.

INTOXICACIÓN CRIMINAL

Se entiende con este nombre el empleo intencional del tóxico con fines criminales. Cuando lo que se busca es la muerte, el homicidio quedaría tipificado, por esta circunstancia como asesinato. La intoxicación es una circunstancia cualificadora del delito. El artículo 22 del código penal define las circunstancias agravantes y entre ellas el ejecutar el hecho con alevosía; cabe dentro de la alevosía el envenenamiento, dado que se ejecuta sin riesgo alguno para el criminal y en muchos casos empleando sustancias de efecto fulminante o de efectos tan tardíos que la víctima no puede defenderse. De este modo la muerte intencional de una persona por medio del veneno vendría tipificada en el artículo 139 del Código penal como delito de asesinato. Es conocido de todos los lectores de novelas policíacas que para el envenenamiento no existe coartada, pues el tóxico actúa como una bomba de espoleta retardada y no se requiere la presencia física del asesino cuando muere la víctima. Lo que en otra época fue el tipo de intoxicación más frecuente hoy ha descendido de un modo considerable y su frecuencia estadística es muy baja dentro de las causas de

muertes violentas según la memoria de la Fiscalía General del Estado. Generalmente es entre 7 y 15 el número de delitos de este tipo que se juzgan al año en todo el territorio nacional (0.75 por ciento), por lo que podría deducirse que la incidencia es mínima, pero casi todos estos casos son o muy espectaculares y no pueden pasar desapercibidos por las grandes lesiones producidas o prácticamente irreconocibles. Estos últimos, mucho más inquietantes, no son descubiertos por el médico llamado a certificar la defunción, sino por sospechas de la familia, amigos, policía, etc. En este sentido debe recordarse el caso del "Ángel de la muerte" enfermera austriaca que en connivencia con otras enfermeras, asesinó a varios ancianos a su cargo, aunque las muertes se producían en pacientes bajo control médico no se sospechó la auténtica causa de muerte hasta que el número de asesinados fue muy elevado. No obstante siempre que exista un móvil criminal puede haber un crimen y este mecanismo puede ser empleado, máxime en los crímenes planeados en el medio rural por mujeres, ya que el agente tóxico está a su alcance y su aplicación no exige más que astucia y oportunidad. Se ha dicho que la mayor parte de los envenenamientos se produce en el medio rural, pero no es cierto. Lo que sí sucede es que los venenos fácilmente adquiribles en zonas rurales generan cuadros lesivos tan intensos que no pasan desapercibidos, mientras que posiblemente el mayor porcentaje de envenenamientos homicidas se realiza mediante sobredosis medicamentosas, o por otras sustancias que no permiten un diagnóstico tan evidente.

Los requisitos que el agente tóxico debe reunir para su aplicación con fines criminales son:

1. Carecer de propiedades organolépticas, como el sabor y el olor, que permitiría detectarlo a la víctima.
2. Fácil adquisición sin despertar sospechas
3. Eficacia a dosis bajas
4. Cuadros agudos o subagudos que puedan ser confundidos con enfermedades triviales
5. Fácil aplicación en comidas y bebidas, es decir, que sea soluble.

Alfonso Velasco Martín
Catedrático de Farmacología
de la Facultad de Medicina
de la Universidad de
Valladolid y Académico de
Número de la Real
Academia de Medicina y
Cirugía de Valladolid

Correspondencia:
Alfonso Velasco Martín
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid
C/ Ramón y Cajal, 7
47005 - Valladolid

Los agentes tóxicos pueden ser múltiples y dentro de los más frecuentes figuran el arsénico, el cianuro de potasio, pesticidas, raticidas y medicamentos. La vía más común es la vía digestiva, mezclados con los alimentos, aunque dependiendo de la cultura y profesión del asesino se pueden emplear otras vías, incluso la parenteral.

En la actualidad se describen nuevas formas de intoxicación criminal, que, si bien no persiguen directamente la muerte, buscan en el tóxico el cómplice para sus fines, que pueden ser muy diversos, eróticos, abortivos, inmovilizar en la cama al enfermo molesto (caso de niños subnormales y ancianos), obtener la evidencia delictiva (narcoanálisis, basado en el conocido adagio latino "*in vino veritas*"), espionaje, lavado de cerebro, guerra química, represión de huelgas y motines con gases lacrimógenos, dopaje sin conocimiento de la víctima, rituales fanáticos, drogadicción, etc. En todos estos casos pueden sobrevenir accidentes, muchas veces mortales.

Por último, sería deseable un criterio más estricto por parte de los facultativos a la hora de emitir los certificados de defunción. En los grandes centros hospitalarios se da además la circunstancia de que en numerosas ocasiones firma el certificado de defunción un médico que no conoce al paciente porque no lo ha atendido. Piénsese también que muchas personas prefieren la incineración, proceso que destruye toda la materia orgánica y hace completamente imposible el diagnóstico de paternidad y la detección de muchos tóxicos. En la mayor parte de los casos, cuando el cadáver está en avanzado estado de descomposición, no es factible determinar el envenenamiento homicida, pues, o bien el propio tóxico se destruye en el proceso de putrefacción o, lo que sucede en todos los casos, la cuantificación del tóxico en los restos



cadavéricos ya muy alterados no permite determinar las concentraciones tisulares o en sangre antes de la muerte, por lo que puede ser difícil establecer el nexo de causalidad entre la sustancia y la muerte.

El empleo del veneno en la literatura policíaca plantea algunos retos importantes que han sido resueltos con gran imaginación por la mayor parte de los autores del género. En el envenenamiento no hay coartada, es una bomba con espoleta retardada que puede estallar cuando menos se espera, a veces el veneno puede ser ingerido por una persona distinta a aquella a la que estaba destinado, esta situación se presenta en "El asesinato en el casino" de S.S. van Dine en que el asesino intenta proteger a su madre provocándole una intoxicación leve, pero el contenido del vaso es tomado por su hermana y se frustran sus propósitos. Otro problema interesante es el de la adquisición del veneno por parte del criminal; en los países anglosajones se puede adquirir cualquier sustancia tóxica comprándola en una droguería o en una farmacia, pero el cliente tiene que firmar en el libro de registro que lógicamente siempre está a disposición de la Policía y de las autoridades judiciales, si se trata de un medicamento que hay que adquirir con receta, ésta queda archivada durante cierto tiempo en la oficina de farmacia y si se trata de una casa suministradora de reactivos o productos químicos, ésta siempre toma la precaución de identificar perfectamente a sus clientes, lo sé por experiencia, porque trabajo en Farmacología desde hace 36 años y sólo he tenido alguna dificultad para adquirir estupefacientes, pues he tenido que obtener una autorización de la Jefatura Provincial de Sanidad. Pero quizás el problema en el que han derrochado más imaginación los escritores de novelas policíacas ha sido en la forma de administrar el tóxico; a lo largo del trabajo voy a describir algunas de ellas, naturalmente soy consciente de que no voy a agotar el tema, pero voy a tratar las que yo creo más interesantes.

1. UTILIZACIÓN DE LOS VENENOS PARA PROVOCAR INTOXICACIONES AGUDAS

Las intoxicaciones agudas se presentan cuando el asesino sólo tiene una única oportunidad de administrar el veneno y tiene que aprovechar la ocasión, o cuando las características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del tóxico no permiten su administración crónica para simular una determinada enfermedad.

Algunos escritores de novelas policíacas han descrito de forma magistral los signos y síntomas de las intoxicaciones que tratan. **Anne Hocking** es una escritora inglesa denominada "La reina del veneno" y en su novela "El secreto

del Coronel Fielding" describe una intoxicación aguda provocada por la nicotina que recuerda la descripción de la muerte de Sócrates que se encuentra en el Diálogo de Platón el Fedón o La inmortalidad del alma. Piénsese que la coniina o cicutina es un agente bloqueante de los receptores nicotínicos ganglionares y neuromusculares al igual que lo es la nicotina. La coniina o cicutina es utilizada por la persona asesina de la novela "Cinco cerditos" de Agatha Christie.

Dashiell Hammett en "El halcón maltés" capítulo 17 describe una intoxicación aguda por morfina.

Sir Arthur Conan Doyle, a pesar de ser médico-oftalmólogo, no es muy partidario utilizar venenos en sus novelas, sólo lo hace en tres ocasiones en "El vampiro de Sussex" (curare), en "El signo de los cuatro" (estricnina) y en "La aventura del fabricante de colores retirado" (monóxido de carbono). Su protagonista Sherlock Holmes es cocainómano y en algunas novelas el Dr. Watson le reprocha este vicio. Sherlock Holmes contesta diciendo que cuando no tiene casos interesantes que resolver necesita estimular su cerebro con cocaína.

Edgard Wallace es un autor muy prolífico de novelas policíacas, pero recurre muy poco al empleo de los venenos. Destaca un relato corto "La caída de Mr. Reader" en que el asesino emplea el arsénico en intoxicación aguda. Algunos de sus asesinos eluden la horca o la silla eléctrica mediante el empleo del cianuro de potasio.

Anne Hocking (La reina del veneno) en casi todas las novelas recurre al empleo de los venenos, cuyos efectos describe de forma magistral, igualando o superando incluso a Agatha Christie, recurre al arsénico, a la nicotina, rui-barbo, etc. Su obra maestra es "El secreto del Coronel Fielding" ya citada previamente.

Dorothy Sayers recurre ampliamente al empleo de los venenos en sus obras, utilizando glucósidos cardíacos, solanina, muscarina y nicotina. Una de sus obras más características es "El indeseable del Bellona Club" en la que el tóxico empleado es la digitalina.

R. Austin Freeman es médico, al igual que Conan Doyle, y su protagonista es el Dr. Thorndyke; tampoco prodiga mucho en sus novelas el empleo de venenos. Merece la pena destacar "El testigo mudo", novela en la que el asesino intenta eliminar al protagonista mediante el empleo de dióxido de carbono. En esta novela se describe un fenómeno interesante, el asesino comete uno de sus delitos cuando el médico titular de la localidad se toma las vacaciones y es sustituido por un médico mucho menos experimentado (el protagonista de la novela que además es el narrador de la misma). También en esta novela el asesino elimi-

na las posibles pistas acerca de su delito mediante la incineración de una de sus víctimas.

Agatha Miller Christie (Torquay, Devon, 1890 - Wallingford, Oxford, 1976) sirvió como enfermera en el Red Cross Hospital de Torquay hasta 1916 en que aprobó el Examen Apothecary Hall pasando al Servicio de Farmacia del mismo hospital hasta la terminación de la Primera Guerra Mundial en 1918. El fallecimiento de su madre, a la que estaba muy unida, le produjo una grave depresión y provocó su divorcio en 1928, año en el que desapareció misteriosamente durante diez días. La muerte de su madre y su divorcio los ha descrito Agatha Christie con gran detalle en su autobiografía y en la novela autobiográfica publicada con el pseudónimo de Mary Westmacott "Retrato inacabado". En 1930 contrajo nuevo matrimonio con el arqueólogo Mas Mallowan, catorce años más joven que la autora. Durante la Segunda Guerra Mundial trabajó en la Farmacia del University College Hospital de Londres. Completó su "Autobiografía" en 1965 y murió en 1976.

Sus novelas policíacas fueron publicadas con el nombre de Agatha Christie, sin embargo publicó una serie de novelas no policíacas con el pseudónimo Mary Westmacott durante la Segunda Guerra Mundial entre las que destaca "Lejos de ti esa primavera" que es una de mis novelas favoritas, no es policíaca, pero sí de suspense psicológico, años después Miguel Delibes publicó "Cinco horas con Mario" con una estructura muy semejante, un proceso de introspección a lo largo de cinco horas, mientras la viuda vela el cadáver de su marido. En "Lejos de ti esa primavera" se presenta el retrato de una mujer; una imagen completa de lo que ella era, y sobre la que tenía un concepto muy erróneo. Esto se le revela al lector a través de sus actos, sentimientos y pensamientos. Intenta constantemente "encontrarse a sí misma" sin llegar a conocerse y cada vez se siente más a disgusto. El hecho de estar, por primera vez en su vida sola, completamente sola durante cuatro o cinco días, le hace darse cuenta de su situación. Agatha Christie dijo de esta novela "escribí el libro que me ha satisfecho por completo".

Agatha Christie durante las dos guerras mundiales trabajó en el Servicio de Farmacia de dos hospitales ingleses y adquirió notables conocimientos de Farmacología y Toxicología que después utilizaría en la mayor parte de sus obras. Los glucósidos cardíacos fueron utilizados en "Cita con la muerte", "La casa torcida", "La puerta del destino", "Un cadáver en la biblioteca" y en "El triángulo de Rodas". El ácido cianhídrico y sus sales fueron empleados en "Noche eterna", "Los cuatro grandes", "Diez

negritos", "Cianuro espumoso" y en "El espejo se rajó de parte a parte" entre otras. El arsénico se empleó en "Después del Funeral", y en "Matar es fácil". La estriquina es empleada en "El misterioso caso de Styles" y en Pasajero para Frankfurt". La morfina fue empleada en "Un triste ciprés", "La trayectoria del boomerang", "Se anuncia un asesinato", "El reloj de las siete esferas". El curare lo utilizó en "Muerte en las nubes". Los hipnóticos barbitúricos y no barbitúricos los utilizó en "Cartas sobre la mesa", "El asesinato de Rogelio Ackroyd", "Poirot pierde un cliente", "La muerte de lord Edgware", "El misterioso Mr. Brown". Empleó el monóxido de carbono en "Asesinato en Mesopotamia" y "Misterio en el Caribe". Recurrió al empleo de la eserina o fisostigmina en "Telón" (última novela de Poirot) y en "La casa torcida". Describió la provocación de infecciones bacterianas en "Cartas sobre la mesa", "Un crimen dormido" (última novela de Miss Marple), "Matar es fácil" y en "El rebaño de Gerión" (En esta última novela el asesino inyecta a su víctima tuberculina creyendo que está enferma de tuberculosis, como se sabe la inyección de tuberculina a un enfermo tuberculoso reactiva las lesiones por activación del foco infeccioso). El empleo de alucinógenos es descrito en "La tercera muchacha" y "Pasajero para Frankfurt". La conina o cicutina es empleada en "Cinco cerditos"; la taxina, en "Un puñado de centeno"; la aconitina, en "El truco de los espejos" y en "La puerta del destino"; la nicotina, en "Tragedia en tres actos"; la atropina, en "La huella del pulgar de San Pedro"; el ácido oxálico, en "Matar es fácil"; la nitroglicerina, en "La caja de bombones", etc.

Voy a comentar la trama de dos novelas de Agatha Christie: "El misterioso caso de Styles" (su primera novela) y "La huella del pulgar de San Pedro" (relato corto procedente de la obra "La Señorita Marple y trece problemas"). En la primera de ellas Agatha Christie resuelve de forma magistral la administración de la estriquina por parte del asesino. Como he comentado en la Introducción, en los países anglosajones se puede adquirir cualquier sustancia en una droguería o en una farmacia, pero la persona que la adquiere tiene que firmar en el libro de registro. El asesino quiere administrar a su víctima estriquina, da la casualidad de que ésta toma un tónico reconstituyente que contiene estriquina, una cucharada de dicho tónico contiene aproximadamente 1 mg de dicho alcaloide que es la dosis terapéutica. El asesino encarga a una prima suya que compre en la farmacia bromuro de potasio y añade este compuesto al tónico; el bromuro de potasio precipita el alcaloide en el fondo del frasco, de forma que la



Foto 1 | Agatha Christie sirvió como enfermera en la primera guerra mundial

víctima al tomar la última dosis ingiere de 50 a 100 miligramos de estriquina que es la dosis mortal. En "La huella del pulgar de San Pedro" la víctima es envenenada con atropina cuando en la casa se encuentra únicamente la cocinera y la víctima al morir sabiendo quien es el asesino y con que sustancia le ha envenenado pide el antídoto, la pilocarpina (pilocarpine en inglés), pero la cocinera ignorante entiende "pile of carps" montón de carpas (pescado de río muy consumido en Las Islas Británicas) y ese día se había comido pescado en la casa y la víctima muere sin recibir el antídoto. La Señorita Marple sagazmente aclara la situación y libra a su sobrina (esposa de la víctima de la acusación de asesinato) descubriendo al verdadero culpable.

Una novela muy interesante es "Por causas naturales" de Josephine Bell, Selecciones de Biblioteca Oro número 123. En esta novela la persona asesina introduce en una cápsula de antiácido un trozo de sodio metálico que al liberarse en el estómago, le perfora provocando una peritonitis.

2. UTILIZACION DE LOS VENENOS PARA PROVOCAR INTOXICACIONES CRONICAS

El asesino para enmascarar mejor su crimen y no despertar sospechas decide administrar una sustancia continuamente a dosis bajas. Muchas veces esta sustancia tiende a acumularse y cuando se alcanza una determinada concentración en el organismo se produce la muerte. Algunos venenos como los glucósidos cardíacos producen efectos tóxicos parecidos a los síntomas de las enfermedades en las que se emplean terapéuticamente. Otros tóxicos como los compuestos de arsénico o de talio a dosis

bajas administrados crónicamente producen cuadros difusos, profusos y confusos muy difíciles de diagnosticar y que desorientan incluso al médico mejor preparado, que en algunos casos puede llegar a pensar en una simulación por parte de la víctima.

Uno de los ejemplos más característicos de utilización de tóxicos en administración crónica en la literatura policíaca, es el empleo del benceno para producir una aplasia medular administrando una gota diaria a la víctima, así ocurre en "Un Sherlock Holmes con faldas" del norteamericano Stuart Palmer, sin embargo el asesino se impacienta y mata a su víctima utilizando un método más expeditivo; a pesar de encontrarse ya gravemente enferma. Todavía en la undécima edición del libro de Farmacología del Dr. Lorenzo-Velázquez (1970) se describe el empleo del benceno en el tratamiento de la leucemia. Los metales pesados como el arsénico y el talio se utilizan con gran frecuencia para provocar intoxicaciones crónicas, así ocurre en "El león de Nemea" de Agatha Christie en que se recurre al arsénico, aunque el envenenador alertado por Hércules Poirot no llega a consumar su delito y en "El misterio de Pale Horse" también de la misma autora en que se recurre a las sales de talio.

3. CAMBIOS EN LA VIA DE ADMINISTRACION DE LOS VENENOS

Habitualmente las sustancias tóxicas o xenobióticos se administran por vía oral y la absorción tiene lugar en el estómago y sobre todo en el intestino delgado, por vía porta llegan al hígado, donde pueden ser total o parcialmente inactivadas (fenómeno de primer paso hepático), y de allí pasan a la circulación general. Cuando se produce una intoxicación mortal y se realiza la autopsia, el primer lugar donde se busca el xenobiótico es en el tubo digestivo y en el hígado. Pero algunas sustancias como la insulina (polipéptido de 51 aminoácidos) no son activas por vía oral porque se degradan en el tubo digestivo y otras como los antibióticos aminoglicosídicos (estreptomina, neomicina, paromomicina, etc.) no se absorben porque están muy ionizadas. Algunos tóxicos como la atropina, la cocaína o la nicotina son muy liposolubles y se absorben por todas las vías, incluidas la piel y las mucosas (vaginal, rectal, conjuntival, nasal, sublingual, etc.). Con cierta frecuencia se han descrito, especialmente en niños, cuadros de intoxicación aguda por sulfato de atropina administrada por vía conjuntival para el diagnóstico del estrabismo. El escritor norteamericano S.S. van Dine en la novela "Asesinato en el casino" utiliza esta circunstancia. El asesino disuelve atropina en el colirio

que utilizaba su esposa que muere envenenada al lavarse los ojos. El médico forense (Dr. Doremus) no encuentra el tóxico en las vísceras del aparato digestivo, hasta que alertado por Philo Vance lo encuentra en la conjuntiva. Agatha Christie recurrió al cambio de vía de administración en dos novelas. En "El espejo se rajó de parte a parte", la persona asesina sustituye el vasoconstrictor nasal por una solución concentrada de ácido cianhídrico que al ser absorbido rápidamente a través de la mucosa nasal provoca la muerte de la víctima. En "El toro de Creta" el asesino pone sulfato de atropina en la crema de afeitar de la víctima, el alcaloide se absorbe a través de las heridas y escoriaciones que provoca el afeitado.

Una situación real parecida tuvo lugar cuando murió Marilyn Monroe en 1962, la versión oficial fue que la actriz murió por una intoxicación barbitúrica aguda (pentobarbital sódico) habiendo ingerido previamente etanol. Los barbitúricos y el etanol son dos fármacos depresores del Sistema Nervioso Central que se potencian cuando se administran conjuntamente; sin embargo en la autopsia no se encontró el barbitúrico ni en el estómago ni en el intestino delgado, sino en el intestino grueso, había sido administrado en forma de enema que es una vía muy poco habitual. Un nuevo giro del caso aparece en el libro "Double Cross" (Traición) publicado por el hermano del padrino mafioso Sam Giancana en 1992 según el cual Marilyn Monroe fue asesinada, porque era un peligro tanto para la Mafia como para la CIA, era amante de los hermanos Kennedy (Robert y John Fitzgerald) cuyas conexiones con la Mafia se han publicado recientemente, ambos fueron asesinados y estos asesinatos todavía no han sido aclarados.

4. USO DE VENENOS Y ANTIDOTOS

Esta paradójica situación se describe en la novela de Agatha Christie "Un triste ciprés". Tres mujeres se reúnen a tomar el te: la asesina, la víctima y la persona a la que la asesina quiere atribuir el envenenamiento. Prepara el te la asesina y le añade la suficiente cantidad de morfina para provocar la muerte de la víctima y toman te la asesina y la víctima, la tercera persona se niega a tomarlo alegando que no le sienta bien, pero prepara los emparedados que tampoco toma. La asesina a continuación con el pretexto de recoger y limpiar las tazas, se retira a la cocina y se pone una inyección subcutánea de clorhidrato de apomorfina (fármaco emético de acción central) que le provoca rápidamente el vómito impidiendo la absorción del tóxico, al cabo de un rato la víctima muere y la policía atribuye el envenenamiento a la persona que no

tomó el te, pero que había preparado los emparedados que también se había negado a tomar. La policía observa el pinchazo en el antebrazo de la asesina, pero ella alega que se ha pinchado con un rosal paseando antes por el jardín. Hércules Poirot en su investigación se da cuenta que los rosales de aquel jardín no tienen espinas y que la asesina le había mentado.

5. UTILIZACION DE LOS VENENOS PARA PROVOCAR FARMACODEPENDENCIA

La euforia es el pedestal de la toxicomanía, el efecto euforizante de algunas drogas es conocido desde la antigüedad más remota. En La Odisea (rapsodia IV) aparece descrito el efecto euforizante del opio. Agatha Christie en "El rebaño de Gerión" describe el efecto euforizante de un preparado de cannabis.

Son muchísimas las novelas policíacas en las cuales el criminal induce farmacodependencia en su víctima con la finalidad de dominarla y extorsionarla. Entre todas ellas merece la pena destacar "La maldición de los Dain" de Dashiell Hammett. En el capítulo XXI de esta novela se describe el proceso de desintoxicación de la protagonista adicta a la morfina.

Las principales novelas de Agatha Christie en las que el criminal produce drogodependencia en su víctima son: Los caballos de Diómedes (cocaína), La captura de Cerbero (cocaína), Muerte en las nubes (cocaína), Peligro inminente (cocaína), Telón (etanol, barbitúricos), El asesinato de Rogelio Ackroyd (heroína), La trayectoria del boomerang (heroína) y Maldad bajo el sol (heroína).

6. UTILIZACION DE VENENOS PARA DEJAR A LA VICTIMA INDEFENSA

Los fármacos hipnosedantes (barbitúricos, benzodiazepinas, hidrato de cloral, paraldehído, zopiclona, zolpidén, etc.) rara vez son utilizados en un envenenamiento criminal, porque actúan muy lentamente, la víctima puede ser socorrida y al asesino le interesa asegurarse. De todas maneras si se utilizan con esta finalidad es para agredir a la víctima dormida. Una novela reciente de Sidney Sheldon "Nada es eterno" describe esta posibilidad. El asesino maneja hidrato de cloral disuelto en etanol y cuando su víctima está dormida provoca un aborto realizado mal adrede para que su víctima se desangre y fallezca. Esta novela desde el punto de vista farmacológico es muy interesante, porque se describen las andanzas del asesino tratando de conseguir el tóxico un domingo por la mañana en una farmacia del extrarradio de San Francisco con una receta falsificada, ya que va a quedar archivada, se indica el proceso de bioactivación del hidrato de cloral a tricloroetanol

(su metabolito activo), se describe el efecto inductor enzimático del hidrato de cloral y su contraindicación en enfermos con crisis de porfiria aguda intermitente, analiza muy bien la potenciación del etanol con los fármacos hipnóticos y describe una eutanasia activa por sobredosis de insulina. Como puede apreciarse por el lector una amena y excelente lección de Farmacología y de Toxicología.

7. UTILIZACION DE LOS VENENOS PARA PROVOCAR CUADROS DE PSICOSIS TOXICA

Muchísimos fármacos son capaces de provocar cuadros de psicosis tóxicas y reacciones de despersonalización que pueden ser confundidos con diversas manifestaciones de la esquizofrenia o de cuadros demenciales. Los fármacos alucinógenos pueden producir reacciones psicóticas agudas (mal viaje) con reacciones de ansiedad y disforia más o menos intensas, que pueden desembocar en accesos de pánico. A veces se presentan como psicosis francas con alucinaciones verdaderas acompañadas de desorientación y confusión. Suelen remitir en 8-12 horas sin necesidad de tratamiento específico. Basta tranquilizar al sujeto en un ambiente familiar para facilitar el "regreso" y tal vez administrar diacepam.

Los fármacos anticolinérgicos a dosis altas producen efectos físicos y psíquicos muy desagradables (amnesia, delirio y alucinaciones a partir de 10 mg). Se pierde de forma completa y duradera el contacto con la realidad, lo que produce sensación de miedo y a veces comportamiento agresivo. Este efecto alucinógeno de los fármacos anticolinérgicos era conocido desde la antigüedad más remota y era utilizado por los brujos de ambos sexos para tratar de establecer contactos con el más allá. Cervantes en "El coloquio de los perros" describe a una bruja untada con pomada de belladona para tener alucinaciones.

La fenciclidina produce episodios confusionales, conductas violentas y autodestructivas (agitación psicomotora, beligerancia e impulsividad). El cannabis aumenta las percepciones sensoriales, puede haber sinestesias (cruce de la percepción de un sentido a otro, por ejemplo se "ve" la música) y pseudoalucinaciones, sin que el sujeto llegue a perder el control de sí mismo; pero también es posible que el estado de confusión y de desorientación desemboque en sentimientos de despersonalización y de distorsión de la imagen corporal, que, a su vez, son causa de inquietud, agitación, ideas paranoides y hasta reacciones de pánico.

Los autores de novelas policíacas tratan con gran frecuencia la aparición de cuadros psicóticos y reacciones vivenciales anormales provo-

cados por fármacos psicodislépticos. A este respecto es muy notable un relato corto de William Irish titulado "Marihuana" en el que se administra sin su conocimiento este psicodisléptico a un psicópata, le produce un cuadro agresivo y acaba sembrando el pánico en una gran ciudad, dejando tras de sí un reguero de víctimas.

Agatha Christie ha descrito con gran frecuencia y maestría la administración de fármacos anticolinérgicos para provocar cuadros psicóticos a la víctima, con objeto de hacerle dudar de su cordura e inducirle a suicidarse, o a ingresar en un hospital psiquiátrico o a matarle haciendo creer a otras personas que se ha suicidado. Las novelas de Agatha Christie en las que se describen cuadros similares son: "El toro de Creta" "Un crimen dormido", "El cinturón de Hipólita", "Los cuatro grandes", "Pasajero para Frankfurt", "Misterio en el Caribe" y "La tercera muchacha".

8. RESUMEN

El envenenamiento siempre es un asesinato porque la víctima no tiene ninguna posibilidad de defenderse. Todos los venenos incluso la insulina y el cloruro de potasio dejan huella y pueden ser descubiertos por los técnicos del

Instituto Nacional de Toxicología, que son tan implacables detectando xenobióticos como un inspector del Ministerio de Hacienda analizando la declaración de la renta de un trabajador por cuenta ajena.

Se analizan detenidamente los distintos procedimientos de administración de venenos descritos por los autores de novelas policíacas: intoxicación aguda, intoxicación crónica, cambios en la vía de administración del veneno, inducción de farmacodependencia o de psicosis tóxica.

Se analiza muy detenidamente el manejo del veneno por las tres grandes damas británicas de la novela criminal: Agatha Christie, Dorothy Sayers y Anne Hocking eligiendo abundantes ejemplos de las distintas posibilidades.

- Amorós, A.: Novela policíaca, en Introducción a la novela contemporánea, Cátedra, Madrid, 1976
- Amorós, A.: Subliteraturas, Ariel, Barcelona, 1974
- Boileau, P., Narcejac, Th.: La novela policial, Paidós, Buenos Aires, 1968
- Boileau, P., Narcejac, Th.: Le roman policier. Que sais-je?, París, 1975
- Bryce-Echenique, A.: Sherlock cumple cien años, Jano, 33: 794, 1987
- Del Monte, A.: Breve Historia de la novela policíaca, Taurus, Madrid, 1962
- Chandler, R.: The Simple art of Murder, W. W. Norton and Co. New York, 1968
- Chesterton, G.K.: A Defence of Detective Stories, en The Defendant, Dodd, Mead and Co. New York, 1904
- Christie, A.: An Autobiography: Agatha Christie, Ballantine Books New York, 1977 y su traducción al castellano: Autobiografía, Editorial Molino, Barcelona, 1978
- Colmeiro, J.F.: La novela policíaca española: Teoría e historia crítica, Anthropos Editorial del Hombre, Barcelona, 1994
- Coma, J.: Diccionario de la novela negra norteamericana, Anagrama, Barcelona, 1986
- Coma, J. et al.: Novela negra y marxismo, El Viejo Topo, 42: 48-51, 1980
- Cyriax, O.: Diccionario del Crimen, Anaya & Mario Muchnik, Madrid, 1996
- Davis, H.: Dame Agatha Christie, Pharmaceutical Journal, 24 January: 64-65, 1976
- Díaz, C.E.: La Novela policíaca, Acervo, Barcelona, 1973
- Enciclopedia de la Literatura Garzanti, Ediciones B S.A. Barcelona, 1991
- Gerald, M.C.: The Poisonous Pen of Agatha Christie, University of Texas Press, Austin, 1993
- Gill, G.: Agatha Christie: The woman and her Mysteries, Free Press, New York, 1990, traducción al castellano Biografías Espasa Calpe, S.A. Madrid, 1993
- Gwilt, P.R., Gwilt, J.R.: The Use of Poison in Detective Fiction, Clues, 1: 8-17, 1981
- Hoveida, F.: Historia de la Novela policíaca, El Libro de Bolsillo, Alianza Editorial, Madrid, 1967
- Lain-Entralgo, P.: Historia y Sociología de la Novela policíaca, El Español. 18 de Septiembre de 1943, 16 y ss
- Lain-Entralgo, P.: Ensayo sobre la Novela policíaca, Ensayos de crítica y amistad, Epesa, Madrid, 1948
- Laín-Entralgo, P.: La novela policíaca, Jano, 32: 1052, 1987
- Lain-Entralgo, P.: La novela policíaca y el mundo burgués, Jano, 32: 1192, 1987
- Laso de la Vega, J. (Editor): Antología de cuentos policiales, Labor, Barcelona, 1960
- Mira, J.J.: Biografía de la novela policíaca, AHR, Barcelona, 1956
- Morgan, J.: Agatha Christie: A Biography, Collins, London, 1984, traducción castellana, Ultramar Editores, Barcelona, 1986
- Narcejac, Th.: Une machine a lire. Le roman policier, Denoel/Gonthier, Prís, 1975
- Palmer, J.: Thrillers: La Novela de Misterio, Fondo de Cultura Económica, México D.F. 1983
- Panek, L.L.: An Introduction to the Detective Story, Bowling Green, Bowling Green State University Popular Press, 1987
- Porter, D.: The Pursuit of Crime. Art and ideology in Detective Fiction, Yale University Press, New Haven, 1974
- Spoto, D.: Marilyn Monroe: La Biografía, Círculo de Lectores, Barcelona 1994
- Symons, J.: Historia del Relato policial, Bruguera, Barcelona, 1982
- Van Dine, S.S.: Twenty Rules for Writing Detective Stories, en Haycraft, The Art ..., 189-193
- Vázquez de Parga, S.: Los mitos de la Novela Criminal, Editorial Planeta, Barcelona, 1981
- Vázquez de Parga, S.: La Novela policíaca en España, Ronsel Editorial, Barcelona, 1993
- Velasco, A.: Los venenos en la literatura policíaca, Secretariado de Publicaciones en Intercambio Científico, Valladolid, 1998
- Velasco, A.: Drogodependencias y Literatura, Secretariado de Publicaciones e Intercambio Editorial de la Universidad de Valladolid, Valladolid, 2000

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

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

DAPTOMICINA: UN NUEVO ANTIBIÓTICO PARA COMBATIR RESISTENCIAS BACTERIANAS

Los enterococos, a pesar de formar parte de la flora intestinal de los individuos sanos, son uno de los principales patógenos nosocomiales en claro ascenso durante las últimas décadas. Reconocidos hace ya más de un siglo como una causa importante de endocarditis, actualmente constituyen, en el ámbito hospitalario, la segunda causa de infección urinaria y de infección de herida, así como la tercera de bacteriemia. Los enterococos son resistentes a un gran número de antibióticos (β -lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos) y, además, presentan una gran capacidad para adquirir nuevas resistencias. Pero este género de bacterias no es el único que está generando problemas importantes en el control de las infecciones; una amplia diseminación de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y a la vancomicina se encuentran distribuidas a escala mundial.

En septiembre de 2003, un nuevo antibiótico, la daptomicina ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-positivas. Este antibiótico corresponde a una clase estructural nueva, un polipéptido cíclico que deriva de la fermentación de *Streptomyces roseosporus*. Su mecanismo de acción se basa en interferir en múltiples aspectos de la función de la membrana bacteriana.

Un reciente trabajo científico ha valorado la capacidad de la daptomicina contra 200 aislados de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y de enterococo resistente a vancomicina. Los resultados han mostrado que la cantidad mínima inhibitoria de la daptomicina es, en general, de dos a cuatro veces menor con respecto a los otros dos antibióticos. Pero si tomamos todos los trabajos preclínicos en conjunto, vemos que la daptomicina tiene una actividad bactericida superior contra un gran número de patógenos clínicos.

Actualmente, la empresa que la comercializa, Laboratorios Cubist, ha desarrollado

una formulación intravenosa de este producto para el tratamiento, fundamentalmente, de las infecciones en la corriente sanguínea y del tracto urinario en pacientes hospitalizados.

Gloria Arroyo González
ITH, UAM

EL Zn^{2+} PRODUCE UN EFECTO ANTIDEPRESIVO EN PRUEBAS CLÍNICAS

Estudios previos en modelos animales, ratones y ratas, tratados con zinc, para predecir la efectividad de fármacos antidepresivos en humanos ya mostraron resultados que generaban buenas expectativas, ya que el zinc, además de producir efecto por sí mismo, también potenciaba los efectos de los antidepresivos comunes (inhibidores de la recaptación de serotonina y tricíclicos). Investigadores polacos, en un estudio clínico preliminar, demuestran ahora que el zinc produce una potenciación de los efectos de fármacos antidepresivos (los mismos inhibidores de la recaptación de serotonina y tricíclicos) en humanos. Los valores alcanzados en dos escalas diagnósticas de depresión (HDRS - Hamilton Depression Rating Scale y BDI - Beck Depression Inventory) fueron más bajos en los enfermos tratados con antidepresivos más un suplemento de 25 mg de Zn^{2+} diarios, que en los tratados solamente con los antidepresivos después de 6 semanas. El resultado es muy relevante, ya que los antidepresivos suelen producir muchos efectos colaterales y tardan mucho en producir algún efecto. Un tratamiento conjunto con zinc podría representar una disminución más rápida de los síntomas o una disminución en la dosis del fármaco utilizado, y así, de sus efectos colaterales. Este estudio fue realizado en una muestra pequeña de enfermos, lo que hace necesario un estudio con una población más grande antes de llegar a conclusiones definitivas.

Angelo da Rosa
ITH, UAM

Correspondencia:

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



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

1. DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS:

ENTIDAD	OFICINA	D.C	NÚM. CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	D.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA:	
D.N.I.			

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA.

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

- Entregar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos socios Numerarios y/o de Honor.
- Ser aceptado provisionalmente por la Junta Directiva.
- Que su admisión sea ratificada por mayoría simple en la Asamblea Ordinaria.

Cuotas anuales:

Socio 30 Euros

Socio Joven (hasta 30 años).....15 Euros

Remitir a:

Sociedad Española de Farmacología. C. Aragón 312 4º 5ª. 08009 Barcelona (socesfar@socesfar.com)

Congresos

CONGRESOS

26-29 septiembre 2004

XXVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, SALAMANCA

<http://www.socesfar.com>

4-6 de Abril de 2004

European Opioid Conference Visegrad, Hungría.

<http://www.eocweb.com/>

17 de Abril de 2004

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

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

26-28 de Abril de 2004

VII congreso de la Sociedad Francesa de Farmacología. Strasbourg

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

6-9 de Junio de 2004

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

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

6-8 de Julio de 2004

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

8-11 de Julio de 2004

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

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

1-6 Agosto 2004

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

<http://www.cpt2004.com>

4-8 de Septiembre de 2004

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

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

2-3 de Abril de 2004

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

16 de Abril de 2004

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

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

17-21 de Abril de 2004

Experimental Biology 2004. Washington, DC

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

21-26 de Mayo de 2004

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

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

20-23 de Junio de 2004

13th World Congress for Bronchology. Barcelona.

www.wcb2004.com

14-17 de Julio de 2004

EPHAR 2004 European Federation of Pharmacological Societies
Porto, Portugal.

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

22-25 de Agosto de 2004

Congrès 2004 de la Société Internationale de Pharmacoépidémiologie: Bordeaux

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

9-10 de Septiembre de 2004

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

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

Becas y premios

BECAS Y PREMIOS

CONVOCATORIA DE BOLSAS DE VIAJE PARA LA ASISTENCIA AL CONGRESO DE LA SEF 2004

La Sociedad Española de Farmacología convoca un total de 20 becas, dotadas con 300 Euros cada una, para asistir al Congreso de la Sociedad Española de Farmacología a celebrar en Salamanca los días 26 a 29 de septiembre del 2004.

Las bases de esta convocatoria son las siguientes:

- 1º) Sólo podrán solicitar las becas los Socios Numerarios de la SEF.
- 2º) Cuando no exista vinculación laboral formal entre el solicitante y el Departamento que presente la comunicación, la solicitud irá acompañada de un informe del Director del Departamento o Centro, en el que se especifique el tipo de vinculación profesional existente.
- 3º) Será necesaria la asistencia física del solicitante a la Reunión.

- 4º) Será necesaria la aceptación de al menos una comunicación.
- 5º) En la solicitud se hará referencia a la situación laboral del solicitante y se presentará un breve *curriculum* con la relación de los tres trabajos científicos más significativos publicados en los últimos cinco años, si los hubiese.

Las solicitudes se enviarán por correo certificado a la Secretaria Técnica del XXVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Acción Médica, C/ Fernandez de la Hoz 61, Entreplanta, 28003 Madrid, Telf: 915360814. Fax 915360607, antes del 30 de Abril de 2004, indicando en el sobre "**Solicitud de beca asistencia XXVI Congreso SEF**". Los solicitantes deben inscribirse en el congreso y abonar la cuantía de la inscripción. En caso de adjudicársele alguna de las ayudas, su importe les será entregado mediante talón bancario durante la Asamblea de la SEF.

Socios Corporativos

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

CONVOCATORIA DE BOLSAS DE VIAJE PARA LA ASISTENCIA AL CONGRESO DE LA EPHAR 2004

La *Sociedad Española de Farmacología* convoca un total de 10 bolsas de viaje, dotadas con 600 € cada una, para asistir al Congreso de la EPHAR a celebrar en Oporto los días 14 a 17 de Julio del 2004.

Las bases de esta convocatoria son las siguientes:

- 1º) Sólo podrán solicitar las becas los Socios Numerarios de la SEF.
- 2º) Cuando no exista vinculación laboral formal entre el solicitante y el Departamento que presente la comunicación, la solicitud irá acompañada de un informe del Director del Departamento o Centro, en el que se especifique el tipo de vinculación profesional existente.
- 3º) Será necesaria la asistencia física del solicitante a la Reunión.
- 4º) Será necesaria la aceptación de una comunicación.
- 5º) En la solicitud se hará referencia a la situación laboral del solicitante y se presentará un breve *curriculum* con la relación de los tres trabajos científicos más significativos publicados en los últimos cinco años.

Las solicitudes se enviarán por correo certificado a la Sociedad Española de Farmacología, C/ Aragón 312, 4º 5ª - 08009 - Barcelona, antes del 15 de Junio de 2004.

CONVOCATORIA DEL PREMIO FARMACOLOGÍA 2004

La Sociedad Española de Farmacología conjuntamente con Almirall convocan el Premio en Farmacología 2004. Al mejor proyecto en el área de farmacología a realizar principalmente en España con el fin de promover la investigación.

Bases:

1. Podrán participar en el concurso todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacología.
2. Se otorgará el premio al mejor proyecto de investigación en Farmacología a realizar principalmente en España durante el período 2004-2005.
3. La dotación del premio será de 9.000 Euros.
4. Los participantes enviarán el proyecto original y tres copias al Centro de Investigación de Almirall indicando en el sobre "Para el premio en Farmacología 2004" (C/ Cardener, 68-74, 08024 Barcelona). La fecha límite de recepción de los proyectos será el **1 de junio de 2004**.
5. La extensión del proyecto, que constará de objetivos y metodología, así como de las publicaciones más recientes del grupo candidato, no deberá de exceder de 15 páginas DIN A4.
6. El jurado calificador estará constituido por tres científicos designados por Almirall Prodesfarma.
7. El fallo del jurado se considerará inapelable y será hecho público durante el año 2004. El premio será entregado durante el congreso Anual de la Sociedad Española de Farmacología 2004.
8. El premio podrá declararse desierto sí, a juicio del jurado, los proyectos presentados no alcanzan el mínimo necesario, quedando acumulado para el año siguiente.
9. Cualquier publicación que se origine como resultado del premio deberá mencionarlo explícitamente en el apartado correspondiente.
10. Los resultados del proyecto premiado serán presentados públicamente durante el congreso de la Sociedad Española de Farmacología del año siguiente.

CONVOCATORIA DEL XVIII PREMIO JOVEN INVESTIGADOR DE LA SEF

Se anuncia la convocatoria del XX Premio Joven Investigador de la Sociedad Española de Farmacología, que como cada año, nuestra Sociedad concede a aquellos miembros menores de 35 años con mejor trayectoria científica. Este premio tiene una dotación de 1210 EUR, más el importe de una Bolsa de Viaje. Las bases de participación para optar a este premio son las siguientes:

1. Los solicitantes deberán ser miembros de la Sociedad Española de Farmacología, con una

antigüedad no inferior a un año, y estar al corriente de pago de las cuotas correspondientes.

2. Edad límite: 35 años cumplidos en el año 2003 que deberá acreditar mediante una fotocopia del D.N.I., en la que aparezca de forma clara la fecha de nacimiento.
3. Deberán ser nominados para el premio por un socio, quién enviará una breve descripción de los méritos del candidato, destacando su trayectoria y realizaciones científicas. Asimismo adjuntará una copia de Curriculum vitae del mismo, así como ejemplares de sus trabajos más representativos.
4. Las solicitudes deberán enviarse a la Secretaría de la SEF antes del 31 de MARZO de 2004.
5. El premio será otorgado por la Junta Directiva y entregado en el transcurso de la Asamblea Ordinaria que tendrá lugar durante el congreso de la SEF a celebrar en Salamanca en septiembre del 2004.
6. El premio podrá ser declarado desierto.

PREMIO A LAS MEJORES COMUNICACIONES LIBRES (ORAL) DEL XXVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

La *Sociedad Española de Farmacología* concederá 2 premios de 600 euros cada uno a las mejores comunicaciones orales presentadas durante el XXVI Congreso de la SEF. Estos premios serán otorgados por el comité científico y corresponderán a la mejor comunicación oral presentada en cada una de las dos sesiones de comunicaciones libres. El fallo del comité científico será inapelable.

PREMIO A LAS MEJORES COMUNICACIONES LIBRES (POSTER) DEL XXVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

La *Sociedad Española de Farmacología* concederá 2 premios de 300 euros cada uno a los mejores posters presentados durante el XXV Congreso de la SEF. El comité científico escogerá entre todos los posters presentados un máximo de 12, para una breve defensa oral, a partir de la cual concederá los correspondientes premios. El fallo del comité científico será inapelable.

Otras convocatorias

XIV CURSO AVANZADO SOBRE RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES: FOCUS RECEPTORES NORADRENÉRGICOS

La Sociedad Española de Farmacología convoca entre sus socios 2 becas para la asistencia al XIV curso avanzado sobre receptores de neurotransmisores que se celebrará en Alicante durante los días del 3 al 7 de mayo del 2004. La dotación será de 300 euros. Información del curso disponible en www.socesfar.com

Para solicitar una beca se debe enviar junto a la fotocopia de la hoja de inscripción (donde conste el pago de la matrícula), un breve curriculum vitae y/o expediente académico, incluyendo título y director de Tesis, al Dr. Ángel Pazos, a Universidad de Cantabria, Avda. Herrera Oria, s/n 39011 Santander. Teléfono: 942 201985. La fecha tope para el envío de solicitudes de beca es el 16 de abril de 2004.

II CURSO DE FARMACOCINETICA POBLACIONAL. Conceptos teóricos básicos e iniciación práctica al uso del programa NONMEM

La Sociedad Española de Farmacología convoca entre sus socios 2 becas para la asistencia al II curso DE FARMACOCINETICA POBLACIONAL que se celebrará en Barcelona durante los días del 14 a 16 Junio 2004. La dotación será de 300 euros. Información del curso disponible en www.socesfar.com

Para solicitar una beca se debe enviar junto a la fotocopia de la hoja de inscripción (donde conste el pago de la matrícula), un breve curriculum vitae y/o expediente académico, a la Dra. Concepció Peraire, a con Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Avda. Joan XXIII s/n. 08028 Barcelona. Teléfono: 93.402.45.78. La fecha tope para el envío de solicitudes de beca es el 28 de mayo de 2004.

XXVI Congreso de la SEF

PROGRAMA PRELIMINAR

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Luis San Román del Barrio
Vicepresidente: Ricardo Tostado Menéndez
Secretaria: M^a Luisa Martín Calvo
Vocales: Rosalía Carrón de la Calle, Alejandro Esteller Pérez, Amadeu Gavaldá Monedero, Asunción Morán Benito, Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, M^a Consuelo Sancho Sánchez, M^a Angeles Sevilla Toral.

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Luis San Román del Barrio
Vicepresidente: Enrique Esquerro Gómez
Secretaria: M^a José Montero Gómez
Vocales: M^a Isabel Cadavid Torres, José Pedro de la Cruz Cortés, Antonio García García, Jesús A. García Sevilla, Alfonso Velasco Martín, Matilde Sierra Vega, Francisco Zaragoza García, Antonio Zarzuelo Zurita.

SECRETARÍA CIENTÍFICA

Departamento de Farmacología
 Facultad de Farmacia
 Campus Miguel de Unamuno
 37007 Salamanca

SECRETARÍA TÉCNICA Y AGENCIA DE VIAJES

Acción Médica
 Fernandez de la Hoz 61, Entreplanta,
 28003 Madrid
 Tef: 915360814. Fax 915360607
 Email: congresosmadrid@accionmedica.es

PROGRAMA CIENTÍFICO

DOMINGO, 26 de SEPTIEMBRE

17:00-18:00 h. Recogida de Documentación
18:00-20:00 h. Visita Turística a la Ciudad
20:00 h. Recepción en el Ayuntamiento

LUNES, 27 de SEPTIEMBRE

09.00-10.30 h. MESA REDONDA
 OXIDO NÍTRICO ALGO MÁS QUE UN VASODILATADOR
Moderador: Dr. D. Juan Espulgues

10.30-11.00 h. CAFÉ

11.00-12.00 h. CONFERENCIA*Dr. D. Salvador Moncada***12.00-12.30 h. INAUGURACIÓN****12.30-14.00 h. COMUNICACIONES ORALES
(Sesiones I y II)****14.00-16.00 h. Almuerzo de Trabajo****16.00-17.30 h. MESA REDONDA**

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA I

*Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar***17.30-17.45 h. CAFÉ****17.45-19.30 h. MESA REDONDA**

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA II

*Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar***MARTES, 28 de SEPTIEMBRE****09.00-10.30 h. MESA REDONDA**

PLANTEAMIENTOS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

*Moderador: Dr. D. Clemente Muriel***10.30-11.00 h. CAFÉ****11.00-12.00 h. CONFERENCIA***Dr. D. Julio Cortijo***12.00-13.30 h. COMUNICACIONES ORALES
(Sesiones III y VI)****13.30-15.30 h. Almuerzo de Trabajo****15.30-16.30 h. SESIÓN DE POSTERS****17.00-19.00 h. Salida de Autobuses para Fiesta
Campera****MIÉRCOLES, 29 de SEPTIEMBRE****09.00-10.30 h. MESA REDONDA**

LA NATURALEZA: UNA FUENTE INAGOTABLE DE MEDICAMENTOS

*Moderador: Dr. D. Francisco Zaragoza***10.30-10.45 h. CAFÉ****10.45-11.30 h. SESIÓN DE POSTERS****11.30-12.30 h. CONFERENCIA***Dr. D. Antonio García***12.30-14.00 h. MESA REDONDA**

UNIVERSIDAD Y EMPRESA: TESIS, ANTÍTESIS, SÍNTESIS

*Moderador: Dr. D. Arturo Pérez***14.00-16.00 h. Almuerzo de Trabajo****16.00-17.00 h. SESIÓN DE DISCUSIÓN DE
POSTERS (I y II)****17.00-19.00 h. MESA REDONDA**

LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA EN FARMACOLOGÍA

*Moderador: Dr. D. Josep Eladi***19.00-21.00 h. ASAMBLEA DE LA SOCIEDAD.
ENTREGA DE PREMIOS****13.15-13.45 h. CENA DE CLAUSURA
(Palacio Figueroa)****INFORMACIÓN SOBRE BECAS/BOLSA DE VIAJES**

La Sociedad Española de Farmacología (SEF) adjudicará entre sus miembros 20 bolsas de viaje a **investigadores jóvenes** para facilitar la asistencia al Congreso (ver página web de la Sociedad: www.socesfar.com). Por otra parte, el Comité Organizador adjudicará otras 20 becas de asistencia también a participantes **jóvenes miembros** de la Sociedad.

Para la solicitud de alguna de estas ayudas se deberá rellenar el impreso adjunto y enviarlo, junto con el C.V., el boletín de inscripción y el justificante de transferencia bancaria, a la **Secretaría Técnica del congreso**, indicando en el sobre: "Solicitud de beca asistencia XXVI Congreso SEF". Los solicitantes deben inscribirse en el congreso y abonar la cuantía de la inscripción. En caso de adjudicarse alguna de las ayudas, su importe les será entregado mediante talón bancario durante la Asamblea de la SEF.

INFORMACIÓN SOBRE COMUNICACIONES LIBRES

Cada inscripción dará derecho a presentar una única comunicación.

Los resúmenes serán enviados en los modelos oficiales, siendo imprescindible que estén escritos en inglés para su publicación en un suplemento de la revista "Methods and Findings".

El comité científico decidirá, teniendo en cuenta las preferencias de los remitentes, si la comunicación enviada aparece como oral, poster ó es rechazada.

NOTA: para que un abstract sea aceptado es requisito imprescindible adjuntar la hoja de inscripción de al menos uno de los autores.

Fecha límite de envío de comunicaciones: 30 de Abril de 2004.

PREMIO A LAS MEJORES COMUNICACIONES LIBRES (oral)

La Sociedad Española de Farmacología concederá 2 premios de 600 euros cada uno a las mejores comunicaciones orales presentadas durante el XXVI Congreso de la SEF. Estos premios serán otorgados por el comité científico y corresponderán a la mejor comunicación oral presentada en cada una de las dos sesiones de comunicaciones libres. El fallo del

comité científico será inapelable.

PREMIO A LAS MEJORES COMUNICACIONES LIBRES (poster)

La Sociedad Española de Farmacología concederá 2 premios de 300 euros cada uno a los mejores posters presentados durante el XXVI Congreso de la SEF. El comité científico escogerá entre todos los posters presentados un máximo de 12, para una breve defensa oral, a partir de la cual concederá los correspondientes premios. El fallo del comité científico será inapelable

Más información en la página web de la SEF. <http://www.socesfar.com>

BOLETÍN DE SOLICITUD DE BECA/BOLSA DE VIAJE			
Apellidos		Nombre	
Departamento			
Universidad/Centro de trabajo			
Puesto de trabajo que ocupa			
Dirección postal		Localidad	
Código Postal		Ciudad	
Teléfono/Fax		E-mail	
¿Es miembro de la SEF?	Si / No	¿Presenta comunicación?	Si / No
Enviar esta solicitud junto a currículum vitae a la Secretaría Técnica del Congreso ANTES DEL 30 DE ABRIL DE 2004.			

BOLETIN DE ALOJAMIENTO
Acción Médica Fernandez de la Hoz 61, Entreplanta, 28003 Madrid Tef: 915360814. Fax 915360607 Email: congresosmadrid@accionmedica.es
FORMA DE PAGO Talón Bancario Transferencia bancaria a : Acción Médica
Es imprescindible para formalizar su inscripción que nos remita por correo adjunto a este boletín el talón bancario, o si lo realiza mediante transferencia bancaria, copia de la misma a Secretaría Técnica (Acción Médica).

Premios de la FAD 2003

El pasado 8 de enero tuvo lugar en el Palau de la Música Catalana en Barcelona, la entrega de los Premios de la FAD 2003. La Fundación Avedis Donabedian (FAD) entrega estos premios desde 1990 para **destacar a aquellas personas o instituciones que han contribuido a la mejora de la calidad asistencial en el ámbito nacional e internacional**. Entre estos premios destaca el **Premio Homenot Nacional**, que en su edición 2003 ha sido otorgado al Excmo. Sr. Felipe Sánchez de la Cuesta y Alarcón en reconocimiento de la labor que ha desempeñado como decano de la Facultad de Medicina de Málaga y su trayectoria y dedicación en el ámbito de la farmacología clínica y la investigación, liderando las sociedades de más prestigio en este ámbito en España.

Los **PREMIOS HOMENOT DE LA SANITAT** están constituidos para galardonar a todas aquellas personas que contribuyen a la mejora de la calidad asistencial con su aportación tanto del punto de vista de la política sanitaria como en la gestión de centros y servicios. El ámbito de este Premio es Internacional.

El calificativo de HOMENOT lo utiliza el insigne escritor Josep Pla para significar a una **persona de carácter especial y de marcado carisma**.

Entre los premiados en anteriores ediciones destacan: **Xavier Trias (1996), Ignasi Aragó (1996), José Barea (1997), Josep Laporte (1997), Fernando Abril Martorell (in memoriam) (1998) Josep Espriu (1999), Federico Mayor Zaragoza (2000), Valentín Fuster (2001) y Miquel Vilardell (2002)**.

Otros premios destacados de esta edición han correspondido a:

PREMIO FAD-TODO HOSPITAL A LA MEJOR MEMORIA DE UNA INSTITUCIÓN SANITARIA HOSPITAL DE L' ESPERIT SANT. Santa Coloma de Gramenet (Barcelona).

PREMIO A LA INNOVACIÓN Y A LA MEJORA DE LA CALIDAD DE UN PRODUCTO O SERVICIO APLICADO AL HOSPITAL: Empresa BECTON DICKINSON.

PREMIO AVEDIS DONABEDIAN A LA EXCELENCIA EN CALIDAD: HOSPITALES HOSPITAL COSTA DEL SOL. Marbella (Málaga) HOSPITAL MARINA BAIXA. Alicante

PREMIO AVEDIS DONABEDIAN A LA EXCELENCIA EN CALIDAD: ATENCIÓN PRIMARIA ÁREA 11 DE ATENCIÓN PRIMARIA. Comunidad de Madrid.

PREMIO AVEDIS DONABEDIAN A LA EXCELENCIA EN CALIDAD: ATENCIÓN SOCIOSANITARIA. FUNDACIÓ HOSPITAL COMARCAL SANT ANTONI ABAT. Vilanova i la Geltrú (Barcelona).

PREMIO FUNDACIÓN SALUD, INNOVACIÓN Y SOCIEDAD A LA RESPONSABILIDAD SOCIAL DE LAS EMPRESAS SANITARIAS.

Sr. ALBERTO URTIAGA DE VIVAR

PREMIO HOMENOT DE LA SANITAT: HOMENOT INTERNACIONAL.

COLABORACIÓN COCHRANE

La **Fundación Avedis Donabedian (FAD)** es una institución sin ánimo de lucro constituida en 1989. Su **misión** es la de **colaborar con los profesionales y centros, administraciones públicas, colegios profesionales y otras instituciones públicas y privadas con el objetivo de mejorar la calidad de los servicios sanitarios y sociales que reciben los ciudadanos**.

El órgano máximo de responsabilidad de la FAD es su **Patronato**. Cuenta también con un Comité Asesor Internacional y tiene firmados convenios de colaboración con distintas organizaciones de ámbito nacional e internacional.

Dentro de su finalidad fundacional, la FAD otorga anualmente becas de formación y de investigación y patrocina el Premio Jaume Suñol Blanchart a la mejora de la información a los pacientes, otorgado por la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

La FAD tiene actualmente sedes en Barcelona y Madrid. Además, colabora con otras **instituciones en el mundo** con el objetivo de dar a conocer y continuar la labor del Profesor Donabedian: la Fundación Avedis Donabedian en Argentina y las bibliotecas Donabedian en Arcona (Italia) y Jerusalen (Israel). Recientemente se ha creado además la Cátedra de Investigación Avedis Donabedian en la Universidad Autónoma de Barcelona y en la Escuela de Salud Pública de Michigan (EE.UU.).



| Don Felipe Sánchez de la Cuesta dirigiéndose al público tras recibir el premio "Homenot" nacional, en presencia de la Ministra Ana Pastor y de la Consejera de Sanidad Marina Geli.

PREMIO AL JOVEN INVESTIGADOR POR LA BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY *GlaxoSmithKline young investigator's award*

Papel de los canales de K^+ voltaje-dependientes y de la $PKC\beta\zeta$ en la vasoconstricción pulmo- nar inducida por el tromboxano A_2

**Angel Cogolludo, Laura Moreno, Lisardo Bosca*, Juan Tamargo,
Francisco Perez-Vizcaino**

El tromboxano A_2 (TXA_2) es un prostanoides sintetizado por la ciclooxygenasa que presenta potentes acciones vasoconstrictoras, mitogénicas y proagregantes (1). Sus acciones vasoconstrictoras son especialmente pronunciadas en el territorio pulmonar, donde participa en el control del tono vascular en situaciones fisiológicas y, especialmente, patológicas.

De hecho, el TXA_2 está implicado en diversas formas de hipertensión pulmonar primaria y secundaria (2,3).

Para llevar a cabo sus efectos, el TXA_2 se une a sus receptores específicos (TP) acoplados a la proteína $G_{q/11}$ y localizados en la membrana de la célula muscular lisa vascular, lo que conduce a un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) y sensibilización de proteínas contráctiles al Ca^{2+} (4,5). Dichos receptores son a su vez activados por diversos isoprostanos, que se generan a partir del ácido araquidónico como consecuencia de la peroxidación de fosfolípidos de la membrana celular mediada a través de radicales libres de oxígeno, y por lo tanto, marcadores de diversos estados patológicos, incluyendo la hipertensión pulmonar (6). Existe una cierta discrepancia acerca de la/s vías de señalización que sigue a la activación de los receptores TP, puesto que diversas proteínas cinasas tales como proteína cinasa C (PKC), tirosina cinasa o Rho cinasas han sido implicadas (4, 5).

Los canales de K^+ desempeñan un importante papel en el control del potencial de membrana, de la $[Ca^{2+}]_i$ y de la contracción del músculo liso vascular (7-8). Así, la activación de los

canales de K^+ produce hiperpolarización de la membrana, mientras que su inhibición la despolariza, produciendo la activación de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L, aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y vasoconstricción arteriovenosa. De los distintos tipos de canales de K^+ identificados en células musculares lisas de arteria pulmonar (CMLAP), voltaje-dependientes (K_v), activados por Ca^{2+} de gran conductancia (BK_{Ca}) y ATP-dependientes (K_{ATP}) (7), los primeros han suscitado un creciente interés en la circulación pulmonar en los últimos años debido a diversas razones. En primer lugar, estos canales determinan el potencial de membrana en las CMLAP (7-8). Asimismo, son modulados por la hipoxia, y por mediadores vasoactivos, tales como el óxido nítrico, la endotelina-1 y la angiotensina II (9-11). Por último, la reducción tanto de la expresión como de la función de estos canales se ha implicado en la fisiopatología de la hipertensión pulmonar primaria y de la inducida por fármacos anorexígenos (12-13).

Sorprendentemente, apenas sí existe información sobre los efectos del TXA_2 sobre canales de K^+ vasculares. Se ha descrito que el TXA_2 inhibe la actividad de los canales BK_{Ca} en arterias coronarias (14), mientras que sus efectos

Publicado en
Circulation Research
2003; 93: 656-63.

Angel Cogolludo, Laura
Moreno, Lisardo Bosca*,
Juan Tamargo, Francisco
Perez-Vizcaino

Departamento de
Farmacología, Facultad de
Medicina, Universidad
Complutense.

*Instituto de Bioquímica
(CSIC). 28040 Madrid.

Correspondencia:
Dr. Angel Cogolludo
Departamento de
Farmacología, Facultad de
Medicina, Universidad
Complutense de Madrid.
28040, Madrid.
correo-e:
acogolludo@ift.csic.es

**La SEF
felicit a los
autores de
este trabajo
que ha
merecido el
reconocimien-
to de la
British
Pharmacolo-
gical Society**

sobre los canales K_v son hasta la fecha desconocidos. En base a esta información, nuestra hipótesis de trabajo era que el TXA_2 pudiera inhibir los canales K_v , estableciendo una interacción entre ambas vías de señalización en la patogénesis de la hipertensión pulmonar.

En 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 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 celular 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 calfofistina C. Debido a que la PKC engloba una familia de al menos doce isoformas, realizamos experimentos en presencia de inhibidores más selectivos por las distintas isoformas (bisindolylmaleimide I, Gö-6976 y Gö-6983) (16). 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 isoforma atípicas de la PKC (ζ ó λ/ι). Mediante Western Blot identificamos la presencia de la PKC ζ pero no la de la PKC λ/ι 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. Asimismo, un pseudosubstrato inhibidor de la PKC ζ 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 vasoconstrictores del TXA_2 .

En resumen, nuestros resultados, que se muestran gráficamente en la figura, demuestran por primera vez que la activación de receptores de TXA_2 (TP) inhibe los canales K_v . La PKC ζ desempeña un papel fundamental en esta vía de señalización. La inhibición de estos canales conduce a la despolarización de la membrana, activación de los canales de Ca^{2+} tipo L, aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y vasoconstricción pulmonar. Nuestros hallazgos sugieren que los canales K_v y la PKC ζ participan en la hipertensión pulmonar asociada a aumentos de vasoconstrictores tales como el TXA_2 y los isoprostanos.

Agradecimientos:

El Dr. A. Cogolludo disfruta de un contrato de la Red Temática de Investigación Cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Halushka PV, Mais DE, Mayeux PR, Morinelli TA. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1989;29:213-239.
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. *N Engl J Med.* 1992;327:70-75.
- Montalescot G, Lowenstein E, Ogletree ML, Greene EM, Robinson DR, Hartl K, Zapol WM. *Circulation.* 1990;82:1765-1777.
- Perez-Vizcaino F, Cogolludo AL, Ibarra M, Fajardo S, Tamargo J. *Pediatr Res.* 2001;50:508-514.
- Somlyo AP, Somlyo AV. *J Physiol.* 2000;522:177-185.
- Janssen LJ. *Am J Physiol.* 2001;280:L1067-L1082.
- Nelson MT, Quayle JM. *Am J Physiol.* 1995;268:C799-C822.
- Yuan X-J, Wang J, Juhaszova M, Golovina VA, Rubin LJ. *Am J Physiol.* 1998;274:L621-L635.
- Zhao Y, Wang J, Rubin L, Yuan X-J. *Am J Physiol.* 1997;272:H904-H912.
- Hayabuchi Y, Standen NB, Davies NW. *Am J Physiol.* 2001;281:H2480-H2489.
- Shimoda LA, Sylvester JT, Sham JS. *Am J Physiol.* 1998;274:L842-L853.
- Yuan X-J, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin L. *Lancet.* 1998;351:726-727.
- Archer S, Rich S. *Circulation.* 2000;102:2781-2791.
- Scornik FS, Toro L. *Am J Physiol.* 1992;262:C708-C713.
- Cogolludo AL, Perez-Vizcaino F, Lopez-Lopez G, Ibarra M, Zaragoza-Arnaez F, Tamargo J. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299:801-810.
- Way KJ, Chou E, King GL. *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21:181-187.

La docencia práctica de farmacología en la formación de pre-grado. Recomendaciones del Grupo de Docencia y Formación de la Sociedad Española de Farmacología

Josep-E. Baños, Inmaculada Bellido, M. Victoria Clos, Dolores Ivorra, J. Javier Meana y Sílvia Sánchez

La formación de los profesionales sanitarios no está completa sin una formación específica en determinadas habilidades prácticas que permitan a los estudiantes alcanzar la plenitud de los conocimientos en la materia de que se trate. Sin embargo, existe una notable variedad en las actividades que los distintos departamentos imparten en esta área docente.

Tal diversidad es consecuencia de diversas razones entre las que se encuentran la concepción distinta de los objetivos que deben alcanzarse, las diferencias en la formación de los profesores y los recursos disponibles para la preparación de las prácticas. Por todo ello, es difícil ofrecer un programa uniforme que pueda seguirse de forma aceptable en todas las facultades. Ello no debe ser óbice, sin embargo, para que puedan establecerse unas directrices generales que permitan evaluar la oportunidad de las actividades prácticas que se llevan actualmente a cabo o de las que puedan plantearse para el futuro.

El presente documento es un borrador que se somete a consideración de los miembros de la SEF para recoger aquellas sugerencias que permitan mejorarlo y que optimicen su contenido. Todas ellas serán revisadas por los miembros del Grupo de Docencia y Formación y se incluirán eventualmente una vez valoradas. El objetivo final es permitir que, una vez aceptado por la Junta Directiva de la SEF, se convierta en una guía útil para la elaboración de programas prácticos en las diferentes licenciaturas y diplomaturas en que se imparte nuestra disciplina.

Sobre los objetivos de las prácticas

1. La preparación de cualquier actividad práctica debe ir precedida por la declaración explícita de los objetivos que deben alcan-

zarse, tanto los de conocimiento como los metodológicos y de actitud.

2. La formación práctica no debe utilizarse como una ampliación del programa teórico de la asignatura y debería proporcionar al estudiante las habilidades necesarias para su futuro ejercicio profesional.
3. Debido a que las competencias profesionales de los estudios de ciencias de la salud son muy variables, el programa de prácticas debe incluir obligatoriamente sólo aquellas que permitan alcanzar las competencias generales de cada una de las licenciaturas o diplomaturas.
4. La formación práctica debe proporcionar conocimientos de las técnicas de estudio de los fármacos, del análisis e interpretación de los resultados obtenidos y de su aplicación a situaciones relevantes para su actividad profesional futura.
5. Las actividades prácticas deben utilizarse para fomentar el trabajo en equipo, la reflexión frente a los fenómenos biológicos y el autoaprendizaje. Además, es un excelente momento docente para adquirir actitudes deseables en el ejercicio profesional. Por ello, las actividades deben ser planificadas teniendo en cuenta estas posibilidades.

Sobre el uso de animales

6. El uso de animales en las prácticas de farmacología debe ser realizado de acuerdo

**Josep-E. Baños,
Inmaculada Bellido, M.
Victoria Clos, Dolores
Ivorra, J. Javier Meana y
Sílvia Sánchez**

Facultat de Ciències de la
Salut i de la Vida,
Universitat Pompeu Fabra,
Doctor Aiguader 80
08003 Barcelona

Correspondencia:

Josep-E. Baños
Facultat de Ciències de la
Salut i de la Vida,
Universitat Pompeu Fabra,
Doctor Aiguader 80
08003 Barcelona

con los principios éticos de investigación en animales y autorizados por los comités éticos de experimentación animal de cada centro, si los hubiere.

7. Antes de iniciar las prácticas con animales, los estudiantes deberían ser instruidos en los principios básicos de su manejo y sería recomendable una sesión práctica específica con este objetivo. Los principios de refinamiento, reducción y sustitución, así como el uso de los métodos anestésicos y de manipulación adecuados deben incluirse en esta primera práctica.
8. La utilización de animales debe estar plenamente justificada por la ausencia de métodos alternativos, así como por la necesidad de que los alumnos los utilicen para alcanzar los objetivos deseados. Tales razones han de ser explicitadas a los alumnos previamente a la realización de la práctica para facilitar la comprensión del procedimiento.
9. No deberían utilizarse animales en las prácticas cuando existen métodos alternativos que permiten alcanzar los mismos objetivos educativos. A este fin, la Sociedad Española de Farmacología velará por la obtención de material pedagógico adecuado que pueda ser empleado por sus miembros en las tareas docentes.
10. Los profesores deberían respetar la negativa de los estudiantes a realizar las prácticas por principios de conciencia a la experimentación animal. En estas situaciones, el trabajo práctico será compensado con actividades alternativas que no impliquen el uso de animales.

Sobre la participación de estudiantes como sujetos de investigación

11. La participación de los estudiantes como sujetos de investigación en las prácticas debe ser considerada como una contribución importante a su formación posterior como profesionales con actividades investigadoras.
12. Las prácticas que impliquen la participación de estudiantes deberán seguir los principios éticos básicos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia.
13. Los procedimientos de prácticas deberán ser aprobados por la comisión de ética de investigación del centro, si lo hubiere, y por los órganos correspondientes del Departamento.
14. Los estudiantes deberán ser informados de las implicaciones de la práctica tanto en los beneficios que se pretenden alcanzar, como de los riesgos que se siguen con la participación. Su aceptación será reflejada en la firma de su consentimiento a participar.
15. La participación será siempre voluntaria y el rechazo a aceptarlo por cualquier razón deberá seguirse del ofrecimiento de una actividad alternativa que no implique su participación como participante activo.
16. Los profesores deben aprovechar la participación de

los estudiantes como sujetos experimentales para explicar los principios bioéticos de la investigación humana.

Sobre el uso de programas informáticos

17. Los programas informáticos son un importante elemento para complementar otros tipos de actividades que se realicen para alcanzar los objetivos previstos en la formación práctica.
18. Los programas informáticos pueden contribuir a la sustitución de las demostraciones con animales, tanto *in vivo* como *in vitro*, y permiten que los estudiantes puedan aprender las estrategias experimentales que se utilizan en tales estudios.
19. Los programas informáticos han de adaptarse de forma adecuada al conocimiento de los estudiantes y es deseable el empleo de programas informáticos en español para facilitar la comprensión.
20. Al igual que el resto de actividades prácticas, tanto los profesores como los estudiantes han de conocer los objetivos que desean alcanzarse con su realización.
21. Las actividades prácticas con programas informáticos deben disponer también de una guía que permita al estudiante seguir el camino deseado a través de todas las opciones disponibles.

Sobre el uso de información procedente de las bases de datos y de internet

22. Aunque no constituye un objetivo exclusivo de la docencia de la farmacología, se considera relevante que las clases prácticas tengan en cuenta la formación en la búsqueda de la información en las bases de datos científicas pertinentes a la farmacología, así como las direcciones de internet más importantes en el ámbito de los medicamentos para los futuros profesionales.
23. La búsqueda de la información quedaría incompleta si los profesores no realizaran un esfuerzo en ayudar a los estudiantes a discriminar y contrastar la información científica proveniente de internet, así como a seleccionarla, analizarla y sintetizarla de forma adecuada.

Sobre la evaluación

24. Por sus características intrínsecas, la evaluación de las actividades prácticas debería realizarse de forma separada a la correspondiente a la docencia teórica.
25. La contribución de la calificación de prácticas a la nota global del alumno debería tener en cuenta la relación créditos teóricos / prácticos de la asignatura.
26. La evaluación de la docencia práctica debe realizarse en función de los objetivos establecidos y, por tanto, debería primar especialmente la adquisición de habilidades y de actitudes.

Índices Volumen 1.

Revista AFT

ÍNDICE CRONOLÓGICO

VOLUMEN 1 - Nº 1

PÁGINA

5	EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF
5	La revista AFT.
7	EDITORIAL DEL DIRECTOR
7	Nace una nueva revista.
8	EDITORIAL INVITADO
8	Don Teófilo Hernando.
10	FARMACOTERAPIA
10	Proteína C activada en el tratamiento de la sepsis.
18	Aproximación clínico-terapéutica a las neumonías adquiridas en la Comunidad: Bases y nuevas perspectivas.
24	ÉNFAIS EN EL FÁRMACO
24	Eficacia y seguridad de eprosartán, un nuevo agente antihipertensivo.
30	ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS
30	¿Todos los niños con otitis media aguda necesitan antibióticos?
31	Estudio LIFE: el losartán es más eficaz que el atenolol para la hipertensión.
34	CASOS FARMACOTERÁPICOS
34	Orina oscura. Tos seca.
35	NUEVOS MEDICAMENTOS
35	Medicamentos comercializados en el año 2002.
40	FARMACOVIGILANCIA
40	Retirada de Astemizol
41	CULTURA Y FÁRMACOS
41	La galantamina: desde la Odisea hasta el Alzheimer.
46	LA SEF INFORMA
46	Cursos.
47	Congresos.
48	Becas y Premios.
50	XXV Congreso de la SEF.
54	Normas para los autores de colaboraciones.
55	Premio Farmacología 2003.

VOLUMEN 1 - Nº 2

PÁGINA

63	EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF
63	La fundación FEF.
65	EDITORIAL DEL DIRECTOR
65	Alzheimer: una pléyade de ideas terapéuticas.
67	FARMACOTERAPIA
67	Importancia de la adecuación del tratamiento broncodilatador en la EPOC.
71	ÉNFAIS EN EL FÁRMACO
71	Infliximab, una nueva terapia para la artritis reumatoide.
75	Almotriptán para la migraña.
79	ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS
79	Estudio MIRACL: Eficacia de las estatinas en el síndrome coronario agudo.
81	EL FÁRMACO Y LA PALABRA
84	CASOS FARMACOTERÁPICOS
84	Complicaciones durante la terapéutica de la diabetes mellitus.
85	Angiodema asociado a captopril.
86	NUEVOS MEDICAMENTOS
86	Medicamentos comercializados en el año 2003.
94	FARMACOVIGILANCIA
94	Telitromicina: empeoramiento de miastenia gravis.
95	Uso pediátrico de ácido acetilsalicílico/salicilatos y síndrome de Reye.

96	Contraindicación del uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo
97	I+D+i DE FÁRMACOS
97	Los estudios de seguridad en la selección y desarrollo de un nuevo fármaco
104	FARMACOECONOMÍA
104	Los estudios farmacoeconómicos: su utilidad y limitaciones. A propósito de una revisión
107	CULTURA Y FÁRMACOS
107	De los fármacos obtenidos por semisíntesis.
112	FRONTERAS EN TERAPÉUTICA
118	LA SEF INFORMA
118	Cursos.
119	Congresos.
120	Becas y Premios.
121	XXV Congreso de la SEF.
125	X Simposio Fundación Esteve.
127	Premio Farmacología 2002.

VOLUMEN 1 - Nº 3

PÁGINA

139	EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF
139	XXV Congreso de la SEF.
141	EDITORIAL DEL DIRECTOR
141	Por qué hemos llegado a un techo en los ensayos clínicos en España.
143	EDITORIAL INVITADO
143	Aspectos farmacoterápicos del asma.
146	HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA ESPAÑOLA
146	El profesor Vicente Belloch Montesinos.
149	FARMACOTERAPIA
149	Glitazonas y diabetes tipo 2.
156	ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS
156	La asociación de diclofenaco es tan eficaz como el celecoxib. para evitar el riesgo de hemorragia digestiva.
157	Eficacia de la galantamina en la demencia vascular.
159	CASOS FARMACOTERÁPICOS
159	Disnea y artralgias.
161	Intoxicación digitalica con fines autolíticos.
163	EL FÁRMACO Y LA PALABRA
163	¿Randomizar o Aleatorizar?
163	Citocina o Citoquina ¿cuál es la mejor traducción?
165	Diccionario de términos farmacológicos y médicos.
166	NUEVOS MEDICAMENTOS
166	Medicamentos aprobados en España recientemente.
171	FARMACOVIGILANCIA
171	Tres notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEM.
175	I+D+i DE FÁRMACOS
175	Del gen a la diana terapéutica
180	CULTURA Y FÁRMACOS
180	Historia de la Quina.
184	FRONTERAS EN TERAPÉUTICA
190	LA SEF INFORMA
190	Congresos.
192	Becas y Premios.
196	XXV Congreso de la SEF: Crónica del congreso de Cádiz.
199	Renovación parcial de la junta directiva de la SEF.
199	Premio Farmacología 2003.
200	Premio Joven Investigador.
203	Comunicaciones orales premiadas.

ÍNDICE DE AUTORES

Abad Santos, F.	24, 30, 31, 79, 156, 157
Aldea, M.	186
Alés, E.	41, 114, 184
Arias Pérez, E.	112, 115, 184
Arias Recalde, A.	161
Arroyo González, G.	75, 113, 187
Baños, J. E.	163
Barquero Moreno, C.	85
Blanco, E.	10
Blázquez, M. A.	127
Borges, R.	193
Bosch, F.	125
Capiscol, C.	75
Chinchurreta Capote, P.	159, 161
Cuellar, S.	35, 86, 166
Espulgues, J.	146
Esteban Luque, A.	159
Fuentealba, J.	187
Gallego Sandín, S.	24
Gálvez Múgica, M. A.	24
García García, A.	7, 34, 65, 81, 83, 141, 163, 196
García Ribas, G.	41
Garzón, J.	203
Gómez, A.	10
Gómez, J.	18
González Correa, J. A.	84, 85, 159
González Rubio, J. M.	114, 187
Gras, J.	97
Guardiola, E.	163
Hernando Avendaño, L.	180
Hernando Helguero, P.	180
Iranzo, A.	205
Labeaga, L.	163
León Martínez, R.	115
Llauger Rosselló, M. A.	67
Llenas, J.	97
Lluís Montero, J.	97
Llupí, J.	97
López Torres, E.	84
Lorrio González, S.	113, 185
Lucena González, M. I.	84
Martín Auriolas, E.	85
Martínez Rivero, J. F.	159, 161
Martínez-Pastor, B.	205
Mata, M.	205
Mateo, T.	127
Matía Hernando, B.	180
Milián, L.	127
Montero, C.	203
Montesinos, J. L.	205
Montesinos, M. S.	193
Morcillo Sánchez, E.	143
Morcillo, E. J.	205
Muñoz, M.	10
Novalbos, J.	24
Orozco, C.	185
Ortiz García, A.	71
Ovalle, S.	175
Peiró Vallejo, C.	149
Peter J, J.	127
Portillo-Salido, E.	175
Rodríguez Mañas, L.	149
Rojo, J.	185, 186
Romero, L.	175
Sánchez Arroyos, R.	175
Sánchez de la Cuesta, F.	5, 10, 63, 139,
Sánchez Ferrer, C. F.	149
Sánchez García, P.	8
Sánchez-Blázquez, P.	203
Sanz, M. J.	127
Sobrado, M.	186
Soto, S.	18
Suchankova, J.	205
Tapia, L.	115
Tomero Muriel, E.	71
Trillo, J. L.	104
Urbano Carrillo, C.	159, 161
Vela, J. M.	175
Villarroya, M.	112, 184
Zamanillo, D.	175
Zapater, P.	104
Zaragoza, F.	107
Abacavir	172

ÍNDICE DE TEMAS

Acetato	38	Hemorragia digestiva	156
Ácido acetilsalicílico	95, 171	Herceptina	184
Agalsidasa alfa	36	Heridas	167
Agencia Española del Medicamento	40, 95, 171, 172, 173	Hiperplasia benigna de próstata	184
Alemtuzumab	38	Hipertensión	31
Almotriptán	75	Homocisteína	185
Alprazolam	115	Humanina	113
Amisulpirida	38	Imidaprilo	166
Anakinra	90	Inflamación	185
Angioedema	85	Infliximab	71
Angiogenesis	185	Inmunomoduladores	168
Angiotensina II	127	Insuficiencia cardiaca	112
Antialérgicos oftalmológicos	170	Insulina Aspart	35
Antibióticos	30	Intoxicación digitalica	161
Antihipertensivos	166	Lamivudina	172, 173
Antihistamínicos de uso sistémico	170	Lesiones medulares	186
Antiinflamatorios	169	Levetiracetam	38
Antimigrañosos	170	Levocetirizina	170
Antirreumáticos	169	Levosimendán	36
Antivirales	168	Levosulpirida	35
Apomorfina	38	Línea celular A549	205
Artralgias	159	Losartán	31
Artritis reumatoide	71	Malaria	187
Asma	143	Manidipino	88
Astemizol	40	Memantina	90
Atosiban	37	Miastenia gravis	94
Atovacuna	39	Migraña	75
Atovacuna/Proguanilo	39	Monitor de ensayo clínico	62
Autólisis	161	Nateglinida	36
Beca de Formación Farmacológica	138	Neumonías	18
Becaplermina	167	Ojo seco	113
Belloch Montesinos, Vicente	146	Olopatadina	170
Bexaroteno	38	Omeprazol	156
Bimatoprost	39	Orina oscura	34
Bosentan	87	Otitis media aguda	30
Brivudina	168	Óxido nítrico	39
Cáncer	114, 185	Parecoxib	90
Captopril	85	Paricalcitol	86
Caspolfungina	37	Pegfilgrastim	168
Celecoxib	156	Pimecrolimus	167
Célula cromafin	193	Pioglitazona	35
Ciclosporina	113	Preparados dermatológicos	167
Citocinas	168	Proteína C	10, 36
Congreso de la SEF	139	Proteína osteogénica 1 humana recubierta	38
Crisis de pánico	115	Psoriasis	115
CSMUH (Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano)	40, 95, 171, 172, 173	Quimioterapias	127
Curso de Buenas Prácticas de laboratorio en la industria farmacéutica	131	Quina	180
Demencia Vascular	157	Racecadotilo	35
Desloratadina	39	Radiocirugía	184
Diabetes mellitus	84, 149, 186	Repaglinida	96
Diacereína	169	Revista AFT	5
Diclofenaco	156	Roflumilast	205
Didanosina	173	Rupatadina	92
Dienogest/Estradiol	37	Salicilatos	95, 171
Disnea	159	SARS (Síndrome respiratorio agudo grave)	114
Drotrecogin alfa activado	86	Semisíntesis	107
Eletriptan	38	Sepsis	10
Elitromicina	37	Sibutramina	187
Enfermedad de Alzheimer	41, 65, 112, 113, 185	Síndrome coronario agudo	79
Ensayos clínicos	141	Síndrome de Reye	95
Epilepsia	184	Tacrolimus (Tópico)	36
EPOC	67, 205	Tacrolimus	167
Eprosartán	24	Tavoprost	39
Ertapenem	89	Telitromicina	94
Estatinas	79	Tenofovir	37, 172, 173
Estudio LIFE	31	Teófilo Hernando	8
Estudio MIRACL	79	Tiotropio	92
Estudios de Seguridad Farmacológica	97	Tirotropina alfa	39
Estudios farmacoeconómicos	104	Todalafilo	88
Etonogestrel	37	Tos seca	34
Fenilbutirato	36	Trióxido de arsénico	89
Fludesoxiglucosa	93	Úlceras	167
Fondaparinux	36	Vacuna anti-alzheimer	112
Frovatriptán	170	Valganciclovir	89
Fundación FEF	63	Vardenafilo	88
Galantamina	41, 157	VIH	172, 173
Ganirelix	37	Voriconazol	37
Gen muc5AC	205	Zaleplón	38
Gemfibrozilo	96	Ziprasidona	91
Genoma humano	175	Zofenopriolo	166
Glatiramero	38		
Glitazonas	149		

Normas para los autores de colaboraciones

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

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

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. Se redactarán siguiendo las instrucciones a los autores que se describen más abajo y se remitirán (original y dos copias) a:

Prof. Antonio García García.

Instituto Teófilo Hernando.

Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Madrid.

Arzobispo Morcillo 4; 28029 Madrid.

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

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

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

Artículos originales

Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinética y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas. La extensión de los artículos no debe superar las 15 páginas a máquina, y unas 5 figuras o tablas. Constarán de las siguientes secciones:

Portada: Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, iniciales del nombre de cada autor seguidas del o de los ape-

lidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado. **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.

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

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

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

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

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

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

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

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

Iconografía: Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Se enviarán los originales, y no fotocopia. Las tablas llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en una hoja independiente, **así como en formato digital** (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, con una **resolución de 300 ppp** (puntos por pulgada).

Cómo enviar un artículo

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

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

La Sociedad Española
de Farmacología
convoca el:



Premio Farmacología 2004

Bases

- 1 Podrán participar en el concurso todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacología.
- 2 Se otorgará el premio al mejor proyecto de investigación en Farmacología a realizar principalmente en España durante el período 2004-2005.
- 3 La dotación del premio será de 9.000 €.
- 4 Los participantes enviarán el proyecto original y tres copias al Centro de Investigación de Almirall indicando en el sobre "Para el premio en Farmacología 2004" (C/ Cardener, 68-74, 08024 Barcelona). La fecha límite de recepción de los proyectos será el 1 de junio de 2004.
- 5 La extensión del proyecto, que constará de objetivos y metodología, así como de las publicaciones más recientes del grupo candidato, no deberá de exceder de las 15 páginas DINA4.
- 6 El jurado calificador estará constituido por tres científicos designados por Almirall.
- 7 El fallo del jurado se considerará inapelable y será hecho público durante el año 2004. El premio será entregado durante el congreso Anual de la Sociedad Española de Farmacología de 2004.
- 8 El premio podrá declararse desierto si, a juicio del jurado, los proyectos presentados no alcanzan el mínimo necesario, quedando acumulado para el año siguiente.
- 9 Cualquier publicación que se origine como resultado del premio deberá mencionarlo explícitamente en el apartado correspondiente.
- 10 Los resultados del proyecto premiado serán presentados públicamente durante el congreso de la Sociedad Española de Farmacología del año siguiente.
- 11 La participación en el concurso implica la total aceptación de estas bases.

Al mejor proyecto en el área de Farmacología a realizar principalmente en España con el fin de promover la investigación.



Sociedad Española
de Farmacología

 **Almirall**
Almirall Prodesfarma



XXV

CONGRESO

de la Sociedad Española de Farmacología

SALAMANCA

26-29 SEPTIEMBRE 2004

SECRETARÍA TÉCNICA

ACCION  MEDICA

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