

Actualidad en *Farmacología* *y Terapéutica*

AFT Vol.2 N°4

DICIEMBRE 2004

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Farmacoterapia

EPOC: Tratamiento farmacológico

Nuevos medicamentos

Nuevos medicamentos en España

Casos farmacoterápicos

Historia de la farmacología española

Don Benigno Lorenzo Velázquez, más de medio siglo farmacológico

Premio Joven Investigador
Neurofarmacología de una droga de diseño



Ética de la prescripción clínica



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



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García (Madrid)

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan (Madrid)

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos (Madrid)

Manuela García López (Madrid)

CONSEJO DE REDACCIÓN

José Aznar López (Barcelona)

Rosario Calvo Dúo (Bilbao)

Alfonso Carvajal García-Pando (Valladolid)

Julio Cortijo Gimeno (Valencia)

Santiago Cuéllar Rodríguez (Madrid)

José Pedro de la Cruz Cortés (Málaga)

Jesús Frías Iniesta (Madrid)

Amadeu Gavaldà Monedero (Barcelona)

Jesús Honorato Pérez (Pamplona)

Francesc Jané Carrencá (Barcelona)

Francisco Orallo Cambeiro

(Santiago de Compostela)

PRODUCCIÓN

Arturo García de Diego

DISEÑO, MAQUETACIÓN Y EDICIÓN
Infarmex, S.L.

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES

Patricia Gómez Torres

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

Correo-e.: patricia.gomez@uam.es

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

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

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Tirada: 5.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Telf./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Depto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Telf./Fax: 91 497 31 21/20

correo-e: ith@uam.es

http://www.uam.es/ith

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

www.iqb.es/farmacologia/revista/revista02.htm

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 Payá

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Vocales:

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidente:

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

Luis Gómez Casajus
Francesc Taxonera Roca

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

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

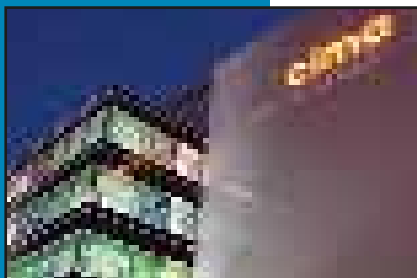
SEF

Fundaciones

Comités médicos



Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**



239



247

VOL. 2 N^o4

ÍNDICE

235 **Editorial del Presidente de la SEF**
XXVI Congreso de la SEF.

237 **Editorial del Director**
Ética de la Prescripción.

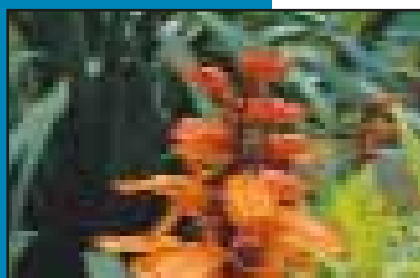
239 **Editorial invitado**
El Centro de Investigación Médica Alicada (CIMA) de la Universidad de Navarra.

241 **Historia de la Farmacología Española**
*Don Benigno Lorenzo Velázquez:
más de medio siglo farmacológico.*

247 **Farmacoterapia**
*Ética de la Prescripción. Perspectivas desde la
atención primaria. **247**
EPOC: Tratamiento Farmacológico. **259***

271 **Casos farmacoterápicos**
¿Hiposmia e hipogeusia de causa medicamentosa?

DICIEMBRE 2004



281

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

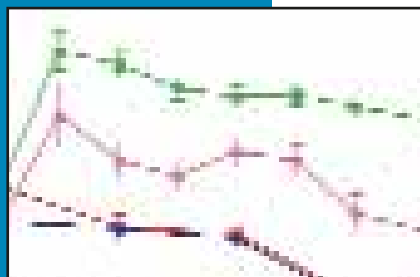
278 **Farmacovigilancia**
Recogemos aquí dos notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS.



294

281 **Cultura y fármacos**
Plantas medicinales endémicas Canarias.

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



295

287 **La SEF informa**
Congresos. **289**
Listado de socios corporativos. **290**
Cursos y másters. **290**
XV Curso Avanzado para postgraduados. **291**
Premios de la SEF 2004. **294**
XXVI Congreso de la SEF.
Premio Joven Investigador. **295**
XXVII Congreso de la SEF. Programa. **301**

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



Revista
Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

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



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



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

XXVI CONGRESO DE LA SEF

Siguiendo la pauta habitual que venimos realizando en cada número de la Revista, procedemos a comentar los aspectos más relevantes que nuestra Sociedad ha tenido en estos últimos tres meses.

En primer lugar hay que destacar el éxito que ha supuesto el XXVI Congreso de nuestra Sociedad celebrado entre el 26 y el 29 de Septiembre en Salamanca. Además del atractivo que supone pasar unos días en una ciudad tan monumental y tan cargada de historia del pensamiento y el saber científico, el Presidente del Congreso Prof. Luis San Román, con su inmensa humanidad se ha desvivido junto con todos los miembros del Comité organizador por hacernos una estancia extremadamente agradable.

Será muy difícil olvidar aquella mágica visita nocturna a la Salamanca monumental y la tarde de asueto que pasamos en el campo charro con la actuación de acoso y derribo y la divertidísima capea que tuvimos a continuación. Sin lugar a dudas estas horas distendidas en medio de unas intensas jornadas de trabajo científico, son el mejor acicate para establecer de una manera eficazísima las convenientes relaciones entre los distintos grupos de investigación que trabajan en nuestro país dentro de la Farmacología. Desde el punto de vista científico, la organización ha sido ejemplar, junto con la tradicional mesa redonda sobre Innovación Terapéutica donde se presentan los últimos fármacos aprobados por las Agencias Europea y Española del Medicamento durante el año 2003-2004, se celebraron otras cinco mesas entre las que se inclu-

yó la habitual sobre Docencia, debatiendo este año la correspondiente a la Terapéutica Farmacológica. Si a esto añadimos tres extraordinarias Conferencias plenarios impartidas por los Prof. San Miguel, Cortijo y Frías podremos comprender la densidad del programa científico.

El número de comunicaciones aceptadas tanto orales como carteles, estuvo próximo a las 200, procedentes prácticamente de todos los grupos de investigación farmacológica que existen en nuestro país y con una alta participación de los investigadores de la Industria Farmacéutica que de una forma decidida e inequívoca se han incorporado a las actividades científicas de nuestra sociedad.

Por último queremos resaltar que el número de congresistas -casi 300- que asistió masivamente a las sesiones científicas, fue el más elevado de todos los congresos nacionales celebrados aisladamente, a pesar de haber casi coincidido con el europeo de Farmacología de Oporto (Julio 2004) que contó también con una altísima representación española.

Como es habitual en todas nuestras reuniones se ha entregado el Premio Joven Investigador, que este año ha recaído en la Dra. Esther O'Shea, de la Universidad Complutense de Madrid.

Igualmente se concedió el Premio Farmacología 2004 patrocinado por la compañía Almirall y dotado con 9.000 €, al proyecto "Implicación mitocondrial en las rutas celulares y moleculares relacionadas con el Parkinson" y que realizará el Dr. Joaquín Jordán de la Universidad de Castilla la Mancha.

Con objeto de reconocer la intensa actividad participativa, la SEF ha concedido dos premios de 600 € cada uno, a las mejores comunicaciones orales, y otros dos premios de 300 € cada uno a las comunicaciones en póster más relevantes a juicio de los respectivos jurados.

Por último cerrando este capítulo de Premios y Bolsas de Viaje, el Comité Organizador y la SEF han concedido este año, 44 becas de asistencia a los socios más jóvenes, de 300 € cada una, lo que sin duda pone de manifiesto el interés y la preocupación que sentimos por los que comienzan su andadura farmacológica.

Las actividades de los grupos de trabajo son excelentes. El grupo de formación e información que dirige el Dr. Aznar, ha organizado en Madrid entre los días 4 y 8 de Octubre, con una duración de 30 horas y de carácter intensivo el "II Curso de preparación para Monitores de Ensayos Clínicos", marcándose el objetivo de capacitar a los asistentes de una formación que les permita posteriormente la posibilidad de desarrollar con acierto la monitorización de ensayos clínicos.

Al igual que ocurrió con el celebrado en Barcelona el año pasado, tras una valoración interna y secreta por parte de los participantes, obtuvo la calificación de excelente. Sin embargo lo que más nos satisface de todo es saber que muchos de los jóvenes socios que realizaron el primer curso han comenzado a trabajar en la Industria Farmacéutica dentro de este campo.

Con objeto de dar respuesta a numerosos requerimientos, el grupo de trabajo de Farmacoeconomía que dirige el profesor A. García Ruiz, tiene previsto organizar en Madrid el "I

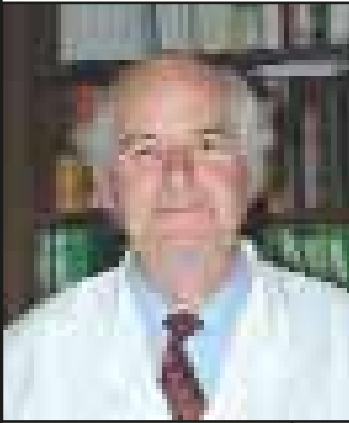
Curso de Farmacoeconomía" entre los días 18-21 de Abril de 2005. La duración total del curso será de 25 horas y tendrá carácter intensivo. Ahora que nos encontramos inmersos en un mundo donde predomina la "dictadura de lo económico" queremos dentro de la denominada "Farmacología Social", rellenar una laguna que desgraciadamente existe en la docencia farmacológica dentro de la Universidad española. El programa está preparado para completar la formación de aquellos profesionales y licenciados del área de salud, que quieran adquirir las habilidades necesarias para asumirlas en hospitales y centros de salud, administraciones publicas, empresas farmacéuticas, aseguradoras privadas etc. etc... Estamos completamente seguros del éxito de este curso.

Uno de los compromisos que asumió esta Junta Directiva desde el primer momento, fue el de ayudar a los cursos plenamente consolidados, de perfeccionamiento farmacológico. Este año la SEF patrocinará el XV Curso Avanzado sobre Receptores para Neurotransmisores" que con tanto éxito y acierto vienen dirigiendo los Prof. García Sevilla y Pazos de las Universidades de las Islas Baleares y Cantabria respectivamente. Este curso con su formato habitual y este año especialmente dirigido a Receptores de la Histamina, se celebrará en Barcelona entre los días 9 y 14 de Mayo.

Cerrando el capítulo de organización de cursos para el año 2005, estamos preparando para el próximo Octubre, uno sobre Metodología en Farmacología Clínica, cumpliendo de ese modo uno de los mas fuertes compromisos de nuestra Sociedad. En el próximo número de nuestra revista, recibirán una más amplia información.

Con el deseo de lo mejor para el año 2005 os saluda muy afectuosamente.

Felipe Sánchez de la Cuesta
Presidente de la SEF



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

Ética de la prescripción

Publicamos en este número final de 2004 un interesante artículo sobre la ética de la prescripción (J.A. González Correa, E. Martín Aurióles, D. Ruiz Villafranca, M. Arrebola Ramírez y J.P. de la Cruz Cortés, Universidad de Málaga). El tema resulta muy atractivo en un momento en el que se ponen trabas crecientes a esa "sagrada" libertad del acto médico terapéutico.

El médico recibe una presión negativa de la Administración para que practique una prescripción "racional" que lleve al ahorro de medicamentos. También es objeto de una presión positiva de la Industria Farmacéutica para que realice una prescripción "racional" que lleve al uso de medicamentos novedosos y costosos. Pero, idealmente, el médico debería acomodar sus hábitos de prescripción a la medicina basada en pruebas, el ensayo clínico de diseño, ejecución e interpretación irreprochables.

Creo que todos deseamos practicar un uso razonable y razonado del medicamento. Pero ¿qué datos tomamos como referencia para ese uso racional? El ejemplo de los calcio-antagonistas es muy ilustrativo. En 1995, C.D. Furberg y col. (Circulation 92: 1326-1331) abrieron un agrio debate al concluir en un estudio caso-control que el nifedipino de absorción rápida incrementaba el riesgo cardiovascular y la mortalidad. La única forma de conocer la certeza de esta hipótesis era a través de la realización de ensayos clínicos prospectivos de larga duración, con calcio-antagonistas de absorción lenta. Durante la última década se han publicado varios de estos estudios, realizados en miles de pacientes hipertensos, en los que se concluye que la relación beneficio-riesgo de los calcio-antagonistas es similar al de otras medicaciones antihiperten-

sivas. Es más, en un reciente estudio (P.A. Poole-Wilson y col. Lancet 2004; 364: 849-857) realizado en casi 8.000 pacientes con angor estable, durante 5 años, se concluye que el nifedipino de absorción lenta no incrementa el riesgo cardiovascular, y disminuye la necesidad de angiografía coronaria y de la práctica de intervenciones coronarias. Este ejemplo ilustra la dificultad de trasladar los datos de los ensayos clínicos a la práctica clínica diaria. Se argumenta que en la hipertensión, los diuréticos tiazídicos y los beta-bloqueantes deben prescribirse prioritariamente sobre otras medicaciones, porque han demostrado protección cardiovascular y además, son muy baratos (genéricos). Sin embargo, muchos pacientes que se controlan mal requieren otros fármacos, incluidos los calcio-antagonistas.

El médico de Atención Primaria, que es el que más prescribe, es la "diana" principal de la Administración Sanitaria y de la Industria Farmacéutica. Creo que este médico sí tiene capacidad para entender los artículos primarios de investigación clínica, del tipo de los que he comentado arriba. Pero quizás le falta motivación y tiempo. Nuestra revista AFT llega a 4.000 médicos de Atención Primaria de toda España. No tengo información todavía sobre el grado de aceptación de la revista entre estos médicos, pero me atrevo a predecir que no debe ser alto.

Como comentan en su interesante artículo González Correa y colaboradores, el gran esfuerzo hay que hacerle en la educación farmacoterápica continuada. Y hasta que esta actividad no tenga un valor en su carrera profesional (mejora salarial, promoción, responsabilidad) me temo que vamos a continuar igual, dejando que los médicos reciban presiones de dos instituciones interesadas y, por tanto, "sesgadas", la Administración Sanitaria y la Industria Farmacéutica.

Por ello, la iniciativa de la Fundación Española de Farmacología (FEF) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH) de editar AFT y enviarla a 4.000 médicos de Atención Primaria me parece que es el camino a seguir. La Sociedad Española de Farmacología (SEF), como órgano científico e independiente que entiende de todos los aspectos del medicamento, debe cobrar, cada vez más, un papel protagonista en la formación continuada en farmacoterapia de los médicos y otros profesionales sanitarios. El camino emprendido es bueno, pero poco eficaz. Solo llegamos a una minúscula población de esos más de 100.000 médicos prescriptores y, además, solo cuatro veces al año. Sin embargo, si la experiencia demuestra ser positiva, deberíamos intentar ampliarla con números AFT más frecuentes que llegaran a decenas de miles de médicos. ¿Por qué no ser optimistas? El tema limitante es el de siempre, la financiación. En cualquier caso, estamos haciendo lo correcto. ¡Ojalá que hubiera muchas iniciativas de este tipo! Lograríamos así que el médico hiciera de la prescripción un acto científico y ético: en un proceso de mutua confianza, médico y paciente acordarían un tratamiento farmacológico presidido por esos principios de beneficencia, no-maleficencia, autonomía y justicia que analizan con acierto González Correa y colaboradores en este número de AFT.

A propósito ¡Feliz 2005!
Antonio G. García
Director



Joaquín del Río Zambrana
Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y División de Neurociencias de CIMA, Universidad de Navarra

El Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra

EL CIMA, inaugurado en Septiembre de 2004, supone una apuesta imaginativa de la iniciativa social para la integración de la investigación básica y clínica en áreas prioritarias de la investigación biomédica.

La Facultad de Medicina y la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra fueron creadas en 1954 y 1961 respectivamente. Coincidiendo con el 50 aniversario de la Facultad, se ha inaugurado ahora en Pamplona el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), un nuevo centro para la investigación biomédica.

En unos años en que nuestra comunidad científica ve con escasa confianza la posibilidad de que haya un incremento sustancial en el apoyo del Estado al desarrollo científico, la iniciativa social ha dado lugar a este Centro. Un grupo de empresas españolas ha hecho una inversión importante para la construcción y equipamiento de un centro de 15.000 m² en el que, cuando esté a pleno funcionamiento, podrán trabajar más de 300 investigadores. Siguiendo las directrices de la Unión Europea, así como del Plan Nacional de Investigación Científica, su creación responde a la necesidad de disponer de centros de excelencia que permitan contrarrestar la insuficiencia de recursos financieros y humanos y, sobre todo, la dispersión de esfuerzos. Estas directrices han inspirado en los últimos años la inauguración de nuevos centros en distintas ciudades españolas, pero la característica diferencial del CIMA es su promoción por una universidad privada, como es la Universidad de Navarra, con la colaboración de una unión temporal de empresas y entidades financieras comprometidas a sostener, al menos durante 10 años, sus actividades.

El CIMA está estructurado en cuatro divisiones, para las que hay unas unidades de apoyo, que incluyen laboratorios de Morfología e Imagen, Genómica y Proteómica. Los objetivos del CIMA se adaptan a las acciones priorizadas por la Unión Europea dentro de las áreas de Biomedicina (cáncer, terapia génica, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas). Dada la estrecha colaboración existente entre el CIMA y la Clínica Universitaria, se trata de extender los resultados de la investigación básica a la aplicación clínica, de forma que puedan dar lugar a nuevos tratamientos farmacológicos o procedimientos terapéuticos, así como a mejores métodos de diagnóstico precoz. En el planteamiento del CIMA, se considera así mismo fundamental la cooperación con la industria farmacéutica y biotecnológica para el desarrollo técnico y puesta en el mercado de productos para diagnóstico y tratamiento basados en los nuevos conocimientos científicos generados.

Los objetivos de las cuatro divisiones del CIMA son los siguientes:

La División de Oncología estudia marcadores de detección precoz del cáncer de pulmón, analiza el papel de las moléculas de adhesión en la progresión de la enfermedad y trata de establecer nuevas dianas terapéuticas mediante interacción con vías de señalización fundamentales en la carcinogénesis. En este mismo sentido, están también en curso proyectos de genómica y proteómica para identificar



elementos moleculares específicos de cada tipo de tumor. Se investigan también nuevas formas de terapia celular, incluyendo el uso de células madres pluripotenciales, así como nuevos métodos de inmunoterapia. Los distintos laboratorios de la División de Oncología trabajan en colaboración con los grupos de Patología Molecular de la Clínica Universitaria.

La actividad de la División de Neurociencias está centrada en la investigación de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson. Se estudian las bases genéticas y celulares determinantes de la pérdida temprana de conectividad sináptica en la enfermedad de Alzheimer y el origen del deterioro cognitivo. Los grupos de trabajo colaboran con la Unidad de Trastornos de Memoria de la Clínica Universitaria, cuya actividad viene centrada en el diagnóstico precoz de la enfermedad. Los laboratorios dedicados a la neurobiología de la enfermedad de Parkinson analizan cambios en la conexiones de los ganglios basales que puedan inspirar nuevas aproximaciones al tratamiento de la enfermedad; se ensayan así mismo nuevas terapias celulares con factores tróficos y células madre. Estos laboratorios trabajan en estrecha colaboración con la Unidad de Trastornos del Movimiento de la Clínica Universitaria.

Las líneas temáticas centrales de la División de Fisiopatología Cardiovascular son la hipertensión arterial, la aterosclerosis y la trombosis, por constituir los principales factores de riesgo cardiovascular y una de las principales causas de morbimortalidad. En la Unidad de Hipertensión Arterial, se estudian las bases genéticas del estrés oxidativo vascular

en la hipertensión, la genómica y proteómica del miocardio en la cardiopatía hipertensiva y los marcadores diagnósticos de lesión-disfunción cardíaca en la hipertensión. En la Unidad de Aterosclerosis, se estudia el papel de la inflamación en la aterosclerosis experimental, así como el balance fibrinolítico/proteolítico en lesiones humanas ateroscleróticas. La Unidad de Trombosis y Hemostasia investiga la modulación de los sistemas anticoagulante y antiinflamatorio por el receptor endotelial de la proteína C, así como la modulación del sistema fibrinolítico por la proteína C y su receptor endotelial. La colaboración con la Clínica Universitaria está establecida a través de los Departamentos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y de Hematología.

La División de Terapia Génica en Hepatología es la que cuenta actualmente con un mayor número de investigadores. Sus líneas principales de investigación se orientan a los campos de la cirrosis hepática, las hepatitis crónicas virales y el cáncer de hígado. Se desarrollan nuevos vectores para transferencia génica eficiente y regulable al parénquima hepático y a las lesiones tumorales, con vistas al desarrollo de nuevas modalidades de terapia génica para hepatitis vírica, cirrosis, y tumores primitivos y metastásicos de hígado. En la Unidad de Cáncer de Hígado, se investiga la transferencia de genes terapéuticos para su tratamiento, incluyendo reguladores del ciclo celular, citoquinas y factores antiangiogénicos, así como la inyección intratumoral de células dendríticas transfectadas con genes terapéuticos. Se estudian, de otra parte, distintos mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de cirrosis hepática y en su evolución a carcinoma hepático. En la Unidad de Hepatitis Virales, se desarrollan estrategias antivirales frente a hepatitis B y C mediante vectorización y transferencia génica de citoquinas inmunostimuladoras y vacunación genética con adenovirus recombinantes que expresan antígenos virales. En la Unidad de Inmunomodulación, se estudia finalmente la inducción de respuestas inmunes humorales para el tratamiento del cáncer y de las hepatitis virales. Los grupos de trabajo están estrechamente conectados con el Departamento de Medicina Interna de la Clínica Universitaria.

En esto consiste el CIMA, un ejemplo de la descentralización de la investigación en nuestro país y una oportunidad para hacer ciencia biomédica de calidad en la apacible ciudad de Pamplona.

Don Benigno Lorenzo Velázquez: más de medio siglo farmacológico

Pocas empresas tan gratas para un farmacólogo como recordar a Don Benigno. Quien le recuerda tuvo el privilegio de ser discípulo suyo. Pocas empresas, al tiempo, entrañan mayor riesgo considerando lo fecundo de la vida del Maestro. Acostumbro a decir que ahora cuando a los maestros de nuestra infancia se les llama profesores, nosotros llamamos Maestros a nuestros mejores profesores.

Emblemático ejemplo al respecto fue Don Benigno Lorenzo Velázquez, Catedrático de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, docente e investigador, publicista, educador-médico y Académico de excelencia. Durante más de medio siglo Don Benigno condicionó la vida farmacoterapéutica de nuestro país y tuvo, además, una influencia decisiva en el ámbito médico hispanoamericano.

Don Benigno, nació, creció y se educó en Ávila a la sombra de sus piedras milenarias, en la Ávila de principios de siglo, en el viejo Instituto de la calle Vallespín, donde yo también estudié, frente al regalo natural del Valle Ambles, bajo la tutela de Maestros a los que nunca olvidó. Como la Santa - así llamamos los abulenses a Santa Teresa - Don Benigno solía decir "... amo el camino más que la posada...". Tener tenía toda la razón y ejemplos dió muchos a lo largo de su vida. Le conocí en la primavera de 1947. Terminaba yo entonces mis estudios de bachiller en el Instituto de Ávila y él fue invitado por nuestro director a pronunciar una conferencia con ocasión del día del libro. Aun recuerdo la presentación que de él hizo Don Carlos: dijo así "... el antiguo alumno profesor Benigno Lorenzo Velázquez siente hoy esa serena y grata nostalgia con que miran las etapas de una vida quienes con talento y tesón supieron triunfar...". Desde aquella primavera de 1947 recuerdo con admiración y respeto a Don Benigno y recuerdo las palabras que con tal ocasión pronunció ante los jóvenes estudiantes abulenses que le escuchábamos. "... en aquellas aulas del Instituto

se asentaron los jalones básicos y fundamentales de mi formación, sin olvidar que el pueblo de Ávila me prestó siempre un cariño solo al calor del que pueden desarrollarse las vocaciones y los triunfos. Nadie es profeta en su tierra se dice. En mi caso el pueblo abulense se encargó de dar un notable mentís a este aserto. Ello me sirvió para seguir laborando por Ávila y el poner en alto mi patria chica constituye orgullo innato. A los queridos profesores de aquel bachillerato que moldearon y pulieron mi personalidad estudiantil, a los queridos abulenses que hicieron de mis escaso méritos gloria propia, mi más imperecedero agradecimiento y la solemne promesa de que mientras Dios aliente mi vida seguiré trabajando al calor de nuestra tierra y de vuestro recuerdo ...". Hermosas palabras estas que definen bien la generosidad que le caracterizaba. No es difícil imaginar el impacto que ellas tuvieron en mi y en mis jóvenes compañeros de promoción. Se acostumbra a decir que el mejor consejo consta de tres partes: "ejemplo, ejemplo, ejemplo". Magnífico ejemplo éste que todavía recuerdo y creo que lo recordarán todos mis compañeros abulenses con emoción contenida. Los que después tuvimos la suerte de convivir con Don Benigno en la Facultad de Medicina de San Carlos y que nos considerase sus discípulos y amigos entendemos perfectamente su alcance.

DON BENIGNO EN MADRID.

Acostumbraba Don Benigno a decir que, pasada con buena salud la gripe del dieciocho, comenzó sus estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad Central, como entonces se conocía a la de Madrid. Allí



Foto 1 | Don Benigno y el autor de este trabajo el año 1961, a la entrada del Depto. de Farmacología en la Ciudad Universitaria.

encontró ambiente propicio y maestros excelentes; baste citar a: Santiago Ramón y Cajal, Pedro Ara, Leonardo de la Peña, Juan Madinaveitia, Leon Cardenal, Laureano Olivares y Gregorio Marañón. Pero durante sus años de estudiante en la vieja Facultad de San Carlos le impresionó, en particular, la figura de *Don Teófilo Hernando*, Catedrático de Terapéutica a quien pronto admiró y de quien no solo fue discípulo directo, sino alumno interno y colaborador de cátedra, integrándose desde muy temprano en su pionera escuela farmacológica. Don Benigno fue un excelente estudiante, lo que le permitió obtener un brillante expediente académico y más tarde el premio extraordinario de licenciatura y doctorado.

Don Teófilo Hernando, educado a principios del siglo veinte en la escuela farmacológica de Estrasburgo bajo los auspicios de Schmiiedeberg, constituyó el germen para el desarrollo de la Farmacología en España... Su talento y sus ideas, heterodoxas para el momento, atraieron a su laboratorio un brillante plantel de jóvenes universitarios: Rafael Méndez, Juan Planelles, Tomas Alday, Benigno L. Velázquez y Gabriel Sánchez de la Cuesta entre otros. Completada una sólida formación farmacológica en Madrid siendo muy joven, a Don Benigno le fue concedida una *beca por la Junta de Ampliación de*

Estudios para trabajar con el Prof Félix Haffner uno de los más prestigiosos farmacólogos alemanes, en Königsberg, Prusia (Alemania). Allí adquirió un bagaje farmacológico adicional y europeo, como se estilaba entonces, publicó trabajos de gran originalidad, sobre extractos de tiroides, en las revistas de mayor difusión internacional. Trabajos que tuvieron amplia repercusión en el mundo farmacológico del momento. *Hoy habríamos dicho que sus publicaciones fueron aceptadas en las revistas del mayor índice de impacto.* No sé si, por suerte o desgracia, el factor de impacto se había o no inventado. En todo caso las revistas alemanas de la época reinaban en la vanguardia científica mundial y allí aparecieron los trabajos de Velázquez. Hoy probablemente Don Benigno no habría tenido dificultad para lograr los tramos de investigación y docencia en nuestra burocratizada universidad. Dicho sea de paso, el Prof Velázquez fue un docente excepcional. Muchas generaciones de médicos dieron y todavía dan fe de ello.

EL CAMINO A ZARAGOZA.

Volver a España en aquellos años, después de una estancia en Alemania, no era un regalo apetecible para nadie. Al estilo de Churchill me atrevo a decir que a la vuelta se ofrecía sangre, sudor y lágrimas. En otras palabras no más que pan, agua, sal y un lugar junto al fuego. Para vivir bastaba. Pero no era todo lo necesario. A pesar de ello Don Benigno se aventuró y tomó el tren de vuelta. Ya en Madrid, entusiasmo mucho. Maestros excelentes. Ideas abundantes. Equipo escaso. Salario de hambre. Reconocimiento social cero. Y uno se pregunta, ¿que hacía un hombre como él en tales circunstancias?. Lo que debía; seguir adelante. Contrajo matrimonio con Doña Amparo Pérez Carnicero, también médico de excelencia, pero ante todo apoyo y estímulo decisivo siempre en la vida personal y profesional del Maestro. *El año 1929 se ve obligado a ejercer la medicina rural. Se tenía que comer. Y fue a Pozo-Rubio de Santiago (Cuenca).* En diversas ocasiones le oí comentar con orgullo que en vez de freno o lastre esta vivencia, como *médico de aldea*, supuso para él un estímulo muy especial para seguir trabajando con renovado entusiasmo. Y es realmente aleccionador saber que el Prof. Velázquez *pasó desde aquel pueblo de Cuenca a la Cátedra Universitaria de la Facultad de Medicina de Zaragoza, tras brillantes "oposiciones", palabra ésta desterrada del léxico universitario y sustituida por la de "concurso".* Palabra ésta "más progre" como ahora se dice. En el tiempo que vivimos "la oposición", buena o mala, solo se acepta en

el lenguaje político. Quien vive la universidad de nuestros días fácilmente puede hacerse cargo de los quilates que portaba un hombre que así llegó a la universidad de los años treinta.

En Zaragoza ya está la Facultad de Medicina a la vista. Dificultades de todo tipo. A pesar de ello Don Benigno consigue iniciar en el campo de la farmacología a un grupo de jóvenes entusiastas -encabezados por Doña. Amparo Pérez Carnicero su esposa y colaboradora- que llegan al laboratorio atraídos por la nueva ciencia que surge en un viejo laboratorio de manos de un joven profesor de farmacología recién llegado de Alemania y de Pozo-Rubio de Santiago (Cuenca). Un hombre que soñaba para la ciencia española un lugar destacado en el mundo. *Don Benigno* ofrece ideas, ofrece los escasos medios económicos e instrumentales disponibles para llevarlas a cabo y sobre todo *ofrece la posibilidad de crear ciencia autóctona, original, exportable y sin complejos*. No en balde de allí había salido Ramón y Cajal y ello pesaba. Así surgen los nombres de: Mariano Mateo Tinao, Perfecto García de Jalón, Jose María Bayo, Manuel Armijo, Felix Sanz Sánchez y Javier Elio Membrado todos ellos activos y brillantes farmacólogos que con el tiempo obtuvieron Cátedras Universitarias y crearon grupos de investigación activos e independientes, formando la incipiente “.. *Escuela de Velázquez*..” progresivamente enriquecida con la llegada de nuevas generaciones, que en nuestros días la preservan y enaltecen.

En el laboratorio de farmacología de Zaragoza (1930-1940) se estudian los fenómenos que siguen a la liberación de histamina, la farmacología de la respiración y circulación, los antipiréticos y analgésicos, el mecanismo de acción de los anestésicos y se exploran las vías neurales para la administración de fármacos. Durante su estancia en Zaragoza Doña Amparo, ayudante de Cátedra, prepara su tesis doctoral sobre el piramidón, calificada con premio extraordinario en la facultad de medicina de la Universidad Central. No extrañe este dato puesto que entonces las tesis doctorales únicamente podían presentarse y defenderse en Madrid.

OTRA VEZ EN MADRID.

Don Benigno vuelve a Madrid el año 1941 como catedrático de Farmacología y Terapéutica en la Facultad de Medicina de la calle Atocha y años más tarde en la Ciudad Universitaria. Con su llegada la Cátedra cómo entonces se llamaba a los Departamentos sufre un desarrollo espectacular. Nuevos jóvenes se sienten atraídos por la personalidad de Don Benigno, El Maestro, bien conocido y reconocido en todo el país y se suman a su equipo. Surgen así nuevas figuras: los doctores Diego Figuera, más tarde catedrático de Cirugía, Luis Aparicio Dominguez, Pedro Sánchez

García, Alfonso Velasco Martín, Pedro Lorenzo Fernández, Rafael Martínez Sierra, Alfonso Moreno González y Antonio García García entre otros. Todos ellos desarrollan una actividad farmacológica de gran calidad en los más diversos campos farmacológicos: neurotransmisión, psicofarmacología, farmacología de la fibra lisa, y espasmos uterina, modulación iónica de las respuestas farmacológicas, neuroprotección, farmacología de plantas medicinales, etc. No está dentro de mi objetivo describir con detalle los pormenores del trabajo de este excelente grupo de investigadores que, aun siendo todavía jóvenes, son ya catedráticos de universidad y se mueven con independencia y holgura en el ámbito planetario de la farmacología y disciplinas relacionadas.

Don Benigno estimuló siempre a sus discípulos para el aprendizaje de idiomas con el fin de que pudieran trabajar, sin complejos, en universidades de otros países, como él lo hizo en su tiempo y logró siempre encontrar becas y ayudas económicas para el viaje y para la estancia en el extranjero de sus colaboradores y, a la vuelta, también los recursos necesarios para vivir, o sobrevivir, y sobre todo para trabajar en condiciones que pudieran acercarse a las de laboratorios extranjeros con más posibilidades que los nuestros. Yo fui uno de ellos. Inicialmente pasé varios años en la Facultad de Medicina de El Salvador (CA) contratado por la Fundación Rockefeller. Desde allí viajé a EEUU bajo el auspicio de los Institutos Nacionales de Salud (INH) para trabajar en Nueva York al lado del profesor Robert F. Furchgott, Premio Nóbel de medicina y fisiología el año 1998 por su descubrimiento del EDRF, factor éste que fue ulteriormente identificado como óxido nítrico (NO) gracias a los pioneros trabajos de Salvador Moncada, alumno en la facultad de medicina de El Salvador al comienzo de los años sesenta. Es de justicia reconocer que aun cuando Salvador merecía compartir el premio Nóbel por este descubrimiento y el de la prostaciclina, todavía no puedo entender como le fue negado este merecido galardón. La historia juzgará estas decisiones.

Coincidiendo con el furor legislativo gubernamental de finales de los sesenta se crea en Madrid la *Universidad Autónoma (UAM)* y con ella una nueva Facultad de Medicina. Esta facultad fue construida en el periodo record de seis meses y tuvo el privilegio de ser concebida con nuevos criterios que permitieron contar desde el principio con la colaboración de dos relevantes instituciones: el CSIC y los Hospitales de la Seguridad Social. Representó un giro copernicano en la vida universitaria de nuestro país. que más tarde ha cundido. Debo, sin embargo, reconocer que el *carácter de autónoma fue solo nominal*.

Con este motivo se desgajó de la Complutense un grupo de profesores en el que figuraba yo como director del nuevo departamento de farmacología y el Dr Antonio G. García como profesor ayudante y en la actualidad Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Ello fue posible gracias a una comision de servicio avalada por la *generosidad del Prof. Velázquez, a la sazón Decano, que hizo posible el trasvase inicial de profesores de la Complutense a la Autónoma de Madrid*. En estas condiciones, con un mínimo de facilidades, hicimos todo lo que fue posible y el primer curso de farmacología fue un éxito, con las naturales carencias. En el segundo las condiciones mejoraron sensiblemente y un tercer miembro el Dr. Jesús Marín López (q.e.p.d.) se sumó al grupo inicial de farmacólogos. Así comenzó la andadura docente y científica de la farmacología de la UAM como unidad independiente, aunque sin perder el cordón umbilical con la Escuela de Velázquez. Desde entonces el departamento ha crecido tanto en recursos humanos como en dotación de infraestructuras y en la actualidad dispone de laboratorios modernos, activos y bien dotados que son bien conocidos en el ámbito farmacológico internacional. Con este motivo el grupo inicial se vio incrementado por nuevos jóvenes tales como: José Francisco Horga, Mercedes Salaices, Carmen Montiel, Jesús Frías, Manuela G. López, Luis Gandía, Antonio Rodríguez Artalejo y Carlos Sánchez Ferrer, que han llevado con su originalidad y excelente trabajo al más alto nivel internacional la farmacología española. Ello hace que el departamento de la UAM sea centro de referencia planetaria. Muchos de estos profesores son ya catedráticos de universidad o están en vías de serlo. Y están rodeados de grupos de gran actividad y competencia en áreas punteras de la farmacología.

De este grupo a su vez salieron profesores que hoy ocupan la dirección de departamentos en Albacete: (Valentín Ceña y Carmen González), Alicante, (Jose F. Horga) y Badajoz (Julio Benítez). Todos ellos brillan hoy con luz propia en el mundo farmacológico internacional. Relacionados directamente con este grupo están los profs. Rafael Martínez Sierra catedrático y Director del Departamento de Farmacología en Córdoba y Alfonso Velasco Martín que lo es en Valladolid. Todos, en suma miembros de la "Escuela de Velázquez"

LLEGA LA FARMACOLOGIA CLINICA.

A finales de Noviembre del año 1978 surge la farmacología clínica como disciplina independiente y

es incluida en la lista de las especialidades medicas. En esa fecha un día a las seis de la tarde tuvo lugar el alumbramiento. Yo soy testigo de excepción. No es este el momento pero prometo que en otra ocasión lo contaré con detalle. El departamento de farmacología de la facultad de medicina de la UAM patrocina al primer farmacólogo por la vía MIR, el Dr. José Francisco Horga, ya catedrático de Farmacología Clínica en la facultad de medicina de la Universidad de Alicante. Otro activo y eficaz colaborador del departamento el Dr. Jesús Frías, también MIR, es en la actualidad catedrático de Farmacología Clínica de la UAM., el Dr. Julio Benítez en Badajoz y el Dr. Alfonso Moreno, discípulo directo de Don Benigno en el hospital clínico de San Carlos. El nacimiento de la farmacología clínica es bien recibido en el ambiente universitario y por la industria farmacéutica. A este respecto la UAM tuvo el gran privilegio de que una industria financiara un magnifico edificio dedicado a la docencia e investigación en el área de la farmacología clínica. A costo cero para la universidad. No así para la industria que nos ayudó. Todos sabemos de quien se trata: "Gracias". ¡Ojalá; iniciativas como esta cundan.

El árbol farmacológico de la UAM se expande, lo hacen sus intereses básicos y clínicos; las colaboraciones con otros departamentos; con otras facultades instituciones nacionales extranjeras: Causa así particular satisfacción ver como la farmacología de la UAM la más joven de Madrid alcanza su mayoría de edad. Se oye de ella. Se escuchan sus campanas por doquier. Se cuenta con ella. La evolución en todo caso es paralela y en forma similar se desarrollan otros departamentos en otras facultades con mas antigüedad, unos ligados directamente a la saga de Don Benigno, y otros no pero también excelentes. *El Departamento de Farmacología de la Complutense donde Don Benigno cuajó definitivamente su Escuela Farmacologica, tenía ya su prestigio bien ganado*. Ahora los profesores Juan Tamargo, Alfonso Moreno y Pedro Lorenzo, de la nueva generación, lideran su andadura.

DON BENIGNO ENTRE SIGLOS: MAS OBRAS E IDEAS.

Además de cuanto he dicho me gustaría referir otros aspectos transcendentales de la vida del Prof. Velázquez. Veamos: como publicista sus libros "*Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental*" y *Formulario con sus fundamentos de terapéutica clínica*" constituyen obras clásicas en el ámbito de la medicina española e

hispano-americana. Ambos han sobrepasado la quincena de ediciones, con la diecisiete aún caliente, y han sido algo así como libros de cabecera de los médicos durante muchos años.

A continuación reproduzco una intervención mía en la Real Academia Nacional de Medicina con ocasión de la presentación de la dieciseisava edición del que se ha dado en llamar y se llama con toda razón ". el Velázquez." *Tenia que ser en Ávila. Tenía que ser allí, digo y no es un decir, donde por primera vez viera la luz "El Velázquez" ese magnífico libro que lleva por título, "Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental." ¿Quién no sabe que "El Velázquez" fue libro de cabecera de todos los médicos hispanoparlantes durante más de medio siglo? La exquisita sensibilidad de la Real Academia Nacional de Medicina reconoció el valor de esta obra y concedió el Premio Rubio a su primera edición el año 1933. Este fue el primer paso de un largo viaje que aun no ha terminado. Al camino le quedan todavía muchas leguas. Recuerdo un día que, con orgullo y humildad al tiempo, Don Benigno me comentó: "... Pedro, una vez viniendo de Zaragoza el coche tuvo una avería. Quien primero se acercó a mi resultó ser el médico de un pequeño pueblo cercano y me conocía. Me convidó a comer en su casa y aproveché la ocasión para mostrarme una tras otra todas las ediciones de la Farmacología y el Formulario*

de Terapéutica Clínica...". ¿Qué mejor regalo hubiera podido ofrecerle?Al margen de otros lugares he tenido la satisfacción de patear toda Hispano-América. En estos países hermanos "...El Velázquez..." ha sido algo así como la Biblia de la Farmacología y ser discípulo de Don Benigno el mejor pasaporte y carta de presentación. ..."

Don Benigno estaba dotado de una peculiar sensibilidad para detectar lo que podría ser de interés en el futuro. *Barruntaba, como se dice en Castilla, lo que venía.* A este respecto recuerdo muy bien que, allá por los años sesenta, con motivo de un intercambio científico-docente, entre la Facultad de Medicina de Madrid y la de Heidelberg (Alemania), el prof. Velázquez habló sobre "La aspirina, ¿una futura panacea?. A Don Benigno le intrigaban ciertos efectos del ácido acetilsalicílico, sobre la coagulación, y solía decir que de ellos podrían derivarse aplicaciones terapéuticas de indudable interés. Con ello estaba rehabilitando la modesta aspirina. El tiempo acabo dándole la razón. Al margen de sus clásicos efectos analgésico, antipirético y antiinflamatorio, la aspirina y en la actualidad, sobre la base de su interferencia en sistemas pro y antiagregantes, ocupa un lugar crítico en la prevención y tratamiento de patologías cardio y cerebrovasculares, además



Foto 2 | Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (1967). De izquierda a derecha y de delante atrás. 1ª fila: Dr. Luis Aparicio, Dr. Félix Sanz, Dr. Teófilo Hernando, Dr. Benigno Velázquez, Dr. Pedro Sánchez, alumno interno. 2ª fila: Dr. Alfonso Velasco, Dr. Pedro Lorenzo, Dr. Alfonso Moreno, Dr. Rafael Martínez Sierra, Dra. África Mediavilla, Dr. Antonio G. García, Marina, Dr. Benjamín Sánchez, F. de Murías.

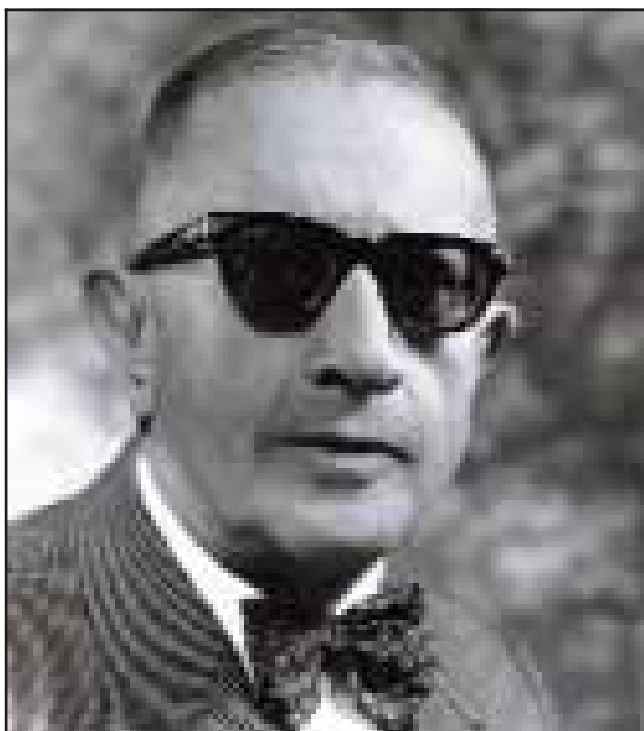


Foto 3 | Don Benigno en el año 1971.

de su posible efecto neuroprotector o su papel en la prevención del cáncer colorrectal.

En la década de los sesenta, con motivo del uso clínico del *nitroprusiato sódico* en crisis hipertensivas, *Don Benigno pensaba que éste fármaco encerraba en su mecanismo de acción algo más que un simple efecto relajante inespecífico sobre fibra lisa vascular*. En muchas ocasiones le oí hablar de ello, hasta tal punto de que a más de uno de quienes entonces trabajábamos en su laboratorio nos pidió ocuparnos del estudio del nitroprusiato en vasos, utilizando las clásicas preparaciones de tiras aórticas espirales de conejo ideadas por el Dr. Furchgott que descubrió el EDRF en la década de los ochenta. Algo debió entrever Don Benigno en la molécula del hipotensor que tanto le intrigaba. El tiempo le dió la razón.

Desde muy joven, *Don Benigno fue muy sensible a los problemas que la investigación comporta en la Universidad española y para ellos ideó soluciones*. Buen ejemplo es el hecho de que cuando no existía la Comisión Asesora, ni la CAYCIT, ni el FIS ni otras instituciones de apoyo a la investigación, él *logro movilizar gentes y voluntades económicas* que le permitieron disponer, por ejemplo, el año 1962 de casi cinco millones de pesetas *para distribuir en premios y ayudas a profesores y estudiantes* de la Facultad de Medicina de Madrid. Una labor ésta estrictamente personal, de inestimable originalidad y valor, como tantas otras cosas que él hizo por y para la universidad y el país. Baste considerar que cinco millones de entonces representarían hoy no menos de trescientos millones de pesetas o, en palabras del momento, unos dos millones de euros. Bastante más

de lo que reciben en la actualidad Facultades de prestigio a través de fondos ministeriales para investigación y docencia. Ejemplo éste digno de imitar y que pone de manifiesto una de las cualidades que caracterizaban a Don Benigno: la creatividad en el más amplio y universal sentido de la palabra.

Una vez más Don Benigno *se adelantó a su tiempo al instituir las famosas Jornadas Extrauniversitarias de la Facultad de Medicina, fomentando la convivencia de profesores universitarios y médicos rurales*. Estas jornadas fueron las precursoras de los que hoy tanto se airean como "Formación Médica Continuada". En el mismo orden de cosas cabe destacar sus afanes como fundador de revistas entre ellas : *Farmacoterapia Actual*, *Archivos del Instituto de Farmacología Experimental*, y *Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*.

Como reconocimiento a su obra a Don Benigno le fueron conferidos numerosos *Honores y Distinciones*. Aunque no voy a reseñar todos ellos porque no es este el momento si quiero resaltar algunos: *Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina*, *Doctor Honoris Causa por la Universidad de Zaragoza* *Decano Honorario de la Facultad de Medicina Complutense*, *Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad*, *Gran Cruz del Mérito Aeronáutico*, *Medalla de Oro de la Cruz Roja*, *Medalla de Oro de Zaragoza*, *Hijo Predilecto* y *Medalla de Oro de su ciudad natal, Ávila*, *Miembro de Honor de la Sociedad Terapéutica de Argentina*, *Miembro del Comité de Expertos de la OMS*, *Colegiado de Honor de varios colegios españoles* incluyendo el de Zaragoza, Ávila y Madrid, *Miembro correspondiente de las Academias de Medicina de París, Roma, Buenos Aires, Santiago de Chile, Rio de Janeiro y Caracas*, al margen de otras distinciones españolas y extranjeras. Su presencia, por otra parte era obligada en foros nacionales e internacionales.

Se ha dicho que detrás de todo hombre de talento hay siempre una mujer excepcional. A Don Benigno no le faltó. La sensibilidad de Doña Amparo, su estímulo, el afecto y ternura con que rodeó al Maestro me consta que fue uno de sus mejores regalos. Sin ella a su lado la obra de Don Benigno no hubiera cristalizado. En más de una ocasión el personalmente me lo confesó.

En nombre mío y de sus discípulos quiero rendir tributo de admiración y cariño a los dos. Su recuerdo siempre nos acompañará. Estoy, seguro de que, a la sombra de su Ávila natal donde él quiso reposar, descansa en paz.

Ética de la prescripción. Perspectivas desde la atención primaria.

José A. González Correa, Esther Martín Auriolés, David Ruiz Villafranca, M^a Monsalud Arrebola Ramirez, José Pedro de la Cruz Cortés*

La prescripción farmacológica es un acto inherente al médico que se desarrolla en un escenario complejo donde influyen diversos factores. El médico realiza la prescripción bajo una presión asistencial importante, a la vez que, desde el punto de vista del paciente, se entiende como el último acto del proceso médico. Este hecho se sustenta, en la mayoría de los casos, en la mala información del paciente inducida sin duda por la excesiva publicidad sobre fármacos y en las noticias, no siempre contrastadas, recogidas en los medios de comunicación.

*José A. González Correa,
Esther Martín Auriolés*,
David Ruiz Villafranca,
M^a Monsalud Arrebola
Ramirez, José Pedro de la
Cruz Cortés*

*Departamento de
Farmacología. Facultad de
Medicina de Málaga.*

**Centro de Salud Miraflores,
Distrito Sanitario Málaga.*

No obstante, existen otros factores que inciden sobre la prescripción, la presión ejercida por la industria farmacéutica, las decisiones en algunos casos excesivamente economicistas de la Administración en materia de fármacos y las interacciones con otros profesionales sanitarios.

Entendemos que la ética en la prescripción debe contemplarse también desde una perspectiva que analice la calidad global del acto médico. A su vez, una prescripción de calidad, ha de desarrollarse dentro del concepto de uso racional del medicamento sobre el que el médico, habitualmente, establece su desempeño profesional. Pero el uso racional del medicamento no puede ser entendido solo para denominar a programas orientados exclusivamente a la contención del gasto farmacéutico, sin contemplar el impacto sanitario de su implantación, y sin entender ni evaluar las condiciones en las que se desenvuelve el médico a diario y que en ocasiones no están suficientemente valoradas.

En definitiva, el médico trabaja estableciendo una relación con los pacientes, relación que persigue obtener un adecuado estado de salud o el restablecimiento de la misma, conservando la mayor calidad de vida. Sin olvidar que de esta relación, y en lo relativo a la terapéutica, se

derivan importantes intereses económicos para el sistema sanitario, la industria farmacéutica y la sociedad en general.

No cabe duda que en este sentido, el uso de fármacos para el tratamiento de algunas enfermedades, ha permitido al médico influir favorablemente sobre el pronóstico de las mismas. Pero, al mismo tiempo, la introducción en el mercado de medicamentos cada vez más potentes y la amplia y no siempre adecuada utilización de los mismos, puede generar la aparición de consecuencias desfavorables para la salud de la población.

La existencia de una farmacopea amplia, sobre todo en nuestro país, hace preciso mantener un adecuado y actualizado nivel de conocimiento entre los facultativos, de forma que la información y formación precisas se reflejen en una prescripción de calidad.

Resulta imprescindible, implicar al médico de atención primaria en los distintos objetivos de racionalización del uso de medicamentos, implementando las medidas de exclusivo control de gasto desarrolladas hasta el momento presente, con medidas encaminadas al conocimiento de la realidad en el ámbito de la atención primaria, la información a su personal sanitario y la formación de los mismos

Correspondencia

*José A. González
Correa*

*Departamento de
Farmacología.
Facultad de Medicina
de Málaga*

en tareas de evaluación de nuevas estrategias terapéuticas, seguimiento de los distintos fármacos comercializados más recientemente desde una doble perspectiva, efectividad y seguridad, revisión y control de las medidas y estrategias informativas y formativas desarrolladas y, por último, concienciar desde la evidencia de la mejor medida terapéutica utilizable en un paciente concreto, el empleo del medicamento que suponga un menor gasto.

Por tanto, la información transmitida al médico, que debe huir de un carácter punitivo, debe basarse en evidencias clínicas bien contrastadas y evaluadas por la comunidad científica. No pueden además existir contradicciones, como por ejemplo, defender el uso de genéricos y, al mismo tiempo, introducir medicamentos que no han refrendado su bioequivalencia con el medicamento de referencia ("copias"), entre los listados de las opciones terapéuticas de los programas informáticos de las consultas de atención primaria.

¿QUÉ ELEMENTOS INFLUYEN EN LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA?

Desde un punto de vista extraordinariamente simplista podríamos resumirlos de la siguiente forma:

- **Médico:** Único responsable de la prescripción.
- **Paciente:** Destinatario de la prescripción.
- **Farmacéutico:** Gestiona la dispensación del medicamento. Se responsabiliza de la información sobre especialidades farmacéuticas publicitarias. Apuesta decididamente sobre su papel en el seguimiento farmacoterapéutico desde la perspectiva de la atención farmacéutica.
- **Industria farmacéutica:** Mantiene, casi en exclusividad, la competencia en cuanto a investigación y desarrollo, además de la comercialización del fármaco. Representa una fuente de enorme importancia en la información sobre medicamentos.
- **Administración sanitaria:** Gestiona los recursos que se destinan a la sanidad. Auto-riza nuevas especialidades farmacéuticas o amplía las indicaciones de las ya existentes.
- **Instituciones legislativas y ejecutivas:** Deciden los recursos que se destinan a la sanidad y establecen las normas de distribución.

¿BAJO QUÉ MARCO SE DESARROLLA LA PRESCRIPCIÓN?

Entendemos que para contestar esta pregunta debemos asumir la existencia de un marco deontológico y un marco ético.

Marco deontológico: código de ética y deontología Médica española. Se establecen los criterios de libertad de prescripción y la responsabilidad en la formación científica del médico (Código Español de Ética y Deontología Médica. OMC 1999).

Marco ético:

En este sentido, resulta evidente valorar el problema desde la perspectiva de los cuatro principios éticos: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

Beneficencia: el mejor plan terapéutico disponible para el problema de salud que presenta el paciente.

No-maleficencia: garantía de que no se somete a riesgos o perjuicios desproporcionados (aún admitiendo que la mayoría de los medicamentos llevan asociados un riesgo de producir efectos indeseables). Exige, por tanto, el conocimiento por parte del médico de las contraindicaciones, interacciones y uso en determinadas enfermedades o estados fisiológicos especiales. Sin olvidar su papel como informador-notificador de aquellas reacciones adversas que puedan estar relacionadas con el uso de medicamentos (farmacovigilancia).

Autonomía: aceptación o solicitud por parte del paciente de un determinado plan terapéutico tras una adecuada información e incluso consenso, evitando, por supuesto, la complacencia.

Justicia: Acceso y distribución de los recursos (aceptamos que en nuestro país existe una universalización de la prestación sanitaria). Acceso a los medicamentos en el sentido de que puedan ser financiados en todo o en parte por la administración. Pero siempre desde la perspectiva de una adecuada indicación. Para lo cual el médico debe estar capacitado y los suficientemente actualizado para que su decisión sea la más acertada en el contexto de la patología de un paciente determinado. Para ello el médico debe conocer el problema, e incluso en muchas ocasiones buscarlo. Pensemos que frecuentemente los pacientes acuden a la consulta por causas diferentes a las que puede, a posteriori, requerir una determinada medicación. Por tanto la formación del profesional, su grado de puesta al día, el interés por renovar conocimientos, el tiempo que dedique al paciente, la masificación de la consulta, la falta de incentivos por parte de la administración pública, son factores que pueden influir en el aspecto comentado.

Además, el acceso a las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) debe ser asumido dentro de un adecuado seguimiento por parte del médico. La farmacia comunitaria juega aquí un papel trascendental, y sobre ella recae la responsabilidad de informar adecuadamente al paciente a fin de evitar interacciones con la medicación prescrita.

NECESIDADES BÁSICAS PARA REALIZAR UNA PRESCRIPCIÓN DE CALIDAD (PRINCIPIOS ÉTICOS DE BENEFICENCIA Y NO MALEFICENCIA)

Anteriormente hemos descrito el entorno en el que se desenvuelve el médico: presión asistencial, falta de tiempo, disminución de la confianza por parte del paciente y de la administración...

Además, el médico debe adecuar su prescripción a los criterios de máxima calidad. Por tanto, esta prescripción debe basarse en: la mejor opción terapéutica, a menor coste y teniendo en cuenta la opinión del paciente sin caer en la complacencia. Para realizar esta labor, el médico debe asentarse sobre una formación precisa, contrastada y actualizada. Sin olvidar la importancia del tiempo del que se dispone por paciente y la confianza en su labor, por parte de la administración, como elementos esenciales para alcanzar su cometido.

Es importante tener en cuenta que la valoración de la calidad de prescripción debe ser realizada en base al ámbito en el que se desenvuelve el médico y la patología de la población que atiende. Los criterios más o menos rígidos utilizados en ocasiones para evaluar la calidad pueden no ser válidos en determinadas situaciones. No olvidar que el fármaco posee un contrastado valor en base a su potencial terapéutico (aplicabilidad terapéutica) y no exclusivamente en sí mismo.

Aunque parezca obvio, las características clínicas (cuantas y qué enfermedades) de los pacientes, explican una buena parte de la utilización de recursos sanitarios de una población (medidos en número de visitas) y de la variabilidad de la práctica médica (medida en número de pruebas diagnósticas solicitadas y número de derivaciones a especialistas). Más aún, en el ámbito de la atención primaria no es infrecuente encontrarnos con pacientes con pluripatología que precisan valoración y seguimiento de sus problemas por distintos especialistas. Tampoco es infrecuente que, en esta policonsulta, los tratamientos previos del paciente

no sean tomados en consideración (masificación de las consultas especializadas, falta de informe escrito de otros especialistas, olvido del paciente de los medicamentos que está tomando, ...). En esta dimensión el médico de familia adquiere gran relevancia como figura indispensable para armonizar el tratamiento final y decidir sobre la relación beneficio/riesgo que distintos fármacos pueden tener para un paciente concreto. No olvidar que la responsabilidad final de cualquier tratamiento recaerá en el médico de Atención Primaria.

En relación con lo comentado, nos parece importante apuntar que desde un punto de vista de uso racional, la terapéutica ha de ser entendida en el contexto de la individualidad patológica de un determinado paciente, atendiendo a sus circunstancias fisiológicas, patológicas e incluso sociales. Por ejemplo la utilización de IECAs puede variar en función de la patología frente a la que se utilizan, persiguiendo desde un punto de vista terapéutico diferentes variables de resultado: disminución de la presión arterial, remodelado ventricular o incremento de la supervivencia o mejor calidad de vida, en virtud al proceso patológico al que van dirigidos.

Además el médico no puede olvidar otras facetas de su labor, íntimamente relacionadas con el proceso de prescripción. Así, desde el punto de vista de la no maleficencia, debe guardar una oportuna observancia de las reacciones adversas que pueden aparecer con el uso de los fármacos, corregirlas y comunicarlas (farmacovigilancia).

Un aspecto importante a tener en cuenta en relación con la prescripción y, a menudo, inherente a ella, son los efectos adversos relacionados con los medicamentos. Es importante recordar, que una reacción adversa nada tiene que ver con un mal uso del fármaco, sino que guarda relación con las acciones farmacológicas del mismo o con las características del paciente. La única forma de predecir una reacción adversa es conocerla, sin embargo esto puede ser difícil con fármacos que llevan poco tiempo en el mercado. Recordemos además, que los ensayos clínicos manejan un número limitado de pacientes. Por lo tanto, para aquellas reacciones adversas que presenten una incidencia baja, solo el uso generalizado en la población diana puede hacerlas evidentes. Sin embargo, la investigación en materia de fármacos excluye al ámbito de la atención primaria (ideal para la realización de ensayos

clínicos pragmáticos) de forma sistemática, y los estudios que se realizan en este ámbito, mayoritariamente promovidos por la industria farmacéutica, en la mayoría de los casos con un claro objetivo promocional. Además, no existen habitualmente comités que evalúen y realicen un seguimiento de los estudios realizados en atención primaria, ni tan siquiera existe una cultura de farmacovigilancia entre este colectivo de médicos, lo que resta efectividad a los programas de notificación espontánea de reacciones adversas desarrollados por la agencia española del medicamento y los comités de farmacovigilancia de las distintas Comunidades Autónomas. A estas deficiencias hay que sumar la inexistencia de comisiones que permitan el seguimiento de los protocolos aprobados para el manejo de distintas patologías de elevada prevalencia en este ámbito, observándose en muchos casos un claro alejamiento de estas recomendaciones en muchos centros de salud. Sin duda, en todos los casos descritos, la información y la creación de programas de formación que contribuyan a la adherencia de los médicos de atención primaria a los distintos protocolos terapéuticos, y que asesoren, a su vez, en la evaluación y seguimiento de los diferentes estudios desarrollados en su medio, despertando una actitud crítica y un conocimiento de la metodología científica y su aplicación de una forma pragmática, va a servir para que, de acuerdo con la evidencia científica, el médico adecue su prescripción al objetivo marcado como terapéutica racional.

No cabe duda que la calidad de la prescripción encuentra su punto culminante en la definición de "uso racional del medicamento". Aunque esencialmente define la calidad del acto médico en relación con la prescripción, está cargado de significado "economicista" (a veces el único propósito que se le confiere). Aplicar adecuadamente el concepto de uso racional del medicamento en el ámbito de la atención primaria no es fácil, menos aún cuando se analiza la farmacoepidemiología existente.

El panorama del mercado de medicamentos en nuestro país es desquiciante. Coexisten medicamentos originales, licencias, copias y genéricos. Encontramos conceptos confusos sobre la intercambiabilidad entre medicamentos, tales como equivalencia terapéutica, especialidades genéricas, especialidades farmacéuticas "EQ" (dentro de los "grupos homogéneos", establecidos por el RD 1035/1999 sobre precios de referencia, o "conjuntos" en virtud de la Orden SCO 2958/2003), genéricos

con marca, especialidades farmacéuticas con marca, equivalentes químicos, equivalentes farmacéuticos, etc. En este sentido la administración tiene parte de responsabilidad. Permite el registro de nuevos fármacos que no aportan grandes ventajas con respecto a otros representantes dentro del mismo grupo farmacológico; aprueba nuevas indicaciones, cubiertas por otros fármacos, para medicamentos que no las contemplaban; restringe o veta el uso de ciertos fármacos en atención primaria a la vez que amplía sus usos clínicos; o se basa en criterios economicistas para recomendar la prescripción por principio activo sin tener en cuenta los parámetros de efectividad de nuevas sustancias, no sujetas a ese tipo de prescripción por carecer de genérico, que la propia administración aprobó en su día.

Insistimos que, pese a las dificultades, el médico está obligado a efectuar la selección del plan terapéutico más adecuado basado en las evidencias científicas disponibles. Por tanto, entendemos que su formación y puesta al día deben ser una necesidad prioritaria, asumiendo su competencia la administración, instituciones universitarias, hospitalarias y colegios profesionales, evitando en lo posible, como única fuente de información, la proveniente de la industria farmacéutica.

Nadie puede negar que el médico recibe una enorme cantidad de información farmacoterapéutica a través de los informadores técnicos del medicamento (hasta un 75%), en otros casos (los menos) mediante cursos de formación o seminarios. Lo más destacable es la enorme variabilidad en cuanto a las fuentes y rigor de dicha información. Probablemente, la lectura crítica de artículos científicos sea una de los vehículos menos utilizados para adquirir los conocimientos necesarios con los que realizar una puesta al día en materia de fármacos.

¿Cómo se puede optimizar la información farmacoterapéutica?

A pesar de que el 90% de las prescripciones se realizan desde el ámbito de la atención primaria, un volumen importante de las prescripciones realizadas por el médico de familia son generadas por otros niveles asistenciales (especialistas y hospital). Según diversos autores pueden suponer entre el 18,8 y el 30% (1) de la prescripción asumida y ello plantea frecuentes problemas, al no adecuarse a una guía previamente consensuada en atención primaria. La definición de protocolos y guías farmacoterapéuticas conjuntas, que incluyan

los problemas de salud más prevalentes, soluciona buena parte de estos problemas.

Para paliar lo anteriormente expuesto, sociedades científicas, colegios de médicos, laboratorios farmacéuticos..., intentan establecer guías farmacoterapéuticas, que en muchos casos sólo responden a problemas concretos o son difícilmente abordables por el médico de atención primaria.

Sin duda, la creación de comisiones de farmacoterapéutica y calidad de prescripción a nivel de los centros de salud en la que se valoren y evalúen los conocimientos y actitudes en relación con la implantación de programas y adaptación de guías farmacoterapéuticas pudiera ser una solución.

Un profesional médico de la capacitación del farmacólogo clínico, jugaría un papel decisivo en la concienciación y asesoramiento del médico de atención primaria en este aspecto. La realización de consultas terapéuticas, consultas clínicas relacionadas con la utilización de fármacos y sesiones farmacoterapéuticas, son puntos fundamentales en los que se sustentarían las bases de una terapéutica de calidad en el ámbito de la atención primaria (2). La implantación de estas estrategias formativas e informativas traería consigo la asunción por parte del médico del concepto de eficiencia, una vez establecidos con rigurosidad y evidencia científica las actitudes terapéuticas farmacológicas más adecuadas a la situación clínica concreta. De esta forma, y superada la fase de susceptibilidad del médico, por las medidas coercitivas utilizadas, será mucho más fácil con la ayuda del farmacólogo clínico aceptación y empleo de medicamentos genéricos en aras de una mayor eficiencia. Las medidas de contención del gasto farmacéutico deben basarse en criterios objetivos en los que la finalidad última no sea la medida de ahorro, sino mejorar la prescripción y potenciar su uso eficiente.

ACTITUD DE LA POBLACIÓN ANTE EL MEDICAMENTO (PRINCIPIO DE AUTONOMÍA)

Desde el punto de vista de la relación con el paciente, serán básicos para mejorar el cumplimiento terapéutico y acabar con la automedicación irresponsable y, más aún, con la prescripción inducida, la información, el consejo terapéutico y la educación sanitaria. Ambos problemas, incumplimiento y automedicación irresponsable son en sí mismos responsables de gran cantidad de fracasos en la terapéutica.

Como ya se apuntaba anteriormente, tampoco es ético la inducción a la prescripción por parte de algunos profesionales. En este punto destaca la importancia del farmacéutico, que en ocasiones debe "en justicia" valorar si ha de atender la petición de un paciente en relación con la adquisición de un EFP, lo cual le reportará a él un beneficio, o si por el contrario le aconseja la no automedicación en virtud de una posible interacción con la medicación de base. Por otro lado, es necesario evitar la prescripción por complacencia, la consulta médica no tiene que finalizar forzosamente con la expedición de una receta.

El papel del farmacéutico debe ir orientado hacia la máxima colaboración con el médico para que, una vez efectuada la prescripción, el paciente cumpla de forma razonable con el planteamiento terapéutico que le ha sido recomendado, y que exista una fluida información acerca de los problemas relacionados con el medicamento, así como los posibles fármacos EFP que pueda consumir el paciente y que, de alguna manera, pudieran influir en la pauta terapéutica recomendada (interacciones). Hay que recordar que la base de la prescripción está en un adecuado diagnóstico y que lo acertado de la misma ha de ser valorado en el contexto de la evolución clínica que sigue una determinada patología.

Debe existir una adecuada confianza médico-paciente, única vía para conocer y evaluar la respuesta terapéutica sin factores de confusión, como el consumo de EFP o el incumplimiento terapéutico. El cumplimiento bien entendido y basado en un adecuado flujo de información es una obligación del paciente con respecto a su médico. En este sentido, como posteriormente comentaremos, destaca el escaso cumplimiento en nuestro medio, así como los grupos de fármacos utilizados en automedicación.

El acto médico de la prescripción está claramente influenciado por todo el conjunto de conocimientos y actitudes de la población respecto a los productos farmacéuticos.

La prescripción farmacológica se ha convertido en el acto culminativo de la atención médica. A nadie le pasa inadvertido que la mayoría de los pacientes demandarán un medicamento tras ser evaluado por su médico. La problemática del médico en este sentido es importante y preocupante. La única solución para no caer en una situación de complacencia con respecto al paciente es la información. Desde un punto de vista

ético, el principio de justicia y equidad no obliga a prescribir un medicamento como parte inherente al acto médico, es más, en aras de una optimización de recursos, la complacencia carece de sentido.

El paciente no solo debe recibir la información correcta sobre porqué, cuándo y cómo debe consumir el medicamento, o las medidas no farmacológicas que debe llevar a cabo; sino que cuando no se considera útil la prescripción de un medicamento, el usuario debe quedar perfectamente informado del porqué de esa decisión. Sólo de esta forma la relación médico-paciente se hace más firme, y además contribuye a la educación sanitaria del paciente para que no busque la obtención del medicamento por otras vías (automedicación, prescripción inducida).

La ética en este sentido defiende en virtud del principio de autonomía el establecimiento de un consenso o alianza terapéutica entre el médico y el paciente. No obstante la labor educativa es compleja y en muchos casos difícil llevar a la práctica, entre otros por algunos de los factores que enumeraremos a continuación.

Mitomanía farmacológica

Como comentábamos anteriormente, la población deposita una gran expectativa de curación en el tratamiento farmacológico (signo indudable de que la población no es ajena a la enorme información, en algunos casos excesiva sobre medicamentos). Además, la preocupación por la salud, muy extendida en los países occidentales, ha llevado a la aparición en la mayoría de los hogares del denominado "botiquín familiar". Causante, en muchas ocasiones de una automedicación irresponsable y de claros problemas relacionados con efectos adversos a medicamentos. Es importante destacar, en virtud de los distintos estudios realizados al respecto, que en la mayoría de los casos los medicamentos y productos sanitarios almacenados en estos botiquines no cumplen las expectativas esperadas para favorecer el autocuidado (3, 4). Es común observar que se convierten en lugares de almacenamiento (casi siempre poco recomendable por la situación) de medicamentos sobrantes de distintos procesos patológicos, frecuentemente caducados e inadecuadamente conservados.

Por tanto, los botiquines familiares, lejos de constituir, en la inmensa mayoría de los casos, una provisión de pequeñas soluciones para el autocuidado, constituyen una fuente de

problemas relacionados con el uso de medicamentos favoreciendo la aparición de acontecimientos adversos e interacciones. En una palabra, favorecen la yatrogenia, y son en muchos casos una fuente ignorada de ella.

La práctica de la automedicación ha aumentado considerablemente en los últimos años, estimándose actualmente una prevalencia en España del 40-75% (5, 6). Este hecho, hace necesaria una información adecuada y suficiente de los pacientes, a cargo de los distintos profesionales de la salud, para conseguir que la automedicación se realice de forma racional, segura y eficaz.

Los médicos con frecuencia no detectan el grado de utilización de EFP por los pacientes. Por eso cuando se hace la historia clínica se debe tener presente no solo la utilización de fármacos prescritos sino también las EFP y cualquier otro tipo de remedio, por ejemplo las de herboristeria que pueden tener incluso ingredientes potencialmente tóxicos (7).

La automedicación responsable ha sufrido una evolución muy significativa en los últimos años. Si bien en una fase inicial su ámbito se circunscribía al alivio de síntomas poco graves (dolencias leves de garganta, estómago, oído, tos...), en la actualidad abarca la prevención y alivio de problemas agudos de salud y de algunos síntomas de enfermedades crónicas (reuma, artrosis...). La automedicación responsable no pretende dejar a un lado el estratégico papel del médico: el contacto con el paciente no debe desaparecer. La autoprescripción, al contrario, deja a un lado al facultativo: es el paciente quien decide qué medicamento tomará, probablemente porque ha oído hablar bien de él o por que a alguna persona de su entorno le sentó bien.

Las consecuencias de la autoprescripción pueden ser importantes: enmascaramiento de la enfermedad, aparición de efectos adversos, prolongación o agravamiento de la enfermedad, propensión o resistencia a los medicamentos empleados, facilitar el contagio y fomento de la farmacodependencia...

Los factores que condicionan y favorecen el consumo de medicamentos sin prescripción son: la escasa accesibilidad al facultativo, el poco tiempo libre de los usuarios, y la laxitud en el cumplimiento, por parte de algunas farmacias, de la legislación sobre la dispensación de especialidades que exigen receta médica.

Los medicamentos disponibles para la automedicación en nuestro país (EFP) constituyen una pequeña parte de los medicamentos consumidos con este fin. La automedicación con fármacos que precisan receta médica es muy habitual, sea por reutilización tras una prescripción previa o adquirida directamente en la oficina de farmacia. Esta realidad española provoca múltiples errores de utilización que suponen el área de trabajo prioritaria para modificar y reconducir hacia una automedicación responsable y positiva (8).

Entre los fármacos que presentan frecuentemente problemas de mala utilización, en relación con la automedicación, podemos destacar a los AINEs, antibióticos y psicofármacos (principalmente benzodiacepinas).

Una mención especial merece la automedicación con antibióticos. En un estudio realizado en las farmacias comunitarias (9), la automedicación de antibióticos alcanzó al 32.1% de las personas que habían adquirido un antibiótico en la farmacia y supuso un 28.8% de las especialidades farmacéuticas adquiridas. En el 20% de los casos se produjo por petición directa del usuario, mientras que en el 12.1% fue por recomendación del farmacéutico/auxiliar. Dos de cada tres personas obtuvieron una penicilina semisintética de amplio espectro y un 23% un macrólido.

La automedicación es junto con el incumplimiento terapéutico y el almacenamiento de antibióticos en los hogares uno de los más graves problemas de la antibioterapia en la actualidad ya que se acompaña frecuentemente de un mal uso. Es necesario desarrollar programas de educación sanitaria en los que participen activamente médico y farmacéuticos dirigidos a conciencia a la población sobre los efectos negativos de la automedicación y orientar a los pacientes sobre el uso racional de los antibióticos.

Como resumen, podemos argumentar que los riesgos potenciales de las EFP se agruparían de la siguiente forma:

- Dosis excesiva de fármacos
- Reacción adversa de éstos fármacos
- Interacción entre fármacos prescritos y EFP
- Enmascaramiento o retraso en el diagnóstico de situaciones clínicas graves.
- Automedicación de analgésicos y otros EFP hipnóticos se ha asociado con un aumento de mortalidad en el anciano.
- Medicinas de herboristeria de libre dispensación.

El individuo, en particular, y la sociedad, en general, considera "justo" el acceso a todos los bienes de consumo que provee el estado del bienestar. Por tanto parece lógico que se demande y se exija el derecho al consumo de medicamentos tras el acto médico. Además las técnicas publicitarias que utiliza la Industria Farmacéutica favorecen esta demanda. (10).

La publicidad de fármacos, solo admitida para las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP), influye en esta circunstancia ampliándose, por extensión a los medicamentos éticos (sujetos a prescripción). Se establece de esta forma un complicado proceso de autoprescripción.

La publicidad puede llevar consigo cierta desinformación cuando la noticia difundida no ha sido bien contrastada, hecho que ocurre con cierta frecuencia. Incluso puede crear alarmas infundadas o falsas expectativas en relación al potencial curativo de ciertos medicamentos (conocido como fenómeno UTAH, y que forma parte de algunas estrategias seguidas por compañías farmacéuticas antes de la aprobación definitiva de su producto por parte de las autoridades sanitarias).

Cumplimiento terapéutico

Como comentábamos, el acto médico se establece desde la mutua confianza, puesto que sabemos que, sin ella, crecen los grados de incertidumbre de médico y paciente, hasta hacer imposible la relación entre ambos. Ambas premisas pueden hacer concluir que existe algún elemento externo que determina que tratamientos bien iniciados, por desconfianza, no se terminen.

La falta de cumplimiento terapéutico observada principalmente en pacientes afectados por procesos crónicos (30-60% en hipertensos) o sujetos a politerapia es un problema acuciante, desde el punto de vista de la efectividad del tratamiento prescrito y de los gastos indirectos que ocasiona.

El cumplimiento terapéutico podría expresarse como el grado de coincidencia entre las orientaciones médico-sanitarias, no limitándose a las indicaciones terapéuticas, de tal forma que incluye asistencia a citas programadas, participación en programas de salud, búsqueda de cuidados y modificación del estilo de vida. El cumplimiento es un concepto dinámico que puede afectar a todas las fases del proceso clínico (11).

Además, la alianza o consenso terapéutico entre médico y paciente, valuarde del principio ético de autonomía, reforzará la confianza y será un factor determinante en el cumplimiento terapéutico.

La problemática derivada de la situación “cumplimiento/incumplimiento” es la frontera más evidente que separa y distancia la eficacia de los medicamentos (uso de los fármacos en condiciones ideales, como en los ensayos clínicos) y su efectividad (uso de los medicamentos en las condiciones habituales y, por tanto, reales). Para obtener el máximo beneficio de un tratamiento, objetivo último de la medicina, es esencial el cumplimiento por parte del paciente, que, como ya hemos comentado, suele ser menor en las enfermedades crónicas, al ser con frecuencia el régimen posológico polivalente y prolongado. El incumplimiento no es solo el fracaso del paciente, sino que en alguna medida implica al médico (diagnóstico y prescripción), a la enfermería (consultas de enfermería) y al farmacéutico (dispensación e información).

Las estadísticas señalan que, actualmente, hay muchos enfermos que no siguen al pie de la letra su tratamiento farmacológico. Esto resulta más evidente cuando se trata de pacientes afectados por alguna enfermedad crónica o en aquellos que tienen que tomar diversos medicamentos cada día. Sirven como ejemplo algunos datos. Entre el 29% y el 66% de las personas que toman fármacos para disminuir la tensión arterial incumplen con el tratamiento. En el caso de los medicamentos para el colesterol o los triglicéridos, esté incumplimiento se sitúa entre el 40% y el 60%. En los antiasmáticos, entre el 25% y el 56% (11, 12).

Entre los factores que influyen en el incumplimiento terapéutico, además de las características del paciente y el tipo de enfermedad, en el contexto del presente trabajo debemos destacar la relación entre el personal sanitario y el paciente.

El grado de cumplimiento depende en gran medida de la calidad de intercomunicación y satisfacción del enfermo principalmente con el médico. La farmacia comunitaria puede prestar un importante apoyo para mejorar el cumplimiento terapéutico. Por un lado, sirviendo de informador del medicamento dispensado ante las preguntas que el paciente pueda referirles sobre pequeñas dudas sobre la observancia del tratamiento. Además, la recogida de problemas relacionados con los medicamentos, si se

comunican al médico responsable de la terapéutica, puede ayudar a la hora de ofrecer al paciente algunos cambios en la misma de manera que se mejore la adherencia a la misma. Por otro, no interfiriendo en la prescripción diseñada por el médico, y remitiendo al paciente a éste ante la sospecha de factores que puedan motivar incumplimiento por parte del paciente (intolerancia a la administración oral del medicamento, reacciones adversas leves, incomprensión del objetivo terapéutico), y que en muchas ocasiones exigen el replanteamiento de la terapéutica por parte del médico, previo diálogo con su paciente, a fin de diseñar la pauta oportuna que sea aceptada por el paciente y que lo implique decididamente en su proceso de curación. El seguimiento terapéutico, encuadrado en la “atención farmacéutica”, no debe interferir en la pauta terapéutica elaborada por el médico, de tal forma que se evite la confusión en el paciente y el distanciamiento en la relación médico-paciente.

Las consecuencias del incumplimiento son múltiples y de repercusiones muy variables: muertes por enfermedades cardiovasculares e infecciones, ingresos hospitalarios, aumento de visitas médicas, prescripción de pruebas diagnósticas adicionales, tratamientos alternativos, adicionales o innecesarios, almacenamiento domiciliario de medicamentos, incremento del gasto sanitario, etc (13).

OPTIMIZACIÓN DE LOS RECURSOS SANITARIOS (PRINCIPIO DE JUSTICIA)

La distribución de los recursos hace en ocasiones inviable que el paciente pueda recibir, sin coste alguno, todos los medicamentos que necesita en el proceso de curación. Aquí se plantea el problema de la sostenibilidad del sistema, el importante gasto en farmacia que existe en nuestro país, y el porcentaje cada vez mayor del gasto en medicamentos con respecto a otros recursos sanitarios.

En líneas generales, el concepto de justicia aplicado a la prescripción nos hace considerar el papel importante de los profesionales sanitarios en la gestión de los recursos, evitando en lo posible la implantación de terapéuticas con escasa evidencia científica y que malgastan los recursos.

En relación con lo anteriormente comentado, el excesivo incremento anual del gasto farmacéutico es la base argumental del término de eficiencia dentro del uso racional del medicamento. Pero, ¿es el médico el único responsable del incremento del gasto farmacéutico?

Es necesario tener en cuenta algunas premisas antes de analizar la anterior cuestión: la universalización de la prestación y atención sanitaria, el envejecimiento de la población, el incremento de procesos crónicos, el aumento de la supervivencia de patologías crónicas, el interés de la prescripción en relación con el incremento de la calidad de vida.

Por otro lado, está claro que el gasto farmacéutico se ha incrementado en los últimos años, a la vez que disminuye la aportación por parte del usuario. Globalmente, un 91% del gasto de farmacia lo aporta el Estado y sólo el 9% es aportado por los usuarios, cifra que tiene una tendencia descendente de año en año (en 1984 era del 15,75%).

La administración sanitaria en relación con el gasto farmacéutico:

Como ya hemos comentado, el médico debe asumir su parte de responsabilidad en la gestión eficiente de los recursos que utiliza, aunque es cierto que son los políticos y gestores los que deberán arbitrar las medidas político-administrativas necesarias para adecuar el gasto farmacéutico a lo que el Estado está dispuesto a asumir.

Si bien es cierto que usar medicamentos de dudosa o nula eficacia (o utilizar innecesariamente nuevos fármacos que no aportan ninguna ventaja con respecto a los ya disponibles o con una desfavorable relación beneficio/riesgo/coste) implica, en general, una mala calidad de la prescripción, también es cierto que la Administración Sanitaria es la única responsable de que dichos productos se encuentren en el mercado y disfruten de una financiación pública. Y por otro lado, el importante desarrollo tecnológico ha contribuido a la aparición de nuevos fármacos, algunos de ellos de enorme trascendencia porque vienen a cubrir huecos en la terapéutica, pero con un importante problema: su precio. Esto ha forzado a la Administración sanitaria a establecer unos criterios para la prescripción de algunos de estos fármacos, entre ellos la limitación de la prescripción por parte del facultativo especialista o la aplicación de visados, tanto a nivel hospitalario como en atención primaria.

El número de especialidades farmacéuticas comercializadas en los países europeos occidentales presenta amplias variaciones en función de las diferentes estructuras de mercado, de las regulaciones del sistema de patentes y

de la política de registros existente; así, por ejemplo, España tiene una cifra de presentaciones farmacéuticas tres veces superior a las existentes en países nórdicos, hecho que, lejos de mejorar la calidad de la prescripción, contribuye a entorpecer la tarea del médico a la hora de elegir el fármaco adecuado, induciendo mayor confusión y demanda de información, lo que potencia que se incrementen las presiones de la industria farmacéutica hacia el médico prescriptor.

A la hora de autorizar el registro de un determinado medicamento se debe garantizar seguridad, eficacia y calidad de fabricación. Esta evaluación es competencia de la Agencia Española del Medicamento. Durante demasiado tiempo se ha igualado autorización a financiación por lo que ha sido necesario acudir a medidas drásticas, como las de desfinanciación selectiva, para atajar el problema. En la actualidad y en función de la nueva Orden de precios de referencia, es el director de la AGEMED quien determina qué medicamentos son considerados innovaciones terapéuticas (Orden SCO 2958/2003, BOE num 256).

Es evidente que la introducción de los precios de referencia ha abierto el debate sobre la intercambiabilidad y sustitución de los medicamentos. En relación con este tema pensamos, en función a los argumentos que desarrollaremos a continuación, que debería permitirse al médico, previa realización de un informe razonado, la posibilidad de bloquear la sustitución de determinados medicamentos. El anterior supuesto solo debe ser considerado ante la posibilidad de que un cambio de medicamento pueda comportar una reducción de la efectividad del tratamiento o incrementar el riesgo de interacciones o efectos adversos.

En línea con lo anteriormente expresado, pensamos que en vez de alentar una corriente de prescripción por principio activo, que persigue, casi exclusivamente, una disminución del gasto farmacéutico, habría que afrontar un mayor esfuerzo para potenciar el uso de especialidades farmacéuticas genéricas. Para ello hay que favorecer la desaparición de los medicamentos "copias" dentro de los conjuntos, de forma que la permanencia de un determinado medicamento (excluidos los originales y licencias) dentro de un conjunto quede establecida por su bioequivalencia en términos de biodisponibilidad.

Por último, resaltar que hay que facilitar al prescriptor su labor. Los problemas de inter-

cambiabilidad, apuntados anteriormente, para algunos fármacos, así como la presencia de distintos excipientes en las diferentes especialidades que contienen un mismo principio activo, hacen deseable que el médico pueda elegir libremente el medicamento que considere adecuado para su paciente, de forma que no existan factores externos que puedan poner en peligro un determinado planteamiento terapéutico farmacológico.

Evidentemente los medicamentos “copias” ni siquiera deberían entrar en el debate de la pertinencia o no de realizar la prescripción por principio activo. El principal motivo reside en que estos medicamentos, aunque calificados de intercambiables, no han realizados estudios de bioequivalencia. Por lo tanto, su biodisponibilidad con respecto al medicamento de referencia no está documentada y aunque teóricamente puedan presentar un similar perfil de eficacia y seguridad, no se ha demostrado con los criterios metodológicos adecuados.

Los estudios de bioequivalencia son las únicas pruebas, desde un punto de vista científico, que pueden valorar la intercambiabilidad de dos medicamentos. Estos estudios presentan problemas desde del punto de vista metodológico que pueden invalidar la opción de sustitución. Nos referimos, entre otros, a aquellos fármacos que presenten una cinética no lineal, fármacos con estrecho rango terapéutico, especialidades farmacéuticas que se presentan para administración en forma retardada o incluso fármacos que pueden ver alterada su absorción en presencia de alimentos (no todos los estudios de bioequivalencia han tenido en cuenta esta circunstancia). En definitiva, y desde una perspectiva muy simplista, entre los distintos medicamentos varía el excipiente y éste, en muchos casos, es pieza clave en el tiempo necesario para la liberación y disolución del principio activo y por tanto en su biodisponibilidad. Sin olvidar que el propio excipiente puede potencialmente ser causa de efectos adversos, bien directamente o interfiriendo en los mecanismos de eliminación del principio activo.

Como hemos expresado anteriormente, existen algunas limitaciones importantes en los estudios de bioequivalencia. En este sentido, existen estudios contradictorios en relación con la bioequivalencia de algunos medicamentos genéricos respecto al de referencia. Esto ha llevado a recomendar no sustitución de fármacos que posean un estrecho margen terapéutico, o que sufran un metabolismo presistémico importante o que necesiten un

ajuste de dosis frecuente (entre ellos fármacos con cinética no lineal) (14-21).

La Administración tiene que incentivar los mecanismos adecuados para que cada vez se prescriban más genéricos. No puede limitar la prescripción a principios activos porque ello no significa que en la farmacia se vaya a dispensar una EFG. Si tenemos varias formas de recetar un genérico, no debemos descartar ninguna, ya que el ahorro es el mismo.

Para concluir nos parece interesante, a modo de resumen, comentar algunas *reflexiones* al respecto de la ética y la calidad de prescripción en el ámbito de la atención primaria.

En definitiva, el médico de atención primaria debe ser consciente de su importante labor en la contención del gasto sanitario en materia de medicamentos, pero su perspectiva profesional no debe centrarse en esta finalidad. Son muchas las tareas y cometidos que hacen de la atención primaria un pilar básico en la salud, por lo que el compromiso del médico es velar, en relación con sus conocimientos, por una prescripción de calidad y optimizada para cada paciente en concreto y, una vez alcanzada esta meta, adoptar parámetros de eficiencia para que la elección del medicamento suponga el menor coste posible dentro del amplio arsenal terapéutico del que disponemos.

Resulta por tanto evidente, si no queremos desviar la atención del médico de atención primaria de su principal objetivo, dotar de una salud apropiada a nuestra sociedad, que el médico reciba el apoyo suficiente para que gestione los recursos de la forma más racional posible. El apoyo debe ser institucional, mediante el asesoramiento técnico en materia de medicamentos, ofreciéndole, no sólo una actitud negativa (control de su gasto en materia de medicamentos), sino favoreciendo mediante su formación continuada, asesoramiento terapéutico, consultas clínicas, actualizaciones farmacoterapéuticas independientes, el conocimiento preciso en terapéutica, en general, y en medicamentos, en particular, para la consecución de una prescripción de calidad. La información transmitida al médico, que debe huir de un carácter punitivo, debe basarse en evidencias clínicas bien contrastadas y evaluadas por la comunidad científica.

La Administración ha incurrido, de forma voluntaria o involuntaria, en algunos errores. Fundamentalmente por el hecho de anteponer disminución de costes frente a calidad. Por otro lado, como consecuencia de la presión a la que

somete a los facultativos, haciendo primar el criterio economicista frente a la calidad de prescripción, entendida como un acto que debe realizarse con la formación y el tiempo necesario. No resulta ético, recomendar copias como patrón de prescripción (solo porque valen más baratas) que no sobrepasan el precio máximo fijado por algunas administraciones autónomas, lo que ha dado en denominarse dobles precios de referencia.

En algunas ocasiones esto ha llevado consigo una situación no ética desde del punto de vista del acto médico: derivar la prescripción hacia fármacos innovadores que aún no han sido incluidos en un grupo homogéneo (conjuntos) y, por tanto, no existen genéricos ni se pueden aplicar los precios de referencia.

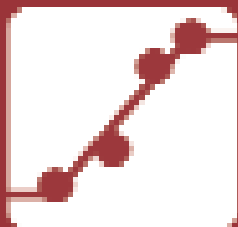
En nuestro país disponemos de un arsenal terapéutico suficiente para el tratamiento de las patologías de mayor prevalencia en nuestro medio, y en la mayoría de los casos con la presencia de medicamentos genéricos que abaratan sensiblemente la terapéutica farmacológica. Esto no debe suponer un menoscabo para la investigación de fármacos más efectivos y seguros, pero sí que debe abrir la conciencia del médico para que distinga con claridad que muchos fármacos de reciente introducción no aportan ventajas sobre los fármacos cabezas de grupo sobre los que se tiene mayor experiencia y mayor número de trabajos científicos que avalan su utilización. La novedad terapéutica no siempre mejora lo existente, es más la experiencia nos ilustra con una gran cantidad

de nuevas moléculas recientemente introducida en el arsenal terapéutico que han debido ser retiradas por presentar importantes efectos adversos.

Por otro lado, entendemos que la industria farmacéutica, que se esfuerza en la obtención de nuevos fármacos que aporten alguna mejora en los tratamientos que disponemos, pretenda cubrir esos cuantiosos gastos derivados del capítulo de investigación y desarrollo. Pero debe cuidar los aspectos éticos en relación, fundamentalmente, con la información que transmite a los profesionales sanitarios (extremadamente importante y constante sobre el médico) y en la forma en que lo hace. Por último, los medios de comunicación deben basar su información en datos contrastados, procurando no alarmar ni transmitir injustificadas esperanzas a la población.

BIBLIOGRAFÍA

- Baos V. La calidad en la prescripción de medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1999; 23: 45-54.
- Cabello MR, Tognoni G, Lucena MI. Farmacología clínica en atención primaria: un desafío necesario. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 299-304.
- Puche E, Saucedo R, García M, Bolaños J, Villa A. Estudio del botiquín familiar y algunas de sus características en la ciudad de Granada. *Med Clin (Barc)* 1982; 79: 118-121.
- Arias A, Martín ML, Pardo L y cols. Botiquines familiares y estructura socio-sanitaria: estudio descriptivo de una muestra piloto. *Aten Prim* 1986; 3: 128-132.
- Caamaño F, Figueiras A, Lade E, Gestal-Otero JJ. La automedicación: conceptos y perfil de sus usuarios. *Gac Sanit* 2000; 14: 294-299.
- Hernández B, Eiros JM. Automedicación con antibióticos: una realidad vigente. *Centro de salud* 2001; 6: 357-64.
- De Smet P. Adverse effects of herbal remedies. *Adverse Drug React Bull* 1997; 183:695-8
- Baos V. Estrategias para reducir los riesgos de la automedicación. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 24: 147-152
- Orero A, Ripoll MA, González J. Análisis de la automedicación con antibióticos en la población española. *Enf Infec Microbiol Clin* 1998; 16: 328-332
- Abadanes JC, Cabedo V, Cunillera R, García JJ, Jolín L, Martín M, Prados S, Vicens C. Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. *Aten Prim* 1998; 22 (8): 391-98.
- Márquez E, Casado JJ, Márquez JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *FMC* 2001; 8 (8): 558-73.
- Rigueira AI. Cumplimiento terapéutico. ¿Qué conocemos en España?. *Aten Prim* 2001; 27 (8): 559-68.
- Basterra M. El cumplimiento terapéutico. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 97-106.
- Bowers A. Regulatory considerations associated with the in vivo bioequivalence assessment of metered-dose inhalers. *Drug Inform J* 1995; 29: 941-959.
- Pidgen A. Bioequivalence and generic prescribing: an industrial view. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 11-16.
- Meredith PA. Generics drugs. Therapeutic equivalence. *Drug Safety* 1996; 15: 233-242.
- Mehvar R, Jamali F. Bioequivalence of chiral drugs. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 122-141.
- Patanik RN, Lesko LJ, Chen ML, Williams RL and the FDA individual equivalence working group. Individual bioequivalence: new concepts in the statistical assessment of bioequivalence metrics. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 1-6.
- Abad F, Martínez E, Gálvez MA. Estudios de bioequivalencia: análisis y aspectos metodológicos. En: *El ensayo clínico en España*. A García Ed. Farmaindustria, Serie Científica. Madrid 2001: 69-80.
- Frias J, Guerra P, Soto A, Carcas A. Limitaciones de los estudios de bioequivalencia: aspectos prácticos. En: *El ensayo clínico en España*. A García Ed. Farmaindustria, Serie Científica. Madrid 2001: 81-92.
- García A, García M. Sustitución de medicamentos: equivalencias e inequivalencias. En: *El ensayo clínico en España*. A García Ed. Farmaindustria, Serie Científica. Madrid 2001: 93-118.



Madrid 18 - 21 de Abril 2005

OBJETIVO CONCRETOS

El objetivo del curso consiste en introducir al alumno en el conocimiento de la farmacoeconomía (FE), así como en informar de los instrumentos y modelos de desarrollo, que se emplean de forma habitual en el proceso de evaluación económica de medicamentos. El curso se plantea como una serie de sesiones interactivas, que incluye tanto clases teóricas como prácticas, con tiempo para discusión, trabajos en grupo y lecturas dirigidas.

De forma más concreta los objetivos generales del curso son:

- Describir los tipos de evaluaciones económicas de medicamentos.
- Entender los conceptos y la metodología básica de la evaluación económica de tecnologías sanitarias.
- Analizar las necesidades actuales para efectuar análisis de evaluación económica de medicamentos como instrumento de ayuda en la toma de decisiones.
- Discutir cuándo debería incorporarse una evaluación económica a un protocolo de ensayo clínico aleatorizado (ECA).
- Conocer la metodología de los estudios de calidad de vida, los requisitos que deben cumplir los instrumentos empleados para su valoración y el cálculo de las utilidades o preferencias de los pacientes.

PROGRAMA

INTRODUCCIÓN

- El proceso de investigación de nuevos fármacos

CONCEPTOS BÁSICOS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA

- ¿Por qué es necesario evaluar? ¿Qué utilidades tiene?
- Eficacia, efectividad o eficiencia
- Conceptos básicos en FE. ¿Qué es el coste oportunidad? ¿Qué es un QUALY? ¿Y un AVAC?

COSTES SANITARIOS: TIPOS Y OBTENCIÓN

- El concepto de coste
- ¿Qué costes deben considerarse?
- Obtención de los costes

EL MÁS EMPLEADO:

EL ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD

- Desarrollo de un árbol de decisión
- Costes y asunciones. Cálculo basal
- Análisis de sensibilidad

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS FE

- Como revisar un coste-efectividad

IMPLICACIONES DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS EN LOS AGENTES DECISORES

- Autoridades sanitarias, farmacéuticas, gerentes, médicos

LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

- Escalas de medición ¿Genéricas o específicas?
- Los cuestionarios SF-36 y el EQ-5D
- Cálculo de utilidades y preferencias de los pacientes. Ejercicio práctico

FARMACOECONOMÍA Y MBE (MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA): HACIA UNA FARMACOTERAPIA BASADA EN LA EFICIENCIA

- Criterios para valorar la validez y fiabilidad de los datos de eficacia de un ECA. La lista-guía CONSORT.
- La guía GINF (guía para la incorporación de nuevos fármacos). El uso del NNT en la evaluación económica. Un ejemplo práctico.

COORDINADORES DEL CURSO

Antonio J. García Ruiz
Francisco Martos Crespo

ORGANIZACIÓN

Fechas: del 18 al 21 de abril de 2005
Horario: 10 a 14 horas y de 16 a 18 horas, (jueves 21, de 6 a 19)
Lugar: OMC. Madrid

PRECIO

No socios SEF: 700 Euros
Socios SEF: 150 Euros

INSCRIPCIONES HASTA 4 ABRIL

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

EPOC: Tratamiento Farmacológico

M.M. Láinez Sánchez y J.M. Recalde Manrique

La EPOC es una enfermedad grave que supone un problema de salud pública de gran magnitud, al afectar al 9% de la población comprendida entre 40 y 70 años. Constituye la cuarta causa de muerte en los países de nuestro entorno y se prevé que su morbilidad se triplicará dentro de diez años; representando un elevado coste sanitario, al producir incapacidad y disminuir la calidad de vida de los pacientes. El consumo de tabaco es el principal y casi exclusivo factor de riesgo, siendo la deshabituación al mismo la medida más eficaz para frenar la progresión de la enfermedad. El objetivo del tratamiento farmacológico en la EPOC es prevenir y controlar los síntomas de la enfermedad, para reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud de los pacientes.

M.M. Láinez Sánchez
J.M. Recalde Manrique

Centro Andaluz de
Información de
Medicamentos (CADIME).
Escuela Andaluza de Salud
Pública.
Consejería de Salud.
Granada.

Correspondencia
J.M. Recalde Manrique
Centro de Documentación e
Información
de Medicamentos.
Campus Universitario
de Cartuja.
Cuesta del Observatorio, 4
18080 Granada.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede considerarse una enfermedad grave, cuyo principal y casi exclusivo factor de riesgo es el consumo de tabaco. Constituye la enfermedad respiratoria de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en nuestro medio (1,2). Durante muchos años esta enfermedad ha sido infradiagnosticada, pese a tener unas consecuencias que tienden a ser fatales a medio plazo y a estar bastante más extendida de lo que parece, lo que puede deberse en cierta medida a una definición imprecisa y variable a lo largo del tiempo (2). El tabaquismo es el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la enfermedad, aunque sólo una parte de los fumadores evolucionan hasta presentar las alteraciones anatomopatológicas propias de la EPOC, originadas por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco (3,4).

La EPOC se caracteriza por la presencia de un trastorno ventilatorio de causa obstructiva, carácter crónico y poco reversible. Cursa con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] y una reducción

de la relación FEV₁/capacidad vital forzada [FVC]); considerándose que existe una obstrucción al flujo aéreo cuando tras una espirometría forzada el FEV₁ es < 80% del valor de referencia y la relación FEV₁/FVC es < 70% (1,3,5-11). En nuestro país, basándose en el valor del FEV₁, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha propuesto la siguiente clasificación de la EPOC (1,4,7): 1) leve: FEV₁ entre el 60 y el 80% del valor de referencia; 2) moderada: FEV₁ entre el 40 y el 59% del valor de referencia; y, 3) grave: FEV₁ <40% del valor de referencia.

Las reagudizaciones o exacerbaciones de la EPOC constituyen el principal motivo de consulta médica, así como de ingreso hospitalario en estos pacientes, siendo la mortalidad asociada a las exacerbaciones del 14% (6). Aunque se carece de una definición uniformemente aceptada, se puede definir como el empeoramiento de la sintomatología de los pacientes, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, purulencia del esputo, aumento de la tos o cualquier combinación de estos síntomas (5,7,10). Suelen estar causadas por infecciones y por la contaminación ambiental;

si bien, la causa no se puede identificar hasta en la tercera parte de los casos. Siendo tema de controversia el papel que juegan en su génesis las infecciones bacterianas (4,5).

2. TRATAMIENTO DE LA EPOC: OBJETIVOS

En los últimos años se han publicado diferentes guías clínicas sobre el tratamiento de la EPOC por parte de diferentes sociedades científicas nacionales e internacionales (1,8-12). Recientemente se ha publicado una versión preliminar de la guía del *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* (10) que incluye el grado de evidencia científica. En la literatura existen publicaciones en las que se comparan algunas de estas guías (12). Para unificar criterios en la atención de los pacientes con EPOC, se ha puesto en marcha el programa internacional *GOLD*, que lidera la elaboración de guías de diagnóstico y tratamiento de la EPOC a nivel mundial (5). Asimismo, en España también se han publicado diversos documentos de consenso (1,3,4).

Para que el tratamiento de la EPOC sea eficaz es preciso evaluar la enfermedad, supervisarla y reducir los factores de riesgo (1,3,5,10). Los principales objetivos del tratamiento son (5,6): abandonar el hábito tabáquico; evitar la progresión de la enfermedad (preservando la función pulmonar o reduciendo su deterioro); aliviar los síntomas y prevenir agudizaciones; mejorar el estado general de salud, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio; prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones, minimizar los efectos adversos de la medicación; prevenir y tratar las exacerbaciones; y, reducir la mortalidad.

3. TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

3.1. Medidas generales: Abandono del tabaco

El tabaco desempeña un importante papel en la patogenia de la enfermedad, al ser causante del inicio del proceso inflamatorio. La prevención primaria de la EPOC deberá dirigirse en este sentido, ya que el abandono del mismo, la medida más eficaz para frenar la progresión de la enfermedad (3,7,10,13). En los pacientes con EPOC hay una disminución del FEV₁, progresiva e irreversible, más acelerada que en la población normal. Hasta ahora, el abandono del tabaco constituye la única medida eficaz para disminuir la caída del FEV₁ (14).

Se dispone de numerosos y variados métodos para la deshabituación al tabaco (no farmaco-

lógicos y farmacológicos), utilizándose con frecuencia varios sistemas de forma simultánea. Y recomendándose el tratamiento farmacológico cuando las medidas de apoyo no son suficientes (5). Numerosos estudios indican que la terapia sustitutiva con nicotina (chicles y sistemas de liberación transdérmica) aumentan considerablemente la tasa de abstinencia a largo plazo (5,15). Existen pocas evidencias de que los ansiolíticos ayuden a dejar de fumar; algunos antidepresivos -como bupropión y nortriptilina- pueden ser eficaces en la deshabituación tabáquica, aunque no está claro que estos efectos sean específicos, o bien se trate de un efecto de clase (16).

3.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento farmacológico en la EPOC es prevenir y controlar los síntomas de la enfermedad, para reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud del paciente y la tolerancia al ejercicio. Ninguno de los medicamentos existentes para el tratamiento de esta enfermedad ha mostrado su eficacia para reducir el declive progresivo a largo plazo de la función pulmonar (5).

3.2.1. Broncodilatadores

Los broncodilatadores (beta-agonistas, anticolinérgicos) constituyen la base del tratamiento farmacológico de esta enfermedad al facilitar el flujo aéreo. Suelen mejorar la sintomatología, aunque no siempre producen cambios en los valores espirométricos o éstos son de escasa magnitud. Resulta preferible utilizar estos agentes en inhalación, ya que al administrarlos por vía oral los efectos adversos sistémicos aumentan (10). Los broncodilatadores se pueden administrar a demanda, o bien de forma regular, para evitar o reducir la aparición de síntomas (5,6,10). Los fármacos más frecuentemente utilizados son los agonistas β_2 de acción corta (fenoterol, salbutamol, terbutalina) o de acción larga (formoterol, salmeterol) (5, 6, 10, 17, 18); y los anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio) o de acción larga (bromuro de tiotropio) (5,6,10,17,19-21) (Tabla 1).

Los broncodilatadores de acción corta se recomiendan como tratamiento empírico inicial, para disminuir la disnea y facilitar la capacidad para realizar ejercicio físico. Reservándose los de acción larga para los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con broncodilatadores de acción corta, o que presenten dos o más exacerbaciones al año. En estos pacientes también puede intensificarse el

El consumo de tabaco es el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la EPOC, aunque sólo una parte de los fumadores evolucionan hasta presentar las alteraciones anatomopatológicas propias de la EPOC, originadas por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco.

tratamiento con broncodilatadores de acción corta o iniciar una terapia combinada, asociándolos a un anticolinérgico de acción corta (10).

Para evaluar la eficacia de la terapia broncodilatadora, además de la función pulmonar, hay que tener en cuenta otros parámetros, como: la mejoría sintomatológica, la posibilidad de poder llevar una vida activa y de realizar ejercicio físico, y la rapidez de la desaparición de los síntomas tras el tratamiento (10). La elección del broncodilatador dependerá de la respuesta clínica individual, de los efectos adversos, de las preferencias individuales y de la relación coste/eficacia (5,6,10,18).

- Agonistas β_2

Producen broncodilatación al relajar directamente la musculatura lisa de las vías respiratorias mediante la estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos y el incremento del AMP cíclico intracelular (5,10,18). Al igual que ocurre con los anticolinérgicos, los agonistas β_2 también reducen la hiperinsuflación pulmonar (estática y dinámica), lo que podría explicar la existencia de beneficios clínicos en ausencia de variaciones claras del FEV₁ (10). Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia asociados a los agonistas β_2 , han sido: tos, irritación orofaríngea, broncoconstricción, palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblor, hipopotasemia, náuseas y vómitos (6).

Los agonistas β_2 de acción larga (formoterol, salmeterol) permiten su administración dos veces al día, frente a los de acción corta (fenoterol, salbutamol, terbutalina) que requieren ser administrados cuatro veces al día (5,10,18). No se dispone de estudios en los que se compare formoterol frente a salmeterol en el tratamiento de la EPOC, pero ambos han mostrado en algunos estudios su eficacia frente a placebo para mejorar la sintomatología, las pruebas de espirométricas y la calidad de vida (10,18).

Se dispone de algunas evidencias que apoyan la eficacia de formoterol y salmeterol en el tratamiento de pacientes con EPOC estable frente a bromuro de ipratropio y a placebo en cuanto a disminuir la frecuencia de utilización de inhaladores como terapia de rescate. Aunque algunos estudios han mostrado el efecto de los agonistas β_2 de acción larga en cuanto a aumentar el FEV₁, no se han observado mejorías en la capacidad de realizar ejercicio, siendo escasa la evidencia disponible sobre la eficacia de estos agentes durante las exacerbaciones (22).

En una revisión sistemática en la que se evaluaba la eficacia de los agonistas β_2 de acción larga en pacientes con EPOC, se concluye que el tratamiento con dichos agentes originó incrementos mínimos en los valores del FEV₁, sin que se produjera mejoría de la calidad de vida o a reducción de la disnea (23).

Los agonistas β_2 de acción corta resultan igual de eficaces al utilizarlos de forma regular que al utilizarlos a demanda (10,24). Según los resultados de una revisión sistemática que incluía 13 ensayos clínicos aleatorizados, el uso de estos fármacos redujo el grado de disnea y mejoró el FEV₁; si bien, la mayoría de los datos provienen de estudios antiguos, de escasa duración y realizados en un reducido número de pacientes (25).

- Anticolinérgicos

Los agentes de acción corta (bromuro de ipratropio) y de acción prolongada (bromuro de tiotropio) producen broncodilatación al reducir la contracción de la musculatura lisa, antagonizando el tono colinérgico endógeno (5,10,18). Su efecto broncodilatador es comparable -o incluso superior- al observado con los agonistas β_2 de acción corta, con un mayor margen de seguridad. Cuando se utilizan conjuntamente con los agonistas β_2 , se observa un efecto broncodilatador aditivo (1,6).

Se dispone de tres ensayos clínicos (26-28) en los que se registraron incrementos del FEV₁ en los tratados con bromuro de ipratropio frente a los tratados con placebo. En uno de éstos, la disnea y la calidad de vida mejoraron significativamente (28); mientras que, en los restantes estudios (26,27) no se pusieron de manifiesto diferencias significativas frente al placebo. También se investigó la necesidad de utilizar tratamiento de rescate, observándose, en dos estudios (26,28) una reducción en su utilización, mientras que en el último estudio no se observaron diferencias significativas (27).

En la actualidad, el bromuro de tiotropio es el único fármaco anticolinérgico de acción prolongada disponible en terapéutica (10). Permite su administración en una única dosis diaria, a diferencia del bromuro de ipratropio que precisa ser administrado cuatro veces al día. En diversos ensayos clínicos a corto plazo el tratamiento con bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa la función pulmonar (FEV₁) de los pacientes, asociándose a mejorías significativas sobre el número de exacerbaciones y la disnea. Por el momento, no está suficientemente establecida su superioridad

No existe un medicamento de elección que se adapte a todos los fumadores, pero numerosos estudios indican que la terapia sustitutiva de nicotina (chicles y sistemas de liberación transdérmica) aumentan considerablemente la tasa de abstinencia a largo plazo.

La medicación broncodilatadora es esencial en el tratamiento sintomático de la EPOC

sobre el bromuro de ipratropio con relación a la mejoría del FEV₁; ni su efecto a largo plazo sobre la evolución de los valores espirométricos (29).

3.2.2. Metilxantinas

Su empleo resulta controvertido al presentar un margen terapéutico estrecho con un débil efecto broncodilatador. Los preparados de teofilina y sus derivados se han utilizado durante muchos años en el tratamiento de la EPOC, al parecer actúan relajando la musculatura lisa de las vías aéreas; si bien, su mecanismo de acción no se conoce por completo (5-7,10).

En una revisión sistemática que incluía 20 ensayos clínicos en los que se evaluaba la eficacia de teofilina oral en pacientes con EPOC estable, se ha observado un modesto efecto sobre los valores de FEV₁ y la capacidad vital, junto a una ligera mejoría de los valores de la gasometría (30).

En el tratamiento de la EPOC estable, la teofilina no parece ofrecer ventajas frente a los broncodilatadores en inhalación (5-7,10). Su administración debería reservarse para pacientes que no responden al tratamiento con broncodilatadores de acción corta o larga; o a los que no se les pueda administrar fármacos en inhalación. En los pacientes que utilicen estos fármacos se precisa controlar su potencial toxicidad y las interacciones, especialmente en personas mayores que pueden presentar cambios farmacocinéticos (10).

3.2.3. Corticoesteroides

No hay consenso sobre su uso en el tratamiento de la EPOC, existiendo claras discrepancias entre las distintas guías disponibles (31). Probablemente, su utilización en esta enfermedad se base en la extrapolación de los resultados obtenidos en el asma, en la que los corticoesteroides inhalados han mostrado su eficacia (10,14); si bien, ambos procesos difieren en su presentación clínica, sustrato inflamatorio y tipo de lesión histológica (10).

Tabla 1 Broncodilatadores inhalados más frecuentemente utilizados							
Fármaco	Presentación	Especialidades farmacéuticas	Dosis media / intervalo	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de la acción
Agonistas β₂							
Salbutamol	IPC: 100 mg/puls 200 dosis	Buto Asma®, Ventolin®	200 mg/4-6 h	1.600 mg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
Terbutalina	IPC: 250 mg/puls 400 dosis	Terbasmin®	500 mg/4-6 h	6.000 mg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
	IPS: 500 mg/puls polvo 200 dosis	Terbasmin Turbuhaler®					
Salmeterol	IPC: 25 mg/puls 60 y 120 dosis	Beglan®, Betamican®, Inaspir®, Serevent®	50 mg/12 h	200 mg/día	18 min	3-4 h	12 h
	IPS: 50 mg 60 alvéolos	Beglan Accuhaler®, Betamican Accuhaler®, Inaspir Accuhaler®, Serevent Accuhaler®					
Formoterol	IPC: 12 mg/puls 50 dosis	Broncoral®, Foradil®, Neblik®	12 mg/12 h	48 mg/día	1-3 min	2 h	12 h
	IPS: 12 mg 60 cápsulas	Broncoral®, Foradil®, Neblik®					
	IPS: 4,5 y 9 mg/puls 60 dosis	Oxis Turbuhaler®					
Anticolinérgicos							
Ipratropio, bromuro	IPC: 20 mg/puls 300 dosis	Atrovent®	20-40 mg/ 6-8 h	320 mg/día	15 min	30-60 min	4-8 h
	IPS: 40 mg 60 cápsulas	Atrovent®					
Tiotropio, bromuro	IPS: 18 mg 30 cápsulas	Spiriva® + Disp. HandiHaler®	18 mg/24 h	18 mg/24 h	30 min	1,5-3 h	24h
Tomada y modificada de (6,17,19-21). IPC: inhalador presurizado convencional (pMDI). IPS: inhalador en polvo seco (DPI). Puls: pulsación; Disp: dispositivo.							

Los broncodilatadores de acción corta se recomiendan como tratamiento empírico inicial para disminuir la disnea

Los principales estudios realizados sobre este tema ofrecen, por el momento, resultados contradictorios y poco concluyentes; no habiéndose observado que la administración de corticoesteroides inhalados –incluso a dosis elevadas– reduzca el número de células inflamatorias ni los niveles de citoquinas en pacientes con EPOC. Resulta preferible su utilización por vía inhalatoria, al presentar por esta vía mejor perfil de seguridad (10,14,32).

Con relación a los estudios realizados en los últimos años para establecer el papel de los corticoesteroides inhalados cabe destacar algunos en los que no han mostrado una mejoría significativa de la función pulmonar ni del grado de protección frente a otros broncodilatadores (31):

Estudio *EUROSCOP*, realizado con budesonida incluía 1277 pacientes con EPOC leve ($FEV_1 < 75\%$). Aunque se observó una ligera mejoría del FEV_1 en los 6 primeros meses, ésta desapareció a los tres años (33).

Estudio *CCS (Copenhagen City Lung Study)*, realizado en 290 pacientes con EPOC leve. Tras 36 meses no se observó ningún beneficio clínico con la administración de budesonida inhalada frente a placebo (34).

Estudio *LHS (Lung Health Study II)*, realizado en 1116 pacientes con EPOC leve. En él se evalúa la eficacia de triamcinolona inhalada. El tratamiento con el corticoesteroide no redujo el declive en los valores de FEV_1 en pacientes con EPOC; si bien, se asoció a una menor reactividad de las vías respiratorias y a cierta mejoría de la sintomatología (35).

El estudio *ISOLDE*, realizado en 751 pacientes con EPOC grave tenía como objetivo establecer el efecto a largo plazo de la fluticasona. Sus resultados mostraron una mejoría del declive del FEV_1 , -sin alcanzar significación estadística-, una disminución en el número de exacerbaciones y una mejoría de la calidad de vida (36).

Asimismo, se dispone de dos meta-análisis sobre el tratamiento de la EPOC con corticoesteroides inhalados. En el primero su uso disminuía el declive del FEV_1 , especialmente a dosis relativamente elevadas (37). Mientras que en el segundo su uso durante 24 a 54 meses, no tuvo un efecto significativo sobre el FEV_1 (31).

La administración de corticoesteroides por vía inhalatoria no está desprovista de riesgos para el paciente; así, su utilización multiplica por

dos el riesgo de padecer candidiasis oral o la aparición de hematomas cutáneos, observándose un ligero efecto sistémico al disminuir los niveles de cortisol en sangre; asimismo, su uso se ha asociado a la aparición de cataratas (38). No se ha puesto de manifiesto el efecto de los corticoesteroides inhalados a dosis convencionales sobre la densidad mineral ósea o el riesgo de fracturas en pacientes con asma o con EPOC moderada (39).

La información disponible con relación al uso de corticoesteroides por vía oral es menos favorable aún. Un meta-análisis que incluía 15 estudios -con un total de 445 pacientes- en los que se evaluaba el tratamiento con corticoesteroides orales (prednisona) en pacientes con EPOC estable, ha mostrado que el efecto de los corticoesteroides sobre el FEV_1 es modesto (incluso a dosis elevadas), sin que su utilización se asocie a un aumento de la capacidad vital o la calidad de vida (40). No existiendo evidencias que demuestren su beneficio a largo plazo, si bien éste conlleva un riesgo de efectos adversos, en ocasiones graves. Su uso durante periodos prolongados de tiempo puede asociarse a la aparición de miopatía esteroidea que favorece el desarrollo de debilidad muscular, reducción de la funcionalidad e insuficiencia respiratoria, en los pacientes con EPOC avanzada (5).

En algunos pacientes con EPOC muy avanzada, los corticoesteroides podrían ser de utilidad, en el tratamiento de las exacerbaciones. Cuando se empleen durante un periodo largo de tiempo, la dosis empleada será lo más baja posible; siendo necesario controlar la aparición de osteoporosis y administrar un tratamiento preventivo, especialmente en los mayores a los 65 años (10).

Los corticoesteroides inhalados podrían adicionarse al tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada en pacientes que presenten un $FEV_1 \leq 50\%$ y que hayan tenido dos o más exacerbaciones de la enfermedad que precisaran tratamiento antibiótico o corticoesteroides orales en los últimos 12 meses (10).

3.2.4. Asociaciones

Los fármacos broncodilatadores actúan sobre las vías aéreas y la función pulmonar a través de diferentes mecanismos, su asociación podría ofrecer ventajas para algunos pacientes con EPOC. Entre los distintos tipos de asociaciones recomendadas, se encuentran: 1) agonistas β_2 + anticolinérgicos; 2) agonistas β_2 + teofilina; 3) anticolinérgicos + teofilina; y, 4) agonistas β_2 +

El uso combinado de fármacos en la EPOC puede aportar beneficios clínicos, reduciéndose los potenciales efectos adversos

corticoesteroides inhalados. No se dispone de revisiones sistemáticas en las que se evalúen estas asociaciones; si bien, si son abundantes los ensayos clínicos controlados realizados (10). En España están autorizadas para el tratamiento de la EPOC las combinaciones de: agonistas β_2 de acción corta + anticolinérgicos (salbutamol + bromuro de ipratropio) (41); y agonistas β_2 de acción larga + corticoesteroides en inhalación (formoterol + budesonida) (42), (salmeterol + fluticasona) (43).

3.2.4.1. Agonistas β_2 de acción corta + anticolinérgicos

La asociación de salbutamol + bromuro de ipratropio ha mostrado ser más eficaz que la administración de cada agente por separado (10,44-46), produciendo un incremento del FEV₁ superior y más duradero, sin evidencias de taquifilaxia en tratamientos de hasta 90 días de duración (5).

3.2.4.2. Agonistas β_2 de acción larga + corticoesteroides inhalados

En un meta-análisis (47) que incluía cuatro ensayos clínicos con la asociación de corticoesteroides en inhalación + agonistas β_2 de acción prolongada frente a la monoterapia y/o placebo, solamente en uno de estos ensayos (48) la asociación (formoterol + budesonida) fue superior frente al broncodilatador, en cuanto a reducir el riesgo de exacerbaciones graves. A diferencia del asma, su utilización en la EPOC resulta prematura, sin que se hayan establecido sus ventajas frente a la monoterapia; precisándose de más estudios que establezcan su lugar en la terapéutica de esta enfermedad.

La asociación de formoterol + budesonida está autorizada en España para el tratamiento de pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 50%) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos tras seguir tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción larga (42). Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos (48-49), uno de ellos como *abstract* (49). El estudio publicado en su totalidad, es un ensayo clínico a doble ciego en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de esta asociación de fármacos frente a placebo, budesonida y formoterol. Los resultados de este estudio muestran que la asociación reduce la media de reagudizaciones graves por paciente y año en el 24% frente a placebo, y en el 23% frente a formoterol; elevándose el FEV₁ en el 15% frente a placebo y en el 9% frente a budesonida (48).

La asociación de salmeterol + fluticasona está indicada para el tratamiento de pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 50% del normal) y un historial de exacerbaciones repetidas, con presencia de síntomas significativos pese al uso regular de broncodilatadores (43). Con esta combinación de fármacos se han realizado diversos ensayos clínicos en pacientes con EPOC (50-52). Según los resultados de uno de ellos con 691 pacientes, la administración de salmeterol + fluticasona mejoraría la obstrucción de las vías respiratorias, aportando otros beneficios clínicos, como: reducción de la disnea, y de la utilización de tratamientos de rescate con salbutamol, y mejoría del estado general (50).

En otro ensayo clínico –realizado en 723 pacientes durante 24 semanas- la utilización de salmeterol + fluticasona aportó mejoría clínica y de la función pulmonar matinal, siendo superior a la utilización de estos fármacos por separado, sin producir más efectos adversos (51). En el estudio TRISTAN, la utilización de salmeterol + fluticasona mostró controlar la sintomatología y mejorar la función pulmonar de los pacientes con EPOC, frente a la utilización de estos fármacos aisladamente, sin que se haya detectado un mayor riesgo de efectos adversos (52).

Por último, en un estudio retrospectivo realizado en pacientes con EPOC, tratados en el ámbito de la atención primaria de salud en el Reino Unido, se observó que el uso regular de fluticasona –ya sea de forma aislada o en combinación con salmeterol- se asociaba a un aumento de la supervivencia (53).

3.2.5. Mucolíticos

El empleo de agentes con acción mucolítica resulta controvertido ya que, aunque pueden dar lugar a un ligero descenso del número de exacerbaciones en pacientes con EPOC, las evidencias disponibles son limitadas al haberse realizado la mayoría de los estudios en pacientes con bronquitis crónica, y no –específicamente- en pacientes con EPOC (1,10). En una revisión sistemática que incluía 23 estudios con mucolíticos (en su mayoría, N-acetilcisteína) en adultos con bronquitis crónica o EPOC se observó que el tratamiento con estos fármacos reducía ligeramente las exacerbaciones agudas, sin efecto aparente sobre la evolución del FEV₁ o sobre la necesidad de hospitalización; no observándose diferencias entre los diferentes agentes (54).

El empleo de agentes mucolíticos en la EPOC estable puede reducir el número de exacerbaciones

Por otra parte, en un estudio en el que se analizaban los resultados de dos revisiones sistemáticas –una de ellas la anterior- e incluía once ensayos aleatorizados con 2.500 pacientes, se observó que en nueve de los ensayos, no padecieron reagudización el 49% de los que tomaban N-acetilcisteína y el 31% de los que tomaban placebo. El beneficio relativo fue del 1,6 (95% intervalo de confianza de 1,4 a 1,8) y el número necesario de tratamientos para prevenir la exacerbación fue de 5,8 (4,5 a 8,1). En cinco de los ensayos, el 61% de los pacientes consideraron como bueno o excelente el tratamiento con N-acetilcisteína frente al 35% del grupo placebo (55).

La utilización de mucolíticos podría considerarse, especialmente, en pacientes con EPOC estable que presentan tos crónica productiva. Reservándose el tratamiento continuado para aquellos pacientes que presenten una mejoría clínica evidente en tér-

minos de reducción de la frecuencia de tos y de la producción de esputo (10).

3.2.6. Vacunaciones

Se recomienda administrar de forma anual la vacuna antigripal al disminuir la morbilidad durante los períodos epidémicos, pudiendo reducir a la mitad la mortalidad y la evolución a formas graves. Sin embargo, no se recomienda la administración de la vacuna antineumocócica de forma generalizada en estos pacientes (56). Asimismo, tampoco está recomendado el empleo de agentes inmunomoduladores ni de vacunas microbianas polivalentes al ser la información disponible muy limitada, no existiendo evidencia científica que apoye su eficacia en estos pacientes (1,5).

3.3. Otros tratamientos

Resulta de especial importancia que los pacientes con EPOC eviten un estilo de vida sedentario, por lo que se recomienda la práctica

Tabla 2 | Tratamiento del paciente con EPOC estable

Medidas Generales

Abandono del consumo de tabaco (inclusión en programa de deshabituación, si es preciso).
Vacunación antigripal anual.
Vacunación antineumocócica, si existe indicación.
Practicar ejercicio de forma regular.

Tratamiento específico

EPOC leve*

- Agonistas β_2 de acción corta a demanda en el caso de presentar disnea o sibilancias.

EPOC moderada*

- *Pacientes poco sintomáticos:*

Agonistas β_2 de acción corta a demanda

- *Pacientes sintomáticos:*

Anticolinérgico inhalado o agonista β_2 de acción prolongada inhalado en pauta fija

- *Si persisten los síntomas:*

Asociar ambos

- *Si persisten los síntomas*

Añadir teofilina. Retirar si no se comprueba su efectividad

Considerar los corticoesteroides inhalados** y posibilidad de entrar en programa de rehabilitación respiratoria.

EPOC grave*

- El mismo tratamiento broncodilatador que en la EPOC moderada y añadir corticoesteroides inhalados

- Considerar la inclusión en programa de rehabilitación

- Valorar la situación nutricional y eventual ajuste nutricional

- Evaluar la posibilidad de indicación de oxigenoterapia domiciliaria

- *Si persisten los síntomas:*

• Ensayo terapéutico con corticoesteroides orales**; si existe mejoría objetiva (espirometría), aumentar la dosis de corticoesteroides inhalados o continuar con dosis bajas de corticoesteroides orales.

• Evaluar la gravedad del enfisema. Si es marcado, considerar la posibilidad de cirugía de reducción de volumen pulmonar.

• En pacientes menores de 65 años, considerar la posible indicación de trasplante pulmonar.

* EPOC leve: FEV₁ entre el 60 y el 80% del valor de referencia. EPOC moderada: FEV₁ entre el 40 y el 59% del valor de referencia. EPOC grave: FEV₁ <40% del valor de referencia.

** La prueba de reversibilidad a corticoesteroides orales no predice la respuesta a los corticoesteroides.

regular de **ejercicio** (aunque éste sea simplemente caminar), al haberse puesto de manifiesto su efecto positivo en diversos ensayos clínicos en pacientes con EPOC de moderada a grave. Asimismo, el seguimiento de programas de fisioterapia mejora la disnea, aumentando la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida de los pacientes. Los programas de **rehabilitación respiratoria** podrían estar indicados para aquellos pacientes que, tras un tratamiento farmacológico óptimo, presenten limitaciones frente al esfuerzo. Situación que suele darse en pacientes con enfermedad moderada-grave; si bien, el FEV₁ no parece útil como criterio de selección (1,3,5,7,9,10).

Durante los periodos de exacerbación en pacientes con EPOC grave puede ser necesario el tratamiento con anti-bióticos

A medida que la EPOC progresa, los pacientes presentan frecuentemente hipoxia. Cuando ésta es leve resulta bien tolerada; cuando es grave, pueden aparecer signos de *cor pulmonale* (10). Los resultados de una revisión sistemática muestran que la **oxigenoterapia** a largo plazo mejoró la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave (PO₂ arterial < 8.0 kPa). Si bien, no parece mejorar la supervivencia en pacientes con hipoxemia moderada o en los que sólo presentan desaturación arterial por la noche. La oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) -durante un mínimo de 15 horas al día- mejoró la supervivencia de algunos pacientes con respecto a su uso solo durante la noche (57). La OCD está indicada para pacientes cuya PaO₂ sea <55 mm Hg; o bien en los que oscile entre 55 y 60 mm Hg, si existen indicios de repercusión orgánica (1,5,7).

Algunos pacientes con EPOC se pueden beneficiar de **procedimientos quirúrgicos** dirigidos a mejorar la función pulmonar y la calidad de vida. Dentro de estos procedimientos se incluyen: el trasplante pulmonar, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y la bullectomía. Estas intervenciones, asociadas a una elevada morbi-mortalidad, están indicadas exclusivamente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, que no hayan mejorado con el tratamiento convencional (1,3,5,7).

4. TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

El tratamiento del paciente con exacerbación de EPOC leve a moderada puede realizarse en el domicilio del paciente; estando indicado el ingreso hospitalario cuando existan criterios de gravedad o factores de riesgo que así lo aconsejen (4,7). Se recomienda realizar un seguimiento a las 48-72 horas de la primera consulta para modificar el tratamiento o valorar la

necesidad –en caso de evolución desfavorable- del ingreso hospitalario (4,7,10,32).

4.1. Tratamiento farmacológico

4.1.1. Broncodilatadores

El aumento de la disnea, constituye un síntoma común durante las exacerbaciones de EPOC. Habitualmente el tratamiento consiste en administrar broncodilatadores de acción corta a dosis mayores a las utilizadas cuando el paciente estaba en situación estable (10). Asimismo, los broncodilatadores pueden administrarse mediante el mismo sistema de inhalación empleado habitualmente: inhaladores de cartucho presurizado [pMDI]; de polvo seco [DPI]; o, en caso de necesidad pueden emplearse nebulizadores, de gran utilidad en pacientes con bajo nivel de conciencia, ya que no precisa de coordinación activación-inspiración (10,21).

La selección del sistema de inhalación depende de la dosis, la capacidad del paciente para manejar el dispositivo y la disponibilidad de personal sanitario que supervise el tratamiento. Cuando se utilicen nebulizadores (siempre de forma provisional), se recomienda volver a utilizar el dispositivo de inhalación habitual tan pronto como sea posible; esto permitirá que el paciente pueda continuar el mismo tratamiento en su domicilio. Si el paciente presenta hipercapnia o acidosis, el nebulizador deberá funcionar mediante chorro de aire, en vez de oxígeno, para evitar el empeoramiento de la hipercapnia; y, en caso de necesidad de administrar oxígeno será a bajas concentraciones (10).

Durante el tratamiento domiciliario se recomienda emplear broncodilatadores de acción rápida a dosis elevadas (4,5,7). Dependiendo del tratamiento habitual, se incrementará la dosis de bromuro de ipratropio; o bien, se iniciará el tratamiento con un agonista β_2 de acción corta (salbutamol o terbutalina), con el objetivo de alcanzar un máximo efecto broncodilatador. En caso de necesidad pueden administrarse de forma combinada, al ser su efecto broncodilatador aditivo, disminuyendo los efectos adversos (7).

Durante el tratamiento hospitalario –en caso de exacerbación- puede requerirse administrar dosis elevadas de broncodilatadores (intentando alcanzar la dosis máxima óptima) asociando un agonista β_2 de acción corta y un anticolinérgico (7).

El empleo de los preparados de teofilina y sus derivados resulta controvertido, al presentar un débil efecto bronco-dilatador

4.1.2. Metilxantinas

La mayoría de los consensos internacionales contemplan la utilización de metilxantinas (teofilina, aminofilina) durante las exacerbaciones graves de EPOC, al mejorar la depresión respiratoria; si bien, son escasos y de baja significación estadística los estudios en los que se apoya esta recomendación. En una revisión sistemática que incluía tres ensayos clínicos controlados frente a placebo, no se observaron diferencias significativas en la función pulmonar o la sintomatología (58).

La teofilina por vía intravenosa tan sólo debería utilizarse en las exacerbaciones como tratamiento coadyuvante, en caso de falta de respuesta a los broncodilatadores en nebulización. Se deberá vigilar la aparición de interacciones, así como manifestaciones de toxicidad en pacientes previamente tratados con este fármaco por vía oral. Recomendándose realizar determinaciones de los niveles plasmáticos de teofilina, comenzando a las 24 horas tras el inicio del tratamiento, ajustando la dosis pacientes bajo tratamiento antibiótico con macrólidos o fluoroquinolonas (10).

4.1.3. Corticoesteroides

Su empleo en pacientes con exacerbación de EPOC leve a moderada –tratados en su domicilio– no es siempre necesario, aunque no se interrumpirán si el paciente recibía paralelamente corticoesteroides inhalados (4). No obstante, si al realizar el seguimiento de estos pacientes no se aprecia mejoría o se observa que presenta una intensa disnea, se aconseja iniciar tratamiento con corticoesteroides orales, durante periodos cortos de tiempo (<14 días) para evitar la aparición de efectos adversos graves (4,7,10,32). En el consenso GOLD, se propone su utilización en las exacerbaciones, cuando el FEV₁ sea inferior al 50% del valor teórico (5). Se dispone de un meta-análisis que incluye distintos ensayos controlados en el que se encontró un efecto significativo del tratamiento con estos fármacos sobre el aumento del FEV₁ durante las exacerbaciones (59).

En los pacientes ingresados, se suelen utilizar corticoesteroides orales (junto a otras terapias), siempre que no estén contraindicados (10). Este tratamiento se mantendrá durante 3 o 4 días y se reducirá de forma progresiva (4). Al igual que ocurría con los corticoesteroides en inhalación, en los que reciben corticoterapia oral prolongada es importante considerar la necesidad de un tratamiento preventivo de la osteoporosis (10).

4.1.4. Antibióticos

Tanto durante las exacerbaciones como en los periodos de estabilidad de la EPOC, pueden aislarse bacterias en el esputo; utilizándose con frecuencia antibióticos cuando el esputo es purulento. Las bacterias que se aíslan durante las exacerbaciones son sensibles a los antibióticos de amplio espectro; si bien, no se dispone de evidencias que apoyen realizar una profilaxis antibiótica continua para disminuir su frecuencia. Existiendo cierta controversia sobre su posible beneficio durante estos periodos; y, en especial, si deberían restringirse a los pacientes con esputo purulento. Esto es debido –fundamentalmente– a los criterios diferentes utilizados en los estudios, lo que dificulta su análisis conjunto (10).

En reciente *Guía NICE* (10) las recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano durante las exacerbaciones de EPOC se basan en dos recientes guías de práctica clínica (60,61), que incluye entre otros, un meta-análisis realizado en 1995 (62). Dadas las limitaciones metodológicas observadas, en los estudios publicados, la *Guía NICE* incluyó únicamente los ensayos controlados. Los antibióticos estudiados, fueron: tetraciclina, doxiciclina, cloranfenicol, penicilina, estreptomina, ampicilina, amoxicilina y cotrimoxazol. El hecho de que no se incluya en algunos de estos estudios la definición de exacerbación de EPOC puede limitar la interpretación de los datos (10).

De acuerdo con las recomendaciones de esta guía, en las exacerbaciones los antibióticos estarían indicados en caso de una historia de esputo purulento (4,10). Los pacientes que no presenten esputo purulento no necesitan ser tratados con antibióticos, salvo que presenten signos o sintomatología compatibles con una neumonía (10).

Como el tratamiento empírico inicial podría emplearse una aminopenicilina, un macrólido o una tetraciclina (10). No obstante, teniendo en cuenta los patrones de resistencia bacteriana de nuestra comunidad se aconseja como terapia empírica emplear amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda generación o fluoroquinolonas de nueva generación (7).

4.1.5. Mucolíticos

Los ensayos clínicos sobre utilización de agentes mucolíticos (ambroxol, bromhexina, yoduro potásico, carbocisteína, etc.) en pacientes con exacerbación de EPOC no han mostrado su beneficio en cuanto a mejorar la función ventilatoria; si bien, en algunos se ha observado

una mejoría subjetiva de la sintomatología, asociada a una disminución de la viscosidad del esputo (61).

4.2. Otros tratamientos

En relación a la **fisioterapia torácica**, los ensayos clínicos realizados para evaluar su eficacia en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC, no han mostrado mejorar la función ventilatoria a corto plazo (61).

Durante las exacerbaciones la disnea parece empeorar, lo que puede conducir a situaciones de hipoxia. La mayoría de los estudios disponibles sobre **oxigenoterapia** durante las exacerbaciones son muy antiguos, y sin grupo control (10). La oxigenoterapia constituye una parte fundamental del tratamiento de las exacerbaciones al tener como objetivo mantener una adecuada oxigenación tisular. En los casos no complicados puede conseguirse con facilidad una oxigenación adecuada ($\text{PaO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$, 60 mmHg o $\text{SaO}_2 > 90\%$); si bien puede aparecer retención de CO_2 de forma insidiosa, por lo que se aconseja realizar gasometrías arteriales periódicas. En el caso de que el paciente presente un $\text{pH} < 7.35$ puede considerarse la necesidad del soporte ventilatorio. Se recomienda el empleo de mascarillas con efecto Venturi –por su precisión– como fuente de administración controlada de oxígeno, aunque –probablemente– sean peor aceptadas por los pacientes que las cánulas nasales (4,5,7,10).

El **soporte ventilatorio no invasivo de presión positiva** constituye el tratamiento de elección durante las exacerbaciones de EPOC en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica persistente, al presentar ventajas notables frente a la ventilación mediante intubación (10). Se dispone de una revisión sistemática (63) y un meta-análisis (64) en el que se revisaron los estudios disponibles. Ambas publicaciones coinciden en señalar que su uso durante las exacerbaciones reducía la estancia hospitalaria, mortalidad y necesidad de intubación y ventilación invasiva (7). Este tipo de terapia parece de mayor utilidad en pacientes graves; aunque, determinados pacientes no responden de forma adecuada al soporte ventilatorio no invasivo y requieren intubación (10).

Durante la hospitalización de pacientes con exacerbaciones de EPOC se pueden utilizar otras medidas terapéuticas de soporte, como: administración de líquidos (controlando el balance de fluidos); administración de suplementos nutritivos; tratamiento anticoagulante en pacientes inmovilizados, o en pacientes

deshidratados; y, la realización de un adecuado drenaje del esputo. La percusión manual (*clapping*) o mecánica del tórax y el drenaje postural de secreciones pueden ser de utilidad en pacientes con un volumen de esputo superior a 25 mL/día o con atelectasia lobular (5).

5. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante en la EPOC. En los estadios precoces, la progresiva degradación de la función pulmonar puede retrasarse tras la interrupción del consumo de tabaco, lo que representa en la práctica la medida de tratamiento más eficaz. El tratamiento debe realizarse de forma individualizada y gradual, comenzando por el abandono del tabaco. La intensidad del tratamiento se incrementará de forma paulatina, en función de la gravedad de los síntomas, la limitación al flujo aéreo, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la aparición de complicaciones, la existencia de insuficiencia respiratoria, la comorbilidad y la situación general de salud del paciente (7).

Entre las diversas alternativas de tratamiento farmacológico de la EPOC, de acuerdo con las evidencias y revisiones sistemáticas realizadas, se distinguen algunos agentes de eficacia únicamente sintomática; no pareciendo que existan diferencias significativas de eficacia entre las principales clases de fármacos comercializados. Teniendo en cuenta esta situación, resulta preferible la utilización de agentes de los que se dispone una mayor experiencia de uso como es el caso de bromuro de ipratropio, entre los anticolinérgicos; de salbutamol o terbutalina, entre los agonistas β_2 de acción corta; de beclometasona entre los corticoesteroides inhalados; y prednisona o metilprednisolona, entre los corticoesteroides orales (56).

La importancia del tratamiento de los episodios de exacerbación depende del estado del enfermo; así, la aparición de insuficiencia respiratoria puede ser indicativa de un riesgo vital (56).

En la *Tabla 2* se presenta una propuesta para el tratamiento del paciente con EPOC estable, incluyendo medidas generales y específicas (en función de la gravedad del cuadro).

6. CONCLUSIONES

El tratamiento de la EPOC en el paciente estable debe realizarse de forma individualizada, comenzando por el abandono del tabaco e incrementar la intensidad del tratamiento de

La oxigenoterapia constituye una parte fundamental del tratamiento de las exacerbaciones

forma paulatina. El tratamiento farmacológico incluye principalmente: broncodilatadores y corticoesteroides.

La medicación broncodilatadora es esencial en el tratamiento sintomático de la EPOC. Se prefiere la administración en inhalación ya que disminuye la aparición de efectos adversos y es más eficaz que la vía oral.

Los broncodilatadores de acción corta (fenoterol, salbutamol, terbutalina; bromuro de ipratropio) se recomiendan como tratamiento empírico inicial para disminuir la disnea y facilitar la capacidad para realizar ejercicio físico. En caso de que no aparezca mejoría se puede intensificar el tratamiento, administrar broncodilatadores de acción larga (formoterol, salmeterol), o iniciar una terapia combinada (broncodilatador de acción corta + anticolinérgico de acción corta).

Los broncodilatadores de acción larga deberían utilizarse para controlar los síntomas y mejorar la capacidad de realizar ejercicio en los pacientes que, a pesar de utilizar broncodilatadores de acción corta, continúan presentando sintomatología, o en los pacientes que presentan dos o más exacerbaciones al año.

El empleo de los preparados de teofilina y sus derivados resulta controvertido, al presentar un débil efecto broncodilatador. Su uso no ofrece ventajas frente a los broncodilatadores en inhalación, siendo sus efectos secundarios más graves y además originan con frecuencia interacciones con diversos medicamentos.

No existe consenso sobre la eficacia de los corticoesteroides en el tratamiento de la EPOC, al ser los resultados de los principales estudios

realizados contradictorios y poco concluyentes. En principio resulta preferible su administración por vía inhalatoria, por su mejor perfil de seguridad.

El uso combinado de fármacos en la EPOC puede aportar beneficios clínicos, ya que al evitar administrarlos a dosis elevadas, se reducen los potenciales efectos adversos. Cuando se precisa intensificar el efecto del tratamiento, se recomienda adicionar un nuevo medicamento a la terapia existente, en vez de incrementar las dosis de los fármacos que se venían utilizando.

- Por el momento, la utilización de asociaciones de corticoesteroides en inhalación + agonistas β_2 de acción larga en el tratamiento de la EPOC resulta prematura, al no haberse establecido sus ventajas frente a la monoterapia; precisándose de más estudios que establezcan definitivamente su lugar en la terapéutica de esta enfermedad.

El empleo de agentes mucolíticos en la EPOC estable puede disminuir ligeramente el número de exacerbaciones, aunque el grado de evidencia disponible actualmente es limitado.

Durante los episodios de exacerbación en pacientes con EPOC grave puede ser necesario el tratamiento con antibióticos, preferiblemente empleando la asociación amoxicilina + ácido clavulánico o cefalosporinas de segunda generación. Si bien, en pacientes con antecedentes de infecciones o colonización por gérmenes Gram-negativos o ventilación mecánica, puede ser necesaria la utilización de antibióticos con espectro de acción ampliado a otros gérmenes específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Barberá JA et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316.
- La EPOC puede suponer un coste económico de mil millones de euros anuales, según la SEPAR. Jano On-line [actualizado 4 dic 2003; citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://db.doyma.es/>
- Barberá JA et al. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Conferencia de Consenso: Conclusiones y recomendaciones finales. Madrid, 25-26 nov 2002.
- Álvarez F et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Quimioterap 2002; 15(4): 375-85.
- National Institutes of Health et World Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. April 2001 (Updated 2003).
- Álvarez Sala JL et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 269-78.
- León Jiménez A et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Junta de Andalucía, 2002.
- Société de Pneumologie de Langue Française. Actualisations des recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Rev Mal Respir 2003; 20: 294-9.
- Australian Lung Foundation and the Thoracic Society of Australia and New Zealand. The COPDX Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2003. MJA 2003; 178 (Suppl mar): 1-39 [citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://www.mja.com.au/>.
- National Institute for Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of adults with chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care (Draft version). [actualizado 3 mar 2004; citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/>.

11. Pearson MG et al. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(S5): S1-28.
12. Ferguson GT. Recommendations for the management of COPD. *Chest* 2000; 117(2S): 23S-28S.
13. Jiménez Ruiz CA et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(1): 35-41.
14. Díaz Nuevo G et al. Utilidad de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Rev Patol Respir* 2002; 5(4): 153-5.
15. Tabaquismo: Tratamiento farmacológico. *Bol Ter Andal* 1996; 12(6): 1-4.
16. Hughes JR et al. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
17. BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2004 marzo.
18. Dougherty JA et al. Long-acting inhaled β_2 -agonists for stable COPD. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1247-55.
19. Ficha técnica de Spiriva®. Laboratorios Boehringer Ingelheim España, 2002.
20. Tiotropium (Drug Evaluation). In: Klasko RK, editor. *Drugdex System*. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. (Vol 120. 2004)
21. Educación sanitaria, pieza clave en el tratamiento del asma y EPOC. *Infac* 2003; 11(1).
22. Shukla VK et al. Long-acting β_2 -agonists for maintenance therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Otawa: CCOHTA*, 2002.
23. Appleton S et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*®, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
24. Cook D et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163(1): 85-90.
25. Sestini et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*®, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
26. Rennard SI et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163(5): 1087-92.
27. Dahl R et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164(5): 778-84.
28. Mahler DA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115(4): 957-65.
29. Bromuro de tiotropio. *Fich Noved Ter* 2003; nº5.
30. Ram FSF et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
31. Highland KB et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *A Meta-Analysis*. *Ann Intern Med* 2003; 138: 969-73.
32. Epstein PE. Inhaled corticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: are we barking up the wrong tracheobronchial tree? *Ann Intern Med* 2003; 138: 1001-2.
33. Pauwels RA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1948-53.
34. Vestbo J et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167): 1819-23.
35. Wise R et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343(26): 1902-9.
36. Burge PS et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the isolate trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303.
37. van Grunsven PM et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54(1): 7-14.
38. Alsaedi A et al. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113(1): 59-65.
39. Jones A et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
40. Callahan CM et al. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114(3): 216-23.
41. Ficha Técnica de Combivent®. (Laboratorio Boehringer Ingelheim, S.A., enero 2003).
42. Ficha Técnica de Rilast Turbuhaler® (Laboratorio Epsilon, mayo 2003).
43. Ficha Técnica de Seretide® (Laboratorios GlaxoSmithKline, enero 2003).
44. Petty TL et al. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: an 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105(5): 1411-9.
45. Auerbach D et al. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112(6): 1514-21.
46. Gross N et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65: 354-62.
47. Nannini L et al. Corticosteroides combinados con un betaagonista de acción prolongada en un inhalador para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software (mayo, 2003).
48. Szafranski W et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
49. Calverley PM et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler sustains improvements in lung function over 12 months compared with monocomponents and placebo in patients with COPD (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (7): A319.
50. Mahler DA. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol. Combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(8): 1084-91.
51. Hanania NA et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 μ g) / salmeterol (50 μ g) combined in the diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-43.
52. Calverley P et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9356): 449.
53. Soriano JB et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819-25.
54. Poole PJ et al. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
55. Bandolera versión española de Bandolier. N-acetilcisteína en la bronquitis crónica. [citado 20 jun 2004]. Disponible en URL: <http://www.infodoctor.org/bandolera>.
56. Bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Presc* 2004; 24(247): 118-28.
57. Crockett AJ et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
58. Barr RG et al. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
59. Wood-Baker R et al. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
60. Community management of lower respiratory tract infection in adults. SIGN publication Nº 59. 2002.
61. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. File Inventory, Evidence Report/Technology Assessment Number 19. AHRQ Publication No. 01-E003, March 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [citado 20 jun 2004]. Disponible en URL <http://www.ahrq.gov/>.
62. Saints S et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary-disease exacerbations - a metaanalysis. *JAMA* 1995; 273: 957-60.
63. Keenan SP et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? *Ann Intern Med* 2003; 138: 861-70.
64. Lightowler JV et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185-89.

E.M. Auriolés

Médico de Atención Primaria, Centro de Salud "Miraflores".

**D.R. Villafranca,
J.A. González Correa**
Dpto. de Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Málaga.

Correspondencia:

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

¿Hiposmia e hipogeusia de causa medicamentosa?

Esther Martín Auriolés, David Ruiz Villafranca, José A. González Correa.

Con frecuencia, las interacciones entre ciertos fármacos dificultan la posibilidad de explicar de forma razonable una determinada reacción adversa. Más aun, cuando la incidencia de esa reacción adversa es baja, los mecanismos implicados son poco conocidos, la reacción perdura tras la retirada del fármaco o concurren en el paciente procesos patológicos que pueden estar implicados en la aparición de ese efecto no deseado.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.

Mujer de 53 años que acude a consulta de su médico de familia refiriendo disminución del olfato y del gusto, de forma aguda y de pocos días de evolución.

La paciente refiere como antecedentes personales una hernia de hiato para la que no recibe tratamiento farmacológico. Hipercolesterolemia en tratamiento con lovastatina desde hace dos años. Menopausia fisiológica a los 45 años en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS). No hábitos tóxicos (tabaco, alcohol).

Una semana antes de la consulta había acudido a su médico refiriendo cuadro de congestión nasal, rinorrea, estornudos frecuentes y tos seca. En ese momento se le prescribió un antitusígeno (levodropropizina) y un antihistamínico (cetirizina). Sin embargo, su médico desconocía que la paciente consumía, por iniciativa propia, un antitarral (clorfeniramina 4 mg, fenilpropanolamina 20 mg, paracetamol 500 mg) con escasa mejoría de los síntomas.

En relación con el motivo de consulta, la paciente refiere que de forma aguda presentó disminución del sentido del gusto y el olfato sin otros síntomas acompañantes. Desde ese momento suspendió la medicación para el cuadro catarral, continuando con la toma de su medicación habitual previa al cuadro agudo (lovastatina y THS).

Se le realiza una exploración general y de la esfera ORL no encontrándose alteraciones en el aspecto de la mucosa nasal ni en faringe ni lengua.

Se realiza exploración neurológica completa para descartar procesos tumorales, exploración de la sensibilidad olfatoria (con unos granos de café) y gustativa (con sal y azúcar), evaluación de los pares craneales: VII (facial: sensibilidad de los dos tercios anteriores de la lengua), IX (glossofaríngeo:

sensibilidad del tercio anterior de la lengua), X (vago: motor del velo del paladar). Se evidencia disminución de la sensibilidad olfativa y gustativa, sin alteraciones motoras.

Un mes después y ante la persistencia de los síntomas es valorada por el especialista de ORL, se realiza rinoscopia anterior, posterior y endoscopia, siendo todas las pruebas negativas. Se realiza TC, no encontrándose ninguna alteración que justificase el cuadro.

De forma progresiva va recuperando la sensibilidad olfatoria y gustativa, pudiéndose considerar totalmente recuperada al cabo de cuatro meses.

DISCUSIÓN

La alteración del sentido del olfato puede ser de transmisión (por imposibilidad de que las partículas olorosas lleguen al órgano olfatorio periférico, siendo el caso de las enfermedades que producen obstrucción nasal como la rinitis aguda) o de percepción por afectación del aparato neurossensorial de la mucosa olfatoria, entre ellas destacan por su mayor frecuencia las epitelopatías (virales, tóxicas, traumáticas...), las neuropatías (por afectación del nervio olfatorio o primera capa del bulbo olfatorio) y las de causa central.

La causa más frecuente de la pérdida brusca de olfato es la viral seguida del traumatismo craneo-encefálico. Por otro lado, la causa más frecuente de pérdida progresiva de olfato es la tóxica (fundamentalmente tabaco), medicamentosa, enfermedades sistémicas y tumoral (Archer SM, 2001).

En cuanto a las causas de alteración del gusto, son también múltiples, pudiendo deberse a alteraciones neurológicas periféricas o centrales de causa traumática, tumoral o inflamatoria, a alteraciones hormonales (diabetes mellitus, hipotiroidismo, embarazo), causas locales como infecciones, radiaciones, traumatismos.

Un estudio realizado por A. Toledano y cols., atribuye a los medicamentos un 5% de las alteraciones del olfato detectadas en una consulta general de ORL (Toledano A, 2002).

El proceso patológico que hizo consultar a esta paciente (cuadro catarral con sintomatología predominantemente alérgica) puede ser causante de hiposmia/anosmia pero en tal caso la duración de la sintomatología es de alrededor de una semana, aunque en un 25% de los casos pudiera persistir hasta dos semanas. En la exploración, la mucosa nasal tendría un aspecto cristalino con eritema de intensidad variable. Por otro lado, en un 35% de los pacientes con infecciones de vías altas podemos encontrar disgeusia.

También los cuadros de hiperreactividad nasal pueden causar anosmia, en estos casos, la mucosa muestra un aspecto rosáceo característico a causa del edema submucoso.

Una hiposmia/anosmia persistente podría sugerirnos la presencia de pólipos nasales que también fueron descartados por la exploración ORL.

En cuanto a la hipogeusia, ciertos procesos infecciosos pueden también provocar glositis, la exploración física tampoco mostró signos sugestivos.

No hay antecedentes patológicos, ni de hábitos tóxicos, ni traumatismos previos que pudieran causar los síntomas. La patología tumoral se descartó por la tomografía, así como a posteriori por la desaparición del cuadro.

Es importante tener en cuenta lo siguiente, esta paciente refería más bien una hipogeusia, encontraba poco sabor a la comida, esto ocurre también en casos de anosmia sin ninguna alteración en las papilas gustativas, en este caso la hiposmia no la refería de mayor importancia o intensidad que la alteración del gusto.

En relación con el tratamiento farmacológico que recibió la paciente es necesario hacer las siguientes consideraciones.

La lovastatina se relaciona con una disminución de la sensibilidad olfatoria. Se ha descrito un caso de hiposmia e hipogeusia a los 7 días de tratamiento con 20 mg de lovastatina que desapareció dos semanas después de suspender el tratamiento. Los síntomas se pueden desarrollar tras las dos semanas o incluso un año de tratamiento. El mecanismo de acción no está del todo aclarado. Estos fármacos pueden alterar la formación de ácidos biliares y el metabolismo de ácidos grasos, que puede jugar un papel importante sobre el crecimiento y desarrollo de receptores olfatorios (Henkin RI, 1994)

Entre los componentes del preparado anticatarral, ni fenilpropanolamina ni paracetamol son fármacos que se han relacionado con el cuadro descrito. No obstante, clorfeniramina, como antihistamínico clásico sí pudiera estar implicado. Se ha descrito que clorfeniramina induce pérdida del gusto (Schiffman SS, 1983).

Los antihistamínicos presentan efectos anticolinérgicos, aunque menos acusados en los de segunda generación. Los fármacos con esta acción anticolinérgica pueden provocar xerostomía, boca seca, lo cual se asocia con una pérdida en la sensación del gusto. En este sentido, se ha comprobado que la cetirizina provoca xerostomía (Ackerman and Kasbekar, 1997).

Igualmente, los antihistamínicos de segunda generación se han asociado a una alteración en el gusto y olfato, aunque el número de incidencias no está del todo esclarecido. Un posible mecanismo puede que esté relacionado con alteración en la composición salivar y glándulas de secreción de la mucosa nasal.

REFLEXIONES

Podríamos atribuir la reacción adversa a una interacción entre lovastatina y antihistamínicos, de forma que la competencia a nivel de citocromo P450 hubiese incrementado los niveles plasmáticos de alguno de los fármacos (pensamos que el afectado sería lovastatina). Conocemos que el metabolismo de lovastatina es fundamentalmente hepático, a través de la isoforma CYP3A4. De igual manera, los antihistamínicos presentan una metabolización a través del CYP3A4, si bien cetirizina en menor medida (muy baja metabolización).

Atendiendo a la posible interacción metabólica, explicaríamos la aparición del efecto, a pesar de que la paciente tomara lovastatina desde hacía dos años. Sin embargo, debido a que no está suficientemente aclarado el mecanismo de producción del efecto adverso descrito para este fármaco, no podemos explicar la permanencia del efecto durante cuatro meses, cuando las alteraciones similares descritas en la literatura hablan de una desaparición del mismo en torno a las dos semanas tras retirar del fármaco. En nuestro caso, dado que la paciente ha continuado con la toma de lovastatina, habría que establecer la retirada del tratamiento interactuante como el punto de partida para la desaparición del efecto.

Por último, añadir la enorme importancia que sobre las interacciones medicamentosas tienen los productos de libre dispensación, ya que en la mayoría de los casos el médico no está informado del consumo por parte del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Archer SM. Clinical challenges in otolaryngology. The evaluation and management of olfactory disorder following upper respiratory tract infection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 126: 800-803.
2. Toledano A, González E, Herraiz C y cols. Alteraciones del olfato en la consulta ORL general. Acta Otorrinolaringol Esp 2002; 53: 653-657.
3. Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. Drug Safety 1994; 11: 318-377.
4. Schiffman SS. Taste and smell in disease. N Engl J Med 1983; 308: 1275-1279.
5. Ackerman and Kasbekar. Disturbances of taste and smell induced by drugs. Pharmacotherapy 1997; 17: 482-496.

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

El Aprepitant permite a más del 70% de los pacientes sometidos a quimioterapia emetógena estar libres de vómitos a lo largo del tratamiento antineoplásico, lo que supone una importante innovación, con repercusiones notables sobre la calidad de vida de los pacientes cancerosos e incluso sobre la propia terapia antineoplásica.

El **aprepitant** (Emend®, Merck Sharp & Dohme) es un agente antiemético que desarrolla su acción a través del bloqueo selectivo y de alta afinidad de los receptores NK₁ de la sustancia P (neuroquinina 1, NK₁) humana. Carece de acción significativa sobre receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos o de corticosteroides.

El aprepitant ha sido autorizado, en asociación de un régimen de ondansetrón y dexametasona (terapia estándar), para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino.

Aprepitant permite a más del 70% de los pacientes sometidos a quimioterapia emetógena estar libres de vómitos a lo largo del tratamiento antineoplásico, lo que supone una importante innovación, con repercusiones notables sobre la calidad de vida de los pacientes cancerosos e incluso sobre la propia terapia antineoplásica.

Su eficacia ha quedado claramente demostrada en los estudios clínicos controlados realizados hasta la fecha, mostrando unos porcentajes de respuesta completa (definida como la ausencia de vómitos sin recurrir a ningún tratamiento de rescate) del 68-73%, frente a 43-52% con a la terapia estándar sola.

Las diferencias más marcadas se registraron durante la fase tardía de la emesis (24-120 horas después del inicio de la quimioterapia), tradicionalmente más refractaria al tratamiento estándar. En este sentido, los porcentajes de respuesta completa durante la fase tardía con la adición del aprepitant a la terapia estándar están en torno al 72%, mientras que para la terapia estándar son de apenas un 45-50%. Estas diferencias en la eficacia se mantienen tras varios ciclos de quimioterapia (hay datos contrastados para seis ciclos).

Igualmente, los datos corroboran que la adición de aprepitant a la terapia antiemética estándar mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes y hasta un 74% de estos indican no haber experimentado un deterioro en su calidad de vida como consecuencia de las posibles náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia.

En general, la toxicidad del aprepitant es muy moderada, lo que determina que solo una mínima fracción de los pacientes tratados abandone el tratamiento debido a los efectos adversos (0,6% en los ensayos controlados). Los efectos son, en general, transitorios y de carácter leve a moderado. Los más frecuentes son hipo, astenia, aumento de los niveles de *transaminasas*, estreñimiento, cefalea y anorexia, aunque todos ellos con una frecuencia inferior al 5% de los pacientes.

Un elemento que conviene tener presente es que el aprepitant es susceptible de provocar interacciones con algunos medicamentos que utilicen el citocromo P450 (CYP) como sistema metabólico o sean capaces de actuar de alguna manera sobre él. En este sentido, el aprepitant es un sustrato del CYP3A4, actuando adicionalmente como un moderado inhibidor e inductor del CYP2C9.

Mientras que la fase aguda o inicial es adecuadamente controlada con los tratamientos disponibles actualmente, la fase tardía de la emesis inducida por quimioterapia sigue constituyendo un reto importante desde el punto farmacológico y terapéutico, como lo demuestra el hecho de que cerca de un 50% de los pacientes experimenta vómitos durante esta fase. Sin duda, ello tiene un impacto psicológico y fisiológico sustancial sobre los pacientes y puede determinar, en ciertos casos, la sustitución de un protocolo antineoplásico por otro menos eficaz o experimentado.

Correspondencia:

Santiago Cuéllar

Director del Departamento

Técnico

Consejo General de Colegios

Farmacéuticos

C/ Villanueva 11

Madrid

c.e.: scuellar@redfarma.org

Atazanavir es un nuevo antirretroviral inhibidor de la proteasa del VIH, que puede ser administrado en una única dosis diaria, lo que le hace especialmente apto para combinaciones con otros antirretrovirales. Por otro lado, produce efectos mínimos sobre los lípidos plasmáticos.

Emtricitabina es un eslabón más en la cadena de la lucha contra el sida, con especial interés en pacientes no tratados anteriormente.

Así pues, disponer de un tratamiento que permite a más del 70% de los pacientes estar libres de vómitos a lo largo del tratamiento antineoplásico supone una importante innovación, con repercusiones notables sobre la calidad de vida de los pacientes cancerosos tratados con quimioterapia fuertemente emetógena (el cisplatino se "lleva la palma" en este terreno) y sobre la propia terapia antineoplásica.

Esto tiene una especial relevancia con la notable mejora experimentada por la quimioterapia anticancerosa en estos últimos años, en los que se están alcanzando tasas de respuesta realmente importantes, a costa, en muchos casos, de utilizar dosis iniciales elevadas y, casi siempre, intensamente emetógenas.

Otro aspecto no menos interesante a destacar con el aprepitant es su innovador mecanismo de acción, siendo el primero de lo que estamos seguros, será un larga serie de derivados y análogos destinados a cubrir diferentes áreas de la terapéutica. Ello es así por la amplitud de la distribución de las neuroquininas y de sus diversos receptores en el organismo, así como el creciente conocimiento de sus implicaciones fisiológicas y patológicas.

ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS

INFECCIÓN POR VIH

El **atazanavir** (Reyataz®, Bristol Myers Squibb) es un nuevo agente antirretroviral que actúa como inhibidor de la *proteasa* del VIH-1, interfiriendo una etapa vital en el ensamblaje de nuevos viriones y la diseminación del virus. Esta *proteasa* inhibe el corte de las cadenas poliproteicas precursoras (Gag y Gag-Pol) de numerosas proteínas y enzimas esenciales para el VIH-1, como la propia *proteasa*, la *transcriptasa inversa* (que permite convertir la información genética contenida en el ARN viral en ADN) y varias proteínas estructurales fundamentales. Está farmacológica y químicamente relacionado con otros inhibidores de la proteasa del VIH, en especial con el saquinavir.

Atazanavir ha sido autorizado oficialmente para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados y en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

Atazanavir es un nuevo antirretroviral inhibidor de la proteasa del VIH, que puede ser administrado en una única dosis diaria, lo que le hace especialmente apto para combinaciones con otros antirretrovirales. Por otro lado, produce efectos mínimos sobre los lípidos plasmáticos.

Los datos clínicos actualmente disponibles sugieren en efecto supresor viral superior al nelfinavir y equiparable a la combinación ritonavir/lopinavir, aunque en este último caso esta combinación parece claramente superior a la de atazanavir/ritonavir en el tratamiento de cuadros producidos por cepas multirresistentes.

Frente a esta leve inferioridad clínica, el atazanavir presenta alguna ventaja de orden cinético y de seguridad. En efecto, puede ser administrado en una única dosis diaria, lo que le hace especialmente apto para combinaciones con otros antirretrovirales. Por otro lado, es bien conocido el efecto adverso que presentan la mayoría de los inhibidores de la proteasa sobre los lípidos plasmáticos, efecto que es ostensiblemente inferior con atazanavir.

El atazanavir es el séptimo fármaco del grupo de los inhibidores de la proteasa que ha sido comercializado en España para el tratamiento de la infección por VIH. Todos ellos, usados en combinación con otros antirretrovirales, son capaces de producir una marcada y relativamente sostenida reducción de la carga viral, junto con una significativa recuperación del sistema inmune. Estas combinaciones, que en ocasiones llegan a reunir hasta siete fármacos diferentes, han producido un paulatino cambio en el pronóstico de la enfermedad, que sin llegar a la cura, al menos ha conducido a un notable aumento de la supervivencia de los pacientes en condiciones dignas de vida. Por ello, cualquier adición, por pequeña que pueda parecer, es importante en la lucha contra un microorganismo, el VIH, que tiene una excepcional capacidad de mutación y, por tanto, de hacerse resistente a los tratamientos establecidos.

Emtricitabina (Entriva®, Gilead) es un agente antiviral, análogo de la citosina y estrechamente relacionado con zalcitabina y lamivudina, con actividad frente a los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), así como sobre virus de la hepatitis B (VHB). Ha sido autorizada en España para el tratamiento en adultos y niños infectados por VIH-1, en combinación con otros antirretrovirales.

Emtricitabina es un eslabón más en la cadena de la lucha contra el sida, con especial interés en pacientes no tratados anteriormente.

La emtricitabina requiere un proceso previo de fosforilación, dando lugar al correspondiente 5'-trifosfato, el cual es el auténtico responsable de la inhibición competitiva de la *transcriptasa inversa*, que se traduce en una interrupción de la formación de la cadena de ADN a partir del ARN viral. Tiene un

leve efecto inhibitor sobre las ADN polimerasas nucleares y mitocondriales de células animales. Se ha registrado resistencia cruzada con lamivudina, pero no con otros antirretrovirales, tanto inhibidores de la transcriptasa inversa como de la proteasa.

La emtricitabina ha demostrado ser superior a la estavudina en pacientes infectados por VIH no tratados anteriormente, en combinación con didanosina y efavirenz. Sin embargo, fue igual o incluso algo inferior a la lamivudina en regímenes similares. En cualquier caso, la combinación emtricitabina-didanosina-efavirenz ha demostrado ser particularmente eficaz en este tipo de pacientes.

Por lo que se refiere a pacientes previamente tratados con terapia antirretroviral, la experiencia de aquellos que venían respondiendo a una combinación conteniendo lamivudina mostraron al sustituirse ésta por emtricitabina una menor tendencia a mantener la supresión de la carga viral, aunque globalmente puede considerarse a la emtricitabina como no inferior a la lamivudina.

Por todo ello, y considerando que el perfil toxicológico no presenta particularidades dignas de reseñar, puede considerarse a la emtricitabina como un eslabón más en la cadena de la lucha contra el sida, con especial interés en pacientes no tratados anteriormente. No obstante, de su marcado parecido con la lamivudina, estructural, farmacológico y clínico, lo que quizás merece ser destacado es que requiere una única administración diaria, frente a las dos de la lamivudina.

INFECCIONES BACTERIANAS

El cefditoren pivoxilo (Spectracef®, Dovidal®, Meiact®, Tedec Meiji) es un profármaco de absorción digestiva, que es rápidamente hidrolizado por las esterasas plasmáticas tras su absorción digestiva, dando lugar a **cefditoren**. Este último es un antibiótico del grupo de las aminotiazolcefalosporinas, al que pertenecen otras cefalosporinas ampliamente conocidas en España, como cefotaxima, cefpodoxima, cefixima y ceftibuteno).

El cefditoren es nueva cefalosporina oral de tercera generación, con espectro antibacteriano, niveles de eficacia clínica y perfil toxicológico comparables con los de otras cefalosporinas orales de tercera generación.

Ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, de la piel y de tejidos blandos producidas por microorganismos susceptibles. Su espectro antibacteriano es relativamente amplio, incluyendo especies tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Entre las primeras cabe destacar *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y cepas susceptibles a meticilina de *Staphylococcus aureus*. Entre las segundas, es relevante su actividad frente a *Haemophilus influenzae* y de *Moraxella catarrhalis*, incluyendo cepas productoras de betalactamasas de ambas. Carece de actividad significativa frente a *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, bacterias atípicas (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*).

Desarrolla una acción bactericida sobre bacterias susceptibles, a través de un mecanismo común con el resto de los antibióticos betalactámicos. Inhibe los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana, como consecuencia fundamentalmente del bloqueo irreversible de los procesos de transpeptidación y endopeptidación, mediante la inhibición de diferentes enzimas de tipo peptidasa (PBP) implicados en tales procesos.

Ha demostrado su eficacia en las indicaciones autorizadas, mostrando unos índices de curación clínica y de erradicación bacteriana equiparables con otras cefalosporinas como cefpodoxima proxetilo, cefadroxilo o cefuroxima, o con amoxicilina-clavulánico. En relación con otros tipos de antibióticos ampliamente utilizados en estas mismas indicaciones, produce resultados similares a los obtenidos con claritromicina (neumonía adquirida en la comunidad), fenoximetilpenicilina (faringoamigdalitis).

Su nivel de tolerabilidad está en línea con el observado para otras cefalosporinas de este mismo grupo, siendo las manifestaciones adversas más frecuentes de carácter leve y transitorio, consistiendo mayoritariamente en molestias de tipo gastrointestinal: náuseas, dolor abdominal y, especialmente diarrea (cuya incidencia es de un 10%, aproximadamente). Se estima que un 2,5% de los pacientes requiere suspender el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos. Otros efectos adversos relativamente frecuentes son cefalea y candidiasis vaginal.

En definitiva, una nueva cefalosporina oral de tercera generación, con un espectro antibacteriano, unos niveles de eficacia clínica y un perfil toxicológico perfectamente comparables con otras cefalosporinas orales de tercera generación comercializadas anteriormente en España, tales como cefpodoxima proxetilo, cefixima o ceftibuteno, pero sin ventajas aparentes sobre ellas.

El cefditoren es una nueva cefalosporina oral de tercera generación, con espectro antibacteriano, niveles de eficacia clínica y perfil toxicológico comparables con los de otras cefalosporinas orales de tercera generación.

SISTEMA NERVIOSO

El escitalopram no parece que sea significativamente diferente del citalopram, como un representante del grupo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

El pertecnetato [^{99m}Tc] sódico no puede considerarse como un agente nuevo, pero su utilización directa sí constituye una aplicación nueva y, como tal, amplía las posibilidades del radio-diagnóstico, muy especialmente en patología tiroidea y salivar.

DEPRESIÓN

El **escitalopram** (Cipralex®, Entact®, Lundbeck) es un agente antidepresivo, autorizado para el tratamiento de episodios depresivos mayores, del trastorno de angustia con o sin agorafobia y del trastorno de ansiedad social (fobia social). Se trata del enantiómero S puro del citalopram.

Actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina en la hendidura sináptica, incrementando la concentración sináptica de serotonina y, consecuentemente, la activación de las vías serotoninérgicas neurales. Carece prácticamente de efectos sobre receptores, al menos en concentraciones compatibles con la dosificación habitual en humanos.

El escitalopram no parece que sea significativamente diferente del citalopram, como un representante del grupo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Escitalopram mejora los síntomas asociados a la depresión mayor de una forma rápida. Algunos de estos síntomas comienzan a mejorar al cabo de una o dos semanas de tratamiento. Reduce la incidencia de recaídas en los pacientes recuperados y ha demostrado que es capaz de mantener los pacientes en remisión durante periodos de hasta un año.

El escitalopram también mejora todos los parámetros de eficacia en pacientes con ansiedad generalizada, ansiedad social y ataques de angustia (pánico), tratados durante periodos de 8-12 semanas. Los datos clínicos disponibles parecen sugerir una eficacia equiparable a la de la mezcla racémica (citalopram), utilizando dosis un 50% inferiores. Esto último es lo razonable para una mezcla compuesta a partes iguales, aproximadamente, por los dos isómeros y considerando que solo uno de ellos es biológicamente activo, mientras que el otro carece de efectos biológicos significativos.

Los enantiómeros puros presentan ciertas ventajas teóricas sobre las formas racémicas (en el caso de moléculas con centros quirales), como son una menor variabilidad en su farmacocinética (en ocasiones los dos enantiómeros utilizan vías metabólicas diferentes) y en su respuesta biológica (debido a la diferente selectividad hacia las dianas farmacológicas). En la práctica clínica, sin embargo, estas ventajas quedan bastante diluidas.

El escitalopram forma parte de estos intentos por mejorar el arsenal farmacoterapéutico frente a los trastornos afectivos. La utilización de enantiómeros puros es siempre positiva desde una perspectiva estrictamente científica, en la medida que hace más específica la acción y, por tanto, más predecible. Esto sería especialmente cierto si el enantiómero "excluido" (el R-citalopram, en este caso) tuviese connotaciones farmacodinámicas, farmacocinéticas o toxicológicas significativas, que serían obviadas con la utilización del enantiómero S puro (escitalopram).

Sin embargo, los datos disponibles no parecen confirmar este aserto o, al menos, no resultan demasiado esclarecedores. Ciertamente se ha apreciado una mayor rapidez de inicio del efecto antidepresivo del escitalopram frente al citalopram, pero las diferencias son tan leves y su poder estadístico tan menguado que difícilmente pueden atribuírseles relevancia clínica suficiente como para considerar como un avance terapéutico significativo.

En definitiva, el papel del escitalopram no parece que sea significativamente diferente del citalopram, como un representante genuino del grupo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

OTROS PRODUCTOS

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

El **pertecnetato [^{99m}Tc] sódico** (Drytec®, Amersham Health) es un radionucléido utilizado en técnicas diagnósticas mediante gammagrafía. Está indicado en ayuda diagnóstica en gammagrafía de tiroides, de glándulas salivares, cerebral, cardíaca y vascular y del conducto lagrimal, así como en localización de mucosa gástrica ectópica y diagnóstico y localización de sangrado gastrointestinal oculto.

El ion pertecnetato [^{99m}Tc] se desintegra emitiendo radiación gamma, que es detectada en una cámara escintigráfica (gammagrafía), permitiendo detectar su localización orgánica.

El pertecnetato [^{99m}Tc] sódico no puede considerarse como un agente nuevo, pero su utilización directa sí constituye una aplicación nueva y, como tal, amplía las posibilidades del radiodiagnóstico, muy especialmente en patología tiroidea y salivar.

Presenta una distribución orgánica en el cuerpo humano similar a la observada con los iones yoduro y perclorato, siendo concentrado temporalmente en la glándula tiroidea, glándulas salivares, plexos coroides y mucosa gástrica, de donde se libera en forma inalterada.

El pertecnetato [^{99m}Tc] sódico no es, ni mucho menos, nuevo en el campo del radiodiagnóstico. De hecho, es la fuente de radionúclido para los siete derivados de tecnecio radioactivo comercializados en España, desde el año 1996. No obstante, hasta el momento no se había autorizado la utilización directa del pertecnetato [^{99m}Tc] sódico en radiodiagnóstico, algo que tiene realmente sentido, habida cuenta de la peculiar distribución orgánica del ión pertecnetato [^{99m}Tc] y de que su bajo nivel de exposición radiactiva hacen de él un agente para radiodiagnóstico en tiroides, glándulas salivares y otras localizaciones, una herramienta extremadamente útil, con la ventaja adicional de facilitar la repetición de pruebas e incluso la seriación en pacientes.

Por consiguiente, aunque no puede considerarse como un medicamento completamente nuevo, su utilización directa sí constituye una aplicación nueva y, como tal, amplía las posibilidades del radiodiagnóstico, muy especialmente en patología tiroidea y salivar.

BIBLIOGRAFÍA

Aprepitant

1. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol.* 2001; 19(6): 1759-67.
2. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer.* 2003; 97(9): 2290-300.
3. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Emend. CPMP/4521/03. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 2 de septiembre de 2004)
4. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs.* 2004; 64(7): 777-94.
5. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer.* 2004; 40(3): 403-10.
6. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21(22): 4105-11.
7. Flemm LA. Aprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs.* 2004; 8(3): 303-6.
8. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al; Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21(22): 4112-9.
9. Patel L, Lindley C. Aprepitant—a novel NK1-receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(12): 2279-96.
10. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer.* 2002; 94(11): 3032-41.

Atazanavir

1. AI424-009 Study Group. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS.* 2003; 17(9): 1339-49.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Reyataz. CPMP/5785/03. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 29 de agosto de 2004).
3. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol.* 2004; 30(2): 115-33.
4. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliro P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sensen M; Protocol Havlir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(11): 1599-604.
5. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, Giordano M. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS.* 2003; 17(18): 2603-14.

6. Randolph JT, DeGoey DA. Peptidomimetic inhibitors of HIV protease. *Curr Top Med Chem.* 2004; 4(10): 1079-95.
7. Sanne I, Piliro P, Squires K, Thiry A, Schnittman S; AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32(1): 18-29.

Emtricitabina

1. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs.* 2003; 63(22): 2413-24.
2. Cahn P. Emtricitabine: a new nucleoside analogue for once-daily antiretroviral therapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004; 13(1): 55-68.
3. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Emtriva. CPMP/4014/03. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int>
4. Gish RG, Leung NW, Wright TL, et al. Dose range study of pharmacokinetics, safety, and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(6): 1734-40.
5. Gulick RM. New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9(3): 186-93.
6. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al; FTC-102 Clinical Trial Group. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* 2003; 188(11): 1652-8.
7. Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1): 183-91.

Cefditoren

8. Balbisi EA. Cefditoren, a new aminothiazolyl cephalosporin. *Pharmacotherapy.* 2002; 22(10): 1278-93.
9. Bucko AD, Hunt BJ, Kidd SL, Hom RC. Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral cefditoren 200 or 400 mg BID with either cefuroxime 250 mg BID or cefadroxil 500 mg BID for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. *Clin Ther.* 2002; 24(7): 1134-47.
10. Darkes MJ, Plosker GL. Cefditoren pivoxil. *Drugs.* 2002; 62(2): 319-36.
11. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clin Ther.* 2002; 24(11): 1854-70.
12. Guay DR. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin Ther.* 2001; 23(12): 1924-37.
13. van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R, Hom RC. Cefditoren pivoxil versus cefepime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther.* 2002; 24(11): 1840-53.

Escitalopram

1. Baldwin DS, Thompson C. El futuro de la farmacoterapia antidepresiva. *World Psychiatry (Ed Esp).* 2003; 2: 3-8

2. Baldwin DS. Escitalopram: efficacy and tolerability in the treatment of depression. *Hosp Med.* 2002; 63(11): 668-71.
3. Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002; 12(5): 433-44.
5. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF 3rd, Katz II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL, Alexopoulos GS. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(9): 1081-91.
6. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(4): 331-6.
7. Burke WJ. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11(10): 1477-86.
8. Hirschfeld RM, Vornik LA. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 Suppl 4: 46-52.
9. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18(4): 211-7.
10. Masilamani S, Ruppelt SC. Escitalopram (Lexapro) for depression. *Am Fam Physician.* 2003; 68(11): 2235-6.
11. McRae AL. Escitalopram H Lundbeck. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002; 3(8): 1225-9.
12. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(11): 1322-7.
13. Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(3): 95-102.
14. Waugh J, Goa KL. Escitalopram : a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs.* 2003; 17(5): 343-62.

Pertecnetato [^{99m}Tc] sódico

1. Bennik RJ, van den Elzen BD, Kuiken SD, Boeckxstaens GE. Noninvasive measurement of gastric accommodation by means of pertecnetate SPECT: limiting radiation dose without losing image quality. *J Nucl Med.* 2004; 45(1): 147-52.
2. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med.* 2002; 27(11): 767-71.
3. Leslie WD, Dupont JO, Bybel B, Riese KT. Parathyroid 99mTc-sestamibi scintigraphy: dual-tracer subtraction is superior to double-phase washout. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29(12):1566-70.
4. Loutfi I, Nair MK, Ebrahim AK. Salivary gland scintigraphy: the use of semiquantitative analysis for uptake and clearance. *J Nucl Med Technol.* 2003; 31(2): 81-5.
5. Okada J, Higashitsuji Y, Tamada H, Kawashiro O, Fukuzaki T, Suzuki T, Itou H. Graphical analysis of 99mTc thyroid scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2003; 17(3): 235-8.
6. Pant GS, Kumar R, Gupta AK, Sharma SK, Pandey AK. Estimation of thyroid mass in Graves' disease by a scintigraphic method. *Nucl Med Commun.* 2003; 24(7): 743-8.

Suspensión de comercialización de Rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®)

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 30 de septiembre de 2004 (Ref. 2004/10)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del laboratorio titular, y en coordinación con el resto de agencias de la Unión Europea, ha procedido a suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas Vioxx® y CEOXX®, cuyo principio activo es Rofecoxib.

Esta decisión ha venido precipitada por los resultados de un ensayo clínico en el que se demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) en comparación con placebo.

SITUACIÓN ADMINISTRATIVA DE VIOXX® Y CEOXX®

Rofecoxib estaba autorizado en España por un procedimiento de reconocimiento mutuo europeo, del cual el Reino Unido es el Estado Miembro de Referencia. VIOXX® está indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y de la artrosis, y CEOXX® para el tratamiento sintomático del dolor agudo a corto plazo. Desde julio de 2002 el Sistema Nacional de Salud requiere un visado de inspección para el uso de VIOXX® y otros coxibs, lo que ha supuesto que el consumo de este medicamento sea más moderado en España que en otros países. CEOXX® no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

ANTECEDENTES

La seguridad cardiovascular de rofecoxib y otros coxibs ha sido revisada en repetidas ocasiones por las agencias reguladoras nacionales desde la publicación del ensayo clínico VIGOR, en el que se observó que rofecoxib, a dosis de 50

mg (entre 2 y 4 veces la recomendada) se asociaba a un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio comparado con naproxeno, un anti-inflamatorio no esteroideo no selectivo. Entonces, aunque no pudo resolverse si este resultado se debía a un incremento de riesgo de rofecoxib o a un efecto protector de naproxeno, se procedió a modificar la información del medicamento dirigida a los profesionales y a los pacientes para advertir de estos resultados (ver *nota informativa de la AEMPS Ref. 2001/09 de 3 de septiembre de 2.001*). Posteriormente se han publicado varios estudios donde se observaba un incremento de riesgo pero solo a dosis superiores a 25 mg.

NUEVOS DATOS

Los datos que han motivado al laboratorio a solicitar la retirada del mercado de las especialidades conteniendo rofecoxib e interrumpir los ensayos clínicos en marcha, provienen del estudio APPROVE, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado frente a placebo y doble-ciego cuyo objetivo era valorar el efecto del tratamiento con rofecoxib durante tres años sobre la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El estudio comenzó en el año 2000 y había reclutado 2.600 pacientes que recibían 25 mg de rofecoxib o placebo.

Los datos obtenidos revelaron que el número de episodios trombóticos graves fue de 25 en el grupo placebo frente a 45 en el grupo de pacientes en tratamiento con rofecoxib. En términos absolutos, esto significa un riesgo de episodios trombóticos de 3 por 400 pacientes-año de observación en el grupo placebo, frente a 6 por 400 pacientes-año de observación en el

grupo tratado con Vioxx, es decir, un **aumento de 3 episodios trombóticos por cada 400 pacientes-año de tratamiento**. Este incremento de riesgo solo pudo constatarse a partir de los 18 meses de tratamiento continuado.

Los datos se refieren únicamente al rofecoxib, y por tanto no pueden generalizarse a otros inhibidores selectivos de la COX-2.

Por último, recordamos la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia (directorio en www.agemed.es).

Las especialidades farmacéuticas objeto de suspensión se recogen en el anexo.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Aunque los riesgos detectados solo ocurren tras un tratamiento prolongado (más de 1 año) con este medicamento, se recomienda la suspensión del mismo, puesto que es fácilmente sustituible por otros tratamientos, sobre los cuales el médico de familia podrá determinar la alternativa más adecuada a las necesidades de los pacientes.

Tabla 1 | Relación de presentaciones y formatos con rofecoxib autorizadas en España, pertenecientes al laboratorio Merck Sharp & Dohme.

Nombre comercial	Lab. Titular	Nº de Registro	Código Nacional	Nombre y presentación
CEOXX	MSD	64.676	875906	25 mg 5 comprimidos
		64.676	899195	25 mg 10 comprimidos
		64.677	878207	50 mg 5 comprimidos
		64.677	625509	50 mg 500 comprimidos (EC)
VIOXX	MSD	62.781	831297	12,5 mg 28 comprimidos
		62.781	843490	12,5 mg 28 comprimidos
		62.781	611319	12,5 mg 500 comprimidos (EC)
		62.781	611590	12,5 mg 500 comprimidos (EC)
		62.778	843037	12,5 mg/5ml suspensión oral 150 ml
		62.778	830950	12,5 mg/5ml suspensión oral 150 ml
		62.780	831255	25 mg 14 comprimidos
		62.780	909440	25 mg 14 comprimidos
		62.780	831289	25 mg 28 comprimidos
		62.780	909481	25 mg 28 comprimidos
		62.780	611574	25 mg 500 comprimidos (EC)
		62.780	623686	25 mg 500 comprimidos (EC)
		62.779	830984	5ml suspensión oral 150 ml
		62.779	909507	5ml suspensión oral 150 ml

A partir del 1 de octubre de 2004, las oficinas de farmacia procederán a devolver los envases sobrantes de las especialidades farmacéuticas que se incluyen en la tabla, al laboratorio titular a través de los canales de distribución habituales.

Fallo Multi-orgánico y Vacuna Fiebre Amarilla

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 28 de octubre de 2004 (Ref. 2004/11)

En relación con el caso de fallo multi-orgánico asociado a la vacuna STAMARIL PASTEUR (lote X5424-3) ocurrido en fechas recientes y que tuvo como resultado la muerte de un paciente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), después de haber examinado la información clínica correspondiente, así como la relativa a la calidad del producto, desee informar de lo siguiente:

1. El cuadro de fallo multiorgánico asociado a la vacuna de la fiebre amarilla, actualmente conocido como Enfermedad Viscerotrópica Asociada a la Vacuna de Fiebre Amarilla (en inglés YEL-AVD), es una eventualidad excepcional descrita para dicha vacuna desde hace varios años e incluida en la ficha técnica del producto en los países donde esta vacuna está autorizada. En la literatura científica vienen describiéndose cuadros de este tipo desde 1995. En 2001, la revista Lancet publicó tres artículos en los que los autores describían 4 casos ocurridos en Estados Unidos, 2 casos ocurridos en Brasil y 1 caso ocurrido en Australia, todos los cuales menos uno tuvieron un resultado mortal. Los cuadros descritos tenían signos similares, tanto clínicos como histopatológicos a la fiebre amarilla adquirida de forma natural; en algunos de ellos el virus se pudo aislar de diversos líquidos y muestras de tejidos y se identificó como virus 17D procedente de la vacuna. En todos ellos se descartaron otras posibles causas. En el año 2002 el CDC (Centred for Disease Control and Prevention) norteamericano revisó la situación concerniente a la YEL-AVD y declaraba la existencia de 12 casos, entre ellos 6 procedentes de EE.UU. notificados en todo el mundo. Asimismo, indicaba que la evidencia disponible sugería que la YEL-AND se debería a una "respuesta aberrante del huésped a la cepa de la vacuna más que a una conversión del virus de la vacuna al tipo salvaje. En cualquier caso, recomendaba el mantenimiento de la vigilancia y la selección adecuada de los candidatos a recibir la vacuna (solo para aquellos que viajen a áreas con actividad en fiebre amarilla o bien con historia de transmisión endémica). En ningún momento el CDC atribuyó este problema a defectos de fabricación y no consta en la AEMPS que se haya producido inmovilización o retirada de lotes como consecuencia de estos casos. En un estudio reciente se estimaba un riesgo de muerte asociada a la vacuna 17DD en Brasil, donde hay áreas endémicas de fiebre amarilla, de 0,04 a 2,1 casos por millón de dosis administradas.

2. El hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva ha remitido muestras de suero y de diversos tejidos de la paciente al Centro Nacional de Microbiología del ISCIII

para tratar de aislar el virus de fiebre amarilla, lo cual confirmaría la relación con la vacuna.

3. El laboratorio Aventis Pasteur MSD, titular de la vacuna STARIL PASTEUR, ha informado a la AEMPS que se han distribuido un total de 53.898 dosis del lote X5424, en 15 países. En España se han distribuido 7.200 dosis. Por otra parte, el laboratorio ha indicado, que no tiene conocimiento de que se haya producido ninguna alerta o denuncia de ese lote en ningún otro país. Desde enero del 2002, hasta enero de 2004, en los informes periódicos de seguridad sólo se incluye un único caso de fallo multiorgánico, probablemente asociado a la vacunación, en EEUU. Durante 2004, se ha comunicado un caso en Colombia con la vacuna 17DD de Brasil (diferente a la distribuida en Europa).

4. La AEMPS ha examinado la información referente al proceso de producción del lote, de la semilla de trabajo, de los cosechados y del bulk final. Todos los datos de producción y control están dentro de las especificaciones. El lote X5424/3 ha sido controlado adicionalmente por el Laboratorio oficial de control de Francia. Este Laboratorio ha emitido un Certificado de Liberación de Lote (EC/EEA Official Control Authority batch release certificate) lo que garantiza que la calidad del lote se ajusta a las especificaciones de la Farmacopea Europea y a las establecidas en la Autorización de Comercialización.

5. Se conoce la distribución del lote X5424/3 en varios países, con un nivel de desarrollo suficiente (incluidos varios europeos) que hubieran podido detectar problemas si estos hubieran ocurrido.

Por todo lo anterior, no se observa ninguna evidencia que indique que pueda haber un problema de fabricación en el lote que haga recomendable la adopción de medidas cautelares. La YEL-AVD es un hecho desgraciado que tiene su origen, según los expertos, en una susceptibilidad individual, muy excepcional e imposible de predecir en el momento actual. La utilidad de la vacuna nadie la pone en cuestión y todos los países la siguen recomendando, a pesar de estas reacciones adversas graves pero muy raras, cuando se viaje a áreas de alto riesgo para fiebre amarilla.

NOTA IMPORTANTE

La vacuna para la fiebre amarilla (STAMARIL) no está comercializada en España. La proporciona Sanidad a través de Medicamentos Extranjeros.

Plantas medicinales endémicas Canarias

Mónica Suárez Montesinos

Las Islas Canarias cuentan con una extraordinaria riqueza florística que las convierte en una de las regiones botánicas más importantes del mundo, y la primera de Europa en cuanto al número de plantas autóctonas. Las hierbas medicinales también ocupan un lugar destacado y valioso que merece respeto, protección y una utilización racional que no altere su entorno natural.

Mónica Suárez
montesinos
Depto. Farmacología
Facultad de medicina
Universidad de la Laguna.

INTRODUCCIÓN:

El interés de la sociedad actual por acercarse a la naturaleza ha supuesto el resurgir de la medicina natural. En este marco se desarrollan gran parte de los estudios de los productos naturales que aportan las plantas y el considerar a las plantas como recursos naturales potenciales para el futuro. La amplia variedad de plantas que se encuentran en nuestras islas, y especialmente el gran número de especies endémicas, hace que el uso de las plantas como recursos medicinal o farmacológico sea de especial interés.

En Canarias existen un elevado número de especies endémicas usadas tradicionalmente en la medicina popular, de ahí que se hayan tomado como punto de partida para usarlas como objeto de estudio, buscando las sustancias que proporcionan a esas plantas sus propiedades medicinales con el objetivo de poder aislarlos y finalmente poder utilizarlas en clínica. Entre las muchas plantas endémicas usadas en la medicina tradicional canaria podemos destacar una serie de plantas que se han tomado para realizar estudios científicos, entre las que podemos citar:

JUSTICIA HYSSOPIFOLIA

Conocida comúnmente como **Mata-prieta**, es un nanofanerófito de biotipo intrincado, que recuerda a veces al del "cornical", de hojas opuestas oblanceoladas, algo carnosas y de color verde, que amarillean progresivamente hasta caerse completamente en las zonas más

áridas, quedándose entonces la planta reducida a un manojo de tallos sarmentosos apenas perceptibles.

Las flores, de color amarillo-verdoso, aunque relativamente grandes, pasan casi desapercibidas entre los tallos hojosos.

En general es rara, aunque localmente frecuente en algunas zonas de Tenerife.

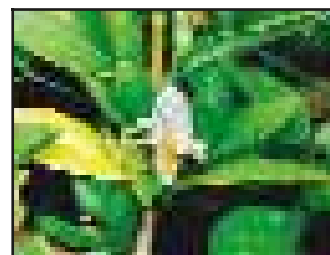


Foto 1 |
Justicia hyssopifolia

Desde el punto de vista farmacológico se ha estudiado el Elenósido, un lignano aislado del endemismo canario *Justicia hyssopifolia*, tanto en ratones como en una línea tumoral humana y resultados indican que presenta efectos depresivos centrales y actividad citotóxica, lo que sugiere profundizar en la actividad anti-tumoral que pueda tener este lignano.(1).

También se ha visto que este lignano presenta actividad cardiaca y extracardiaca. En experimentos realizados con aurícula aislada de conejo, excreción urinaria de ratas e ileum aislado de rata se ha observado que el Elenósido

Correspondencia
Mónica Suárez Montesinos
Depto. farmacología.
Facultad de Medicina.
Campus Ciencias de la
Salud
38071 La Laguna
correo-e: msmontes@ull.es

produce un aumento en la fuerza de contracción de las aurículas de forma concentración dependiente. Además presenta efectos anti-diuréticos, reducción de la excreción de sodio y aumento en la fuerza de contracción del ileum, también de forma concentración dependiente. Así mismo, también de forma concentración dependiente se ha observado que produce una inhibición de la captación de ^{86}Rb . Estos resultados indican que el Elenósido presenta actividad digitálica similar a la de otros lignanos y presenta efectos irritantes en el tracto gastrointestinal. (2,3). De este endemismo canario también se han aislado otras sustancias como la Justicidona, un nuevo lignano además del ya conocido Savinin (4).

FERULA LINKII

Conocida como **Cañaheja**, se trata de un hemipterofito, de raíz napiforme, como una zanahoria gigante, de la que brotan primero un abundante manojo de hojas basales, y luego los tallos inflorescenciales, potentes y derechos, como cañas, que llegan a superar los 3 metros de altura. Hojas con amplias vainas, pinnatisectas, con lóbulos lineares, casi filiformes. Umbelas abundantes, unas terminales y grandes, otras laterales más pequeñas. Flores con pétalos amarillos y frutos subalados.

Esta planta se distribuye desde la zona de medianías hasta Las Cañadas, en repisas, andenes y cinglos de paredones.



Foto 2 | *Ferula linkii*

Del endemismo *Ferula linkii* se ha aislado un sesquiterpeno bicíclico llamado Lapidin del que se ha evaluado su actividad antinociceptiva, antiinflamatoria y antipirética tanto en ratones como en ratas. Se ha observado que este sesquiterpeno presenta, entre otros efectos, un efecto antinociceptivo dosis dependiente, efecto antiinflamatorio en edemas inducidos y un moderado efecto antipirético en respuesta a una hipertermia inducida por levaduras. Estos resultados demuestran que el Lapidin posee efectos antinociceptivos, antiinflamatorios y algo menos pronunciado antipiréticos comparado con los efectos de los clásicos fármacos

antiinflamatorios no esteroideos, lo que lo hace una sustancia importante a tener en cuenta para sucesivos estudios. (5).

MAYTENUS CANARIENSIS

Conocido comunmente como **Peralito**, es un microfanerófito muy ramificado, con tallos flexibles, nudosos. Tiene hojas ovales, parecidas a las del peral, coriáceas, brillantes, subenteras o crenadas. Inflorescencias axilares, con flores pequeñas, amarillo-verdosas, hermafroditas y pentámeras. Fruto en cápsula, trilobular con semillas de color castaño y un arili de color blanco-lanoso.

En general es raro; en algunos puntos de las medianías de Tenerife y de La Palma es frecuente.



Foto 3 | *Maytenus canariensis*

Del endemismo *Maytenus canariensis* se ha aislado un fenol nor-triterpeno con actividad antibiótica frente a bacterias gram positivas. (6).

EUPHORBIA CANARIENSIS

Se conoce localmente con el nombre de **Cardón** y es un nanofanerófito. Tiene los tallos crasos tetra o pentagonales, provistos de espinas cortas en las aristas, imitan a los cactus. Los ciatios rojizos brotan al final de los tallos, pero son las cápsulas semimaduras de color rojo-marrónáceo las que más llaman la atención.

El látex es cáustico y tóxico, llaga la piel y es extremadamente peligroso en los ojos, labios, etc. Curiosamente uno de los mejores antidotos para el látex es el zumo de la "gomereta" (*Aeonium lindleyi*) que en Anaga (Tenerife) convive con el cardón.

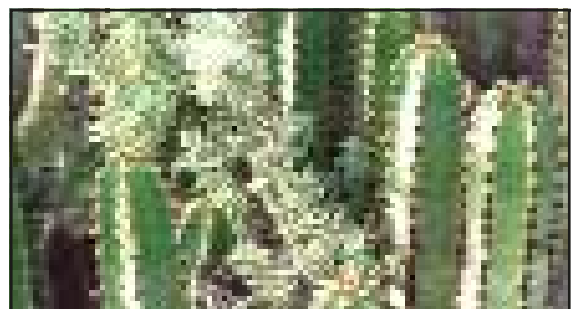


Foto 4 | *Euphorbia canariensis*

Se han realizado estudios con el DBI, aislado de *Euphorbia canariensis* en respuestas vasculares en el conejo, concretamente en la tensión isométrica desarrollada por las arterias carótidas y basilares aisladas de conejo. Se ha observado que el DBI contrae las arterias carótidas y basilares de conejo por un mecanismo independiente del Ca^{2+} extracelular y que implica la participación de la protein kinasa C y calmodulina. También produce relajación de las arterias basilares pero no de las carótidas por un mecanismo independiente de la liberación del óxido nítrico y prostaciclina. En las arterias carótidas la prostaciclina contrarresta parcialmente la acción contráctil del DBI a diferencia del óxido nítrico. (7).

También se han aislado 4 diterpenos con acción vascular, concretamente se han realizado estudios en la tensión isométrica desarrollada en las arterias carótidas y basilares aisladas de conejo. Los resultados indican que los cuatro diterpenos son sustancias activadoras muy potentes en las arterias carótidas y basilares de conejo pero que existen diferentes regiones en su acción. Los cuatro diterpenos estudiados contraen las arterias en tensión de reposo, pero tres de los cuatro son capaces de relajar las arterias basilares precontraídas pero no las carótidas. (8).

EUPHORBIA OBTUSIFOLIA

Es la llamada **Tabaiba amarga** o también **Higuerilla**, es un nanofanerófito y es la más común de las *Euphorbia*. Está relacionada con *E. regis-jubae*, su nomenclatura y taxonomía se ha visto envuelta en múltiples confusiones, difíciles de resolver. Compleja desde el punto de vista sistemático, recientemente se han diferenciado dos variedades: variedad *obtusifolia*, con hojas linear-lanceoladas; y variedad *wildpretti*, con hojas oblongo-lanceoladas.

Excepcionalmente puede superar los tres metros de alto y sus hojas son oblongas, verde-glaucas y pueden llegar a caerse por completo en las zonas más áridas. Ciatios umbeliformes con brácteas amarillas. Abunda en el dominio climático de los cardonales y tabaibales, desbordándolos a menudo.

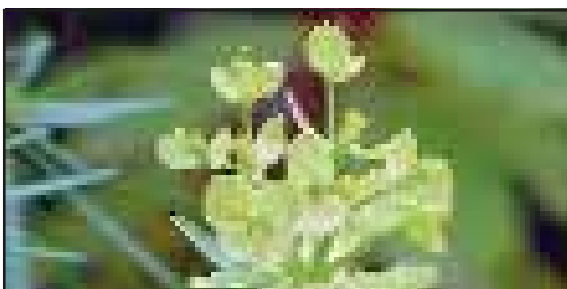


Foto 5 | **Euphorbia obtusifolia**

De *Euphorbia obtusifolia* se han aislado también diferentes diterpenos con capacidad de inhibir la actividad oxidasa del NADH mitocondrial en corazón bovino. Los avances recientes en inhibición de la respiración mitocondrial han dado lugar al descubrimiento de componentes con un alto potencial como agentes antitumorales ya que esta actividad antitumoral se podría explicar por un mecanismo asociado a la inhibición de la cadena transportadora de electrones que destruye el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) lo que supone un rasgo característico de apoptosis temprana y esta inducción es una vía por la que se pueden caracterizar ciertos fármacos antitumorales. (9,10).

HYPERICUM CANARIENSE

Se conoce comunmente con el nombre de **Granadillo**, es un nanofanerófito que ocasionalmente supera los tres metros de altura. Sus hojas, opuestas, son lanceoladas y glabras. Tiene numerosas flores amarillas dispuestas en vistosas panículas terminales. Las cápsulas, verdes, son carnositas, pero al madurar se tornan marrones, duras y persistentes. Es muy común en las medianías.

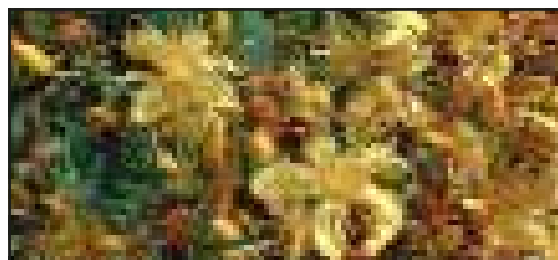


Foto 6 | **Hypericum canariense**

HYPERICUM GRANDIFOLIUM

Es la llamada **Malfurada**, un nanofanerófito, muy ramificada desde la base, se caracteriza por sus hojas opuestas, ovadas, glabras y subsésiles. Tiene las flores dispuestas en cimas amarillas y vistosas debido a los numerosos estambres que poseen. Las cápsulas, marrones al envejecer, son persistentes y encierran muchas semillas. Se encuentra ampliamente distribuido, de mar a cumbre, alcanza su óptimo en los matorrales de degradación del monte verde.

Se ha llevado a cabo el estudio de la actividad antibacteriana de varios extractos de *Hypericum canariense*, *Hypericum grandifolium* e *Hypericum grandulosum* (los dos primeros son endemismos canarios y el último endemismo macaronésico) frente a 8 bacterias y 4 hongos. Varios extractos de estas especies tuvieron una buena actividad antibacteriana, tanto frente a bacterias gram positivas como a bacterias gram negativas, sin embargo, no se encontró actividad antifúngica

para ninguno de los extractos o fracciones estudiadas, por lo que estos estudios apoyan el uso tradicional en la medicina canaria que han tenido estas plantas en el tratamiento de infecciones de la piel. (11).



Foto 7 | *Hypericum grandifolium*

También han sido objeto de estudio infusiones de las partes aéreas de *Hypericum canariense*, *Hypericum grandifolium*, *Hypericum grandulosum* y *Hypericum reflexum* por sus propiedades farmacológicas sobre el sistema nervioso central en ratones usando varios modelos de comportamiento. Los resultados indican que las infusiones no alteran de forma significativa la actividad locomotora, la temperatura corporal o inducción de sueño por pentobarbital, con la excepción de *Hypericum canariense* que produce una ligera pero significativa hipotermia. Adicionalmente no se observa relajación muscular o actividad anticolinérgica. Estas infusiones antagonizaron la depresión motora inducida por tetrabenacina. Las observaciones indican que las infusiones de las especies de *Hypericum* estudiadas poseen actividad antidepressiva en ratones, sin inducir relajación muscular, actividad anticolinérgica o propiedades sedantes. (12,13).

SIDERITIS CANARIENSIS

Se conoce con el nombre de **Siderítide** y también **Chahorra de monte**, es un nanofanerófito, muy robusta, su tronco grueso tiende a ramificarse dicotómicamente. Tiene las hojas grandes, ovado-lanceoladas, de base cordiforme, verdes, más oscuras por el haz y cubiertas, al igual que los tallos, por un tomento de tono amarillento.

Tiene los espicastroos laxos, con flores agrupadas en verticilastroos distantes y corolas blanco-amarillentas de labios marrones. Es esporádica en los claros y orla del monte verde; y es la única especie del género común a tres islas.

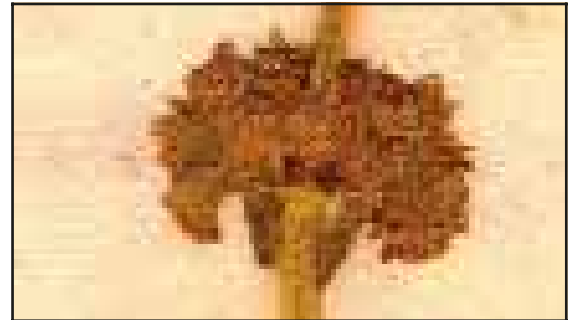


Foto 8 | *Sideritis canariensis*

Se han realizado estudios con extractos crudos de etanol y de las fracciones de clorofórmico y acuosas de *Sideritis canariensis* en busca de actividad antibacteriana, antiinflamatoria y analgésica en varios modelos animales. Según los resultados observados, no se ha detectado una relevante actividad antibacteriana, sin embargo, la fracción clorofórmica presenta una importante actividad analgésica y antiinflamatoria. (14).

DRACAENA DRACO

Es el símbolo natural de Tenerife y es conocido con el nombre de **Drago**. Es un mesofanerófito imponente por su porte, y han sido muchos los dragos históricos y legendarios, sobre los que se ha escrito páginas hermosas. Unas veces los encontramos con troncos simples que se abren en copa a varios metros del suelo, y otras como en La Palma, donde probablemente debido a su aprovechamiento forrajero desde muy jóvenes, parecen embudos muy ramificados desde la base. La ramificación natural comienza al florecer la planta y las ramas culminan en una corona de hojas lanceoladas y tiesas como espadas. Del centro de estas rosetas brotan cada cierto tiempo las panículas de las inflorescencias con numerosas flores blanquecinas, que se resuelven en frutos naranja del tamaño de un garbanzo. Aún con todo, lo más mítico del drago es su savia rojiza: “la sangre del drago”.



Foto 9 | *Dracaena draco*

De las partes aéreas de *Dracaena draco* se han aislado una serie de nuevas Saponinas esteroideas, las cuales han sido estudiadas por su actividad citostática en células HL-60. (15).

Entre las últimas Saponinas aisladas de *Dracaena draco* se encuentra la Icogenina, también con actividad citostática sobre las células HL-60 humanas. (16).

De la corteza del tallo se han aislado unas sustancias llamadas Draconinas que también presentan actividad citostática en las células HL-60 humanas, siendo el mecanismo por el que inducen la muerte de las células la apoptosis, como así lo demuestra el uso de la microscopía de fluorescencia y el fraccionamiento del DNA. (17).

ISOPLEXIS CANARIENSIS

Conocida con el nombre de **Cresta de gallo**, es un nanofanerófito con crecimiento candelabroforme, puede rozar los 2 metros de talla. Las hojas se disponen de forma subarrosada en el ápice de las ramas anuales; son lanceoladas, finamente aserradas, verde oscuras, glabras y brillantes por la haz, más pálidas y algo pelosas por el envés. Flores en inflorescencias terminales muy vistosas, con corola bilabiada de color fuego. Frutos capsulares, marrones y persistentes. Esporádica en el seno del monte verde, en situaciones semisombrías, cuando el monte se cierra busca refugio en su orla.



Foto 10 | *Isoplexis Canariensis*

Se han realizado estudios sobre el efecto de extractos glicosidales de *Isoplexis canariensis* sobre aurícula aislada de conejos, íleon aislado de cobaya, yeyuno aislado de conejo, excreción urinaria en rata y captación de $^{86}\text{Rb}^+$ por hematíes. Se observa un incremento en la fuerza de contracción de la aurícula, respuesta contráctil en el íleon de cobaya, hipermotilidad seguida de parálisis en el yeyuno de conejo, disminución de la excreción urinaria en ratas y disminución en la captación de rubidio por hematíes. Excepto para la acción antidiurética, la actividad farmacológica de los principios contenidos en el extracto es similar a la de los compuestos digitálicos. (18)

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro E., Alonso S.J., Alonso P.J., Trujillo J., Jorge E., Pérez C. Pharmacological Effects of Elenoside, an Arylnaphthalene Lignan. *Biol. Pharm. Bull.* (2001); 24 (3): 254-258.
2. Navarro E., Alonso S.J., Trujillo J., Jorge E., Pérez C. General behavior, toxicity, and cytotoxic activity of elenoside, a lignan from *Justicia hyssopifolia*. *J. Nat. Prod.* (2001); 64 (1):134-135.
3. Navarro E., Alonso S.J., Trujillo J., Jorge E., Pérez C., Hernández-Calzadilla C. Elenoside, A New Cytotoxic Drug, with Cardiac and Extracardiac Activity. *Biol. Pharm. Bull.* (2002); 25 (8):1013-1017.
4. Pérez J.A., Boluda C., López H., Trujillo J.M. Justicidone, a Novel p-Quinone-Lignan Derivative from *Justicia hyssopifolia*. *Chem.Pharm.Bull.* (2004); 52 (1):130-131.
5. Valencia E., Fera M., Díaz J.G., González A., Bermejo J. Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of lapidin, a bicyclic sesquiterpene. *Planta Med.* (1994); 60 (5):395-399.
6. González A.G., Alvarenga N.L., Ravelo A.G., Jiménez I.A., Bazzocchi I.L., Canela N.J., Moujir L.M. Antibiotic phenol nor-triterpenes from *Maytenus canariensis*. (*Phytochemistry.* (1996); 43 (1):129-132.
7. Miranda F.J., Alabadi J.A., Pérez P., Orti M., Centeno J.M., Yuste A., Sanz-Cervera J.F., Marco J.A., Alborch E. Analysis of rabbit vascular responses to DBI, an ingol derivative isolated from *Euphorbia canariensis*. *J. Pharm. Pharmacol.* (1997); 49 (5):573-576.
8. Miranda F.J., Alabadi J.A., Orti M., Centeno J.M., Pinon M., Yuste A., Sanz-Cervera J.F., Marco J.A., Alborch E. Comparative analysis of the vascular actions of diterpenes isolated from *Euphorbia canariensis*. *J. Pharm. Pharmacol.* (1998); 50 (2):237-241.
9. Betancur-Galvis L., Checa J., Marco J.A., Estornell E. Jatrophone diterpenes from the latex of *Euphorbia obtusifolia* with inhibitory activity on the mammalian mitochondrial respiratory chain. *Planta Med.* (2003); 69 (2):177-178.
10. Betancur-Galvis L., Palomares E., Marco J.A., Estornell E. Tigliane diterpenes from the latex of *Euphorbia obtusifolia* with inhibitory activity on the mammalian mitochondrial respiratory chain. *Journal of Ethnopharmacology*, (2003); 85:279-282.
11. Rabanal R.M., Arias A., Prado B., Hernández-Pérez M., Sánchez-Mateo C.C. Antimicrobial studies on three species of *Hypericum* from the Canary Islands. *Journal of Ethnopharmacology*, (2002); 81(2):287-292.
12. Prado B., Rabanal R.M., Sánchez-Mateo C.C. Evaluation of the central properties of several *Hypericum* species from the Canary Islands. *Phytother Res.* (2002); 16 (8):740-744.
13. Sánchez-Mateo C.C., Prado B., Rabanal R.M. Antidepressant effects of the methanol extract of several *Hypericum* species from the Canary Islands. *Journal of Ethnopharmacology*, (2002); 79 (1):119-127.
14. Hernández-Pérez M., Rabanal R.M. Evaluation of the antiinflammatory and analgesic activity of *Sideritis canariensis* var. *Pannosa* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, (2002); 81:43-47.
15. Mimaki Y., Kuroda M., Ide A., Kameyama A., Yokosuka A., Sashida Y. Steroidal saponins from the aerial parts of *Dracaena draco* and their cytostatic activity on HL-60 cells. *Phytochemistry*, (1999); 50: 805-813.
16. Hernández J.C., León F., Quintana J., Estévez F., Bermejo J. Icogenin, a new cytotoxic steroidal saponin isolated from *Dracaena draco*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (2004); 12:4423-4429.
17. González A.G., Hernández J.C., León F., Padrón J.I., Estévez F., Quintana J., Bermejo J. Steroidal saponins from the bark of *Dracaena draco* and their cytotoxic activities. *J. Nat. Prod.* (2003); 66 (6):793-798.
18. Boada J., Navarro E., Rodríguez R., Borges R., Alarcó B., Martín P. Cardiac and Extracardiac Activity of an Ethanolic Extract of Leaves of *Isoplexis canariensis*. *Planta Medica*, (1984); 4:307-309.
19. Pérez de Paz P.L., Hernández Padrón C.E. Plantas medicinales o útiles en la FLORA CANARIA. Ed. F. Lemus. La Laguna, (1999).

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

Coordinado por Antonio García García

Diccionario de términos farmacológicos y médicos



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

Envíenos sus sugerencias. El lenguaje está vivo y, por tanto, es cambiante. A continuación damos una lista de términos, que iremos engrosando en futuros números de AFT, que consideramos correctos en base a las opiniones vertidas en artículos publicados en esta sección con anterioridad y contando con nuestro Comité Asesor (en paréntesis, acepciones incorrectas).

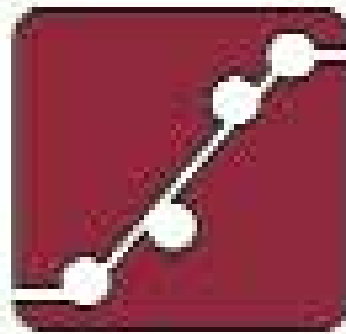
- ADN
- Aleatorio
- Aleatorizar
- Bradicinina (bradiquinina)
- Citocina (citoquina)
- Fármaco (droga)
- Interleucina (interleuquina, interleukina)
- Investigación extramuros (outsourcing)
- Tolerabilidad (tolerancia)

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

Abreviaturas más usadas

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

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



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 FARMACOLOGIA.

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio 30 Euros

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

Remitir a:

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

27-30 Septiembre 2005

27 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Girona

<http://www.socesfar.com/girona/>

18-22 Marzo 2005

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

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

18-20 Marzo 2005

Third ERS Lung Science Conference, Taormina, Sicilia, ITALIA

http://www.ersnet.org/ers/default.aspx?id_dossier=8401&id_langue=3

11-12 Abril 2005

4th BPS Focused Meeting on Cell Signalling, Leicester, UK.

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

11-14 Abril 2005

Ninth International Conference on Endothelin (ET-9), Park City, Utah, USA.

<http://www.int.med.utah.edu/et9/>

20-25 Mayo 2005

American Thoracic Society INTERNATIONAL CONFERENCE San Diego, CA, USA

<http://www.thoracic.org/ic/ic2005/conference.asp>

25-29 Junio 2005

7th Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Poznań, Poland

27-30 Septiembre 2005

Girona 27 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

<http://www.socesfar.com/girona/>

17-21 Septiembre 2005

European Respiratory Society Meeting, Copenhagen, Dinamarca

http://www.ersnet.org/ers/default.aspx?id_dossier=8400&id_langue=3

2-7 Julio 2006

XVth World Congress of Pharmacology 2006, Beijing, China.

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

2008

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

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

17-23 Julio 2010

16th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk/>

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

Cursos y Másters

CURSOS Y MÁSTERS

18- 21 Abril 2005	9-14 Mayo 2005
I Curso de Farmacoeconomía, Sociedad Española de Farmacología, Madrid.	XV Curso Avanzado para postgraduados sobre Receptores para Neurotransmisores: Receptores de Histamina. Sociedad Española de Farmacología. Barcelona.
www.socesfar.com .	www.socesfar.com

Málaga 26 y 27 de enero 2005 Bilbao 8 y 9 de junio 2005
Seminario de Formación sobre "Cómo redactar un artículo Científico". 4ª y 5ª ediciones. Fundación Dr. Antonio Esteve.
www.socesfar.com

Socios Corporativos

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



XV Curso Avanzado PARA POSTGRADUADOS

XV Curso Avanzado para postgraduados sobre RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES: RECEPTORES DE HISTAMINA

Barcelona 9-14 MAYO 2005

FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS DEL CURSO

El objetivo de este Curso Avanzado sobre Receptores para Neurotransmisores es analizar los conocimientos actuales sobre la estructura molecular, funcionamiento, características farmacológicas y alteraciones patológicas de los receptores que median la transducción de las señales de neurotransmisores y hormonas en el sistema nervioso.

El Curso, concebido como de carácter teórico avanzado para doctores y doctorandos relacionados con la Biomedicina, Neurociencia y ciencias afines, se ha estructurado en dos partes: 1) Análisis de la biología y mecanismos de transducción y regulación de los neurorreceptores, incluyendo los métodos para su estudio y 2) Estudio monográfico de los receptores de histamina en sus aspectos básicos, fisiopatológicos y terapéuticos.

SEDE DEL CURSO

Institut d'Estudis Catalans (IEC)
Sala Coromines
c/ Carmen 47
08001 Barcelona

PROGRAMA

1. BIOLOGÍA Y MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN Y REGULACIÓN DE LOS NEURORRECEPTORES.

LUNES, 9 DE MAYO

09.00 INTRODUCCIÓN.

Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.
Dr. Ángel Pazos, Santander.

09.45 FIN DISCUSIÓN Y DESCANSO.

10.00 IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RECEPTO-

RES POR MÉTODOS RADIOMÉTRICOS.

Dr. José Pavía, Málaga.

11.15 MÉTODOS DE VISUALIZACIÓN DE RECEPTORES. AUTORRADIOGRAFÍA. HIBRIDACIÓN *IN SITU* PARA ARNm. INMUNOHISTOQUÍMICA.

Dra. Elena Castro, Santander.

12.30 CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE RECEPTORES POR MÉTODOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS *IN VIVO*.

Dr. Joseba Pineda, Leioa.

15.30 MÉTODOS COMPORTAMENTALES PARA LA VALORACIÓN DE RESPUESTAS ASOCIADAS A RECEPTORES.

Dra. Olga Valverde, Barcelona.

16.45 ANIMALES GENÉTICAMENTE MODIFICADOS EN EL ESTUDIO DE RECEPTORES.

Dra. Anna Pujol, Barcelona.

18.15 AGONISMO FARMACOLÓGICO: VALORACIÓN FUNCIONAL DE LA AFINIDAD Y LA EFICACIA. ANTAGONISMOS FARMACOLÓGICOS.

Dr. Ángel Pazos, Santander.

MARTES, 10 DE MAYO

9.00 ACTIVIDAD CONSTITUTIVA DE RECEPTORES. AGONISMO INVERSO.

Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.

11.00 DIMERIZACIÓN DE RECEPTORES. IMPLICACIONES BIOQUÍMICAS, FARMACOLÓGICAS Y FUNCIONALES.

Dr. Rafael Franco, Barcelona.

12.30 POLIMORFISMOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE RECEPTORES. IMPLICACIONES BIOQUÍMICAS, FARMACOLÓGICAS Y FUNCIONALES.

Dr. Julio Benítez, Badajoz.

15.30 MÉTODOS DE ESTUDIO DIRECTO DE LAS CORRIENTES IÓNICAS.

Dr. Juan Lerma, Madrid.

16.30 ESTRUCTURA MOLECULAR Y MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES ASOCIADOS A CANALES IÓNICOS.

Dr. Manuel Criado, Alicante.

MIÉRCOLES, 10 DE MAYO

9.00 REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE CANALES IÓNICOS E IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS.

Dr. Juan Lerma, Madrid.

11.00 ESTRUCTURA MOLECULAR Y MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES ASOCIADOS A LAS PROTEÍNAS G.

Dr. Antonio Miralles, Palma de Mallorca.

12.30 ESTRUCTURA MOLECULAR Y MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LAS PROTEÍNAS G. MECANISMOS DE REGULACIÓN (PROTEÍNAS RGS Y AGS).

Dr. Ángel Pazos, Santander.

15.30 ACTIVACIÓN DE RECEPTORES Y RUTAS DE SEÑALIZACIÓN: PROTEÍNAS G Y ENZIMAS LIGADOS A NUCLEÓTIDOS CÍCLICOS.

Dr. Fernando Picatoste, Barcelona.

17.30 ACTIVACIÓN DE RECEPTORES Y RUTAS DE SEÑALIZACIÓN: PROTEÍNAS G Y FOSFOLIPASAS. MOVILIZACIÓN DE CALCIO.

Dr. Fernando Picatoste, Barcelona.

18.45 Activación de receptores y rutas de señalización: vías de las MAP-quinasas.

Dr. Fernando Picatoste, Barcelona.

JUEVES, 12 DE MAYO

09.00 ESTRUCTURA MOLECULAR Y MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LOS RECEPTORES CON ACTIVIDAD TIROSIN-CINASA.

Dra. Isabel Fariñas, Valencia.

10.30 NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Dra. Beatriz Rico, Alicante.

12.00 REGULACIÓN DE RECEPTORES: MECANISMOS DE LA DESENSIBILIZACIÓN HOMÓLOGA Y HETERÓLOGA. CINASAS DE RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEÍNAS G (GRK) Y BETA-ARRESTINAS.

Dra. Ana Ruiz, Madrid.

15.30 REGULACIÓN DE RECEPTORES: MECANISMOS CRUZADOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR. INTEGRACIÓN DE RESPUESTAS.

Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.

17.30 REGULACIÓN DE RECEPTORES: CINÉTICAS DE SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN. MODULACIÓN *IN VIVO*

DE PROTEÍNAS G, GRK/BETA-ARRESTINAS Y DE MENSAJEROS INTRACELULARES.

Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.

2. ASPECTOS BÁSICOS, FISIOPATOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA.**VIERNES, 13 DE MAYO**

09.00 CLASIFICACIÓN, PROPIEDADES Y PERFILES DE AFINIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA.

Dr. Angel Pazos, Santander.

10.15 LOCALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXPRESIÓN (ARNm) DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA EN EL SNC Y PERIFERIA.

Dra. Guadalupe Mengod, Barcelona.

12.00 ESTRUCTURA MOLECULAR Y MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA.

Dr. Isaac Blanco, Barcelona.

15.30 REGULACIÓN FISIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA.

Dr. Jordi Ortiz, Barcelona.

17.30 FISIOPATOLOGÍA DE LA HISTAMINA EN LOS PROCESOS ALÉRGICOS. MANEJO DE LOS FÁRMACOS ANTIHISTAMÍNICOS H₁.

Dr. Santiago Quirce, Madrid.

SABADO, 14 DE MAYO

09.00 POSIBLES IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA EN EL SNC.

Dr. Jordi Ortiz, Barcelona

10.45 DISEÑO Y SÍNTESIS DE FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE RECEPTORES DE HISTAMINA.

Dr. Carles Puig, Barcelona.

12.30 CONFERENCIA DE CLAUSURA

"MOLECULAR PHARMACOLOGY OF THE HISTAMINE H₃ RECEPTOR."

Dr. Jean-Michel Arrang, París.

13.45 CLAUSURA DEL CURSO.

INFORMACION GENERAL

DIRECTORES DEL CURSO

Dr. Jesús A. García Sevilla

Catedrático de Farmacología. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, Cra. Valldemossa km 7,5. 07122 Palma de Mallorca.

Teléfono 971 173148

Fax 971 173184

e-mail: jesus.garcia-sevilla@uib.es

Dr. Ángel Pazos

Catedrático de Farmacología. Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Avda. Herrera Oria, s/n 39011 Santander

Teléfono 942 201985

Fax 942 201903

e-mail: pazosa@unican.es

PROGRAMAS DE DOCTORADO

Este Curso Avanzado está reconocido como curso oficial en los Programa de Doctorado impartidos por la Universitat de les Illes Balears (UIB) (Programa de Biología, Department de Biologia) y por la Universidad de Cantabria (UC) (Programa Interdepartamental de Biomedicina). Número de créditos: 4. Los alumnos oficiales de la UIB y de la UC deberán rellenar la hoja de inscripción adjunta, sin abonar la matrícula, así como matricularse donde corresponda en su Universidad. Para otros Programas de Doctorado de otras Universidades, y si se desea reconocimiento oficial de su participación en el Curso, el alumno deberá abonar la matrícula correspondiente y podrá, a efectos de convalidación de créditos, utilizar el certificado de asistencia como credencial.

INSCRIPCIONES

Rellenar la hoja de inscripción adjunta. El número máximo de participantes se ha limitado a setenta, por lo que podría ser necesario rechazar inscripciones al alcanzarse esta cifra.

BECAS DE ASISTENCIA

La Sociedad Española de Farmacología (SEF) concederá becas de 300 Euros a los socios jóvenes, no residentes en Cataluña, que lo soliciten (menores de

30 años que estén realizando una Tesis Doctoral). La SEF valorará la posibilidad de conceder becas de inscripción (150 Euros) para sus miembros, postgraduados jóvenes, residentes en Cataluña.

Se podrán conceder becas de asistencia a doctorados no pertenecientes a la SEF. Se agradece a las Universidades de Cantabria y de las Islas Baleares, y a la Sociedad Española de Neurociencia las subvenciones que permiten incrementar esta asignación.

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, incluyendo título y director de Tesis, al Dr. Ángel Pazos, a la dirección indicada. **La fecha tope para el envío de solicitudes de beca es el 25 de abril de 2005.**

AGRADECIMIENTOS

Este Curso esta organizado por la Sociedad Española de Farmacología (SEF) y patrocinado por la Fundación Española de Farmacología (FEF), con la colaboración de la Universidad de Cantabria y el Laboratorio de Neurofarmacología (IUNICS) de la Universitat de les Illes Balears.

Se agradece especialmente al Institut d'Estudis Catalans (IEC) la cesión de locales y otras infraestructuras para la realización del Curso.

MATRICULA XV CURSO:

Socios de la SEF: 150 Euros

No socios de la SEF (junior): 250 Euros

No socios de la SEF (senior): 500 Euros

La matrícula incluye un ejemplar de la mono-grafía "Receptores para Neurotransmisores" (Eds.: J. A. García Sevilla y A. Pazos), segunda edición, Ediciones en Neurociencias, Barcelona, 2003. El libro se entregará durante el curso.

La matrícula se abonará mediante transferencia bancaria (nº cta. 0075-0227-72-0600420927, indicando XV Curso Receptores SEF), y se adjuntará el comprobante a esta hoja de inscripción. Los documentos deberán enviarse al Dr. Angel Pazos, a la dirección indicada más arriba, **antes del 4 de mayo de 2005.**

Premios de la SEF 2004

En el marco del XXVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología que se celebró en Salamanca del 26 al 29 de septiembre, se entregó el Premio en Farmacología 2004. Promovido de forma conjunta por la Sociedad Española de Farmacología (SEF) y Almirall. Se trata del primer galardón que reconoce la calidad de un proyecto de investigación a desarrollar en el campo de la Farmacología en España.

Dotado con 9.000 euros, el proyecto ganador ha sido el titulado "Implicación farmacológica de la mitocondria

en las rutas celulares y moleculares relacionadas con la enfermedad de Parkinson" del Dr. Joaquín Jordán, de la Universidad de Castilla la Mancha. Este proyecto se realizará durante el periodo 2004-2005 y sus resultados se presentarán durante la celebración del próximo congreso de la Sociedad Española de Farmacología.

Durante el acto, se hicieron igualmente públicos los resultados del Premio en Farmacología 2003, cuya presentación corrió a cargo de la Dr. Francisco Orallo, de la Universidad de Santiago de Compostela.



Joaquín Jordán.
Premio Farmacología 2004



Esther O'Shea. Premio
Joven Investigador 2004



Francisco Orallo.
Premio Farmacología 2003

XXVI CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

PREMIO JOVEN INVESTIGADOR

Esther O'Shea

Neurofarmacología de una droga de diseño

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA o "éxtasis") es una de las drogas recreativas de abuso utilizadas con mayor frecuencia por sectores de la población juvenil. Estructuralmente la MDMA es una feniletilamina de gran parecido a la anfetamina y con la cual comparte muchos de sus efectos. Además, debido al grupo metileno sustituido en el anillo, también tiene cierto parecido a la mescalina. Fue sintetizada y patentada entre los años 1912 y 1914 por los laboratorios Merck en Alemania, como precursor de compuestos con posible actividad farmacológica. En 1953, el Ejército americano realizó los primeros estudios farmacológicos y toxicológicos en varias especies animales estableciéndose los efectos agudos y la dosis letal 50. En los años 70 se empezó a utilizar como co-adyuvante en psicoterapia por su supuesta capacidad para aumentar la comunicación y disminuir las barreras psicológicas. En los años 80 empezó a popularizarse su consumo. Los consumidores buscan en la droga un aumento en la empatía, la percepción y la introspección además de un incremento en el estado de vigilia, en la actividad motora y una disminución de la fatiga o al menos en la percepción de esta.

A mediados de la década de los 80, estudios procedentes de varios laboratorios señalaron el potencial neurotóxico de otra anfetamina, la 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), en diversas especies animales. Este compuesto es uno de los productos del metabolismo de MDMA y en consecuencia reflejaba la posible neurotoxicidad de la MDMA. Estudios realizados a continuación sobre la MDMA demostraron que la droga producía un perfil neurotóxico similar, si bien la MDMA resultó ser menos potente (1). Esto llevó a su ilegalización en EE.UU en 1985 y a continuación en otros países incluido España.

EFFECTOS INMEDIATOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

En animales de experimentación, la MDMA produce una serie de efectos característicos de tipo bifásico, es decir, dividido en efectos inmediatos, que son en su mayor parte reversibles y, efectos a largo plazo que no lo son, y por consiguiente, reflejan neurotoxicidad. Los efectos neuroquímicos inmediatos consisten en una rápida y pronunciada liberación de serotonina (5-HT) y dopamina (2), (3). Esta liberación de neurotransmisores parece estar implicada en algunos de los efectos fisiológicos, como la hipertermia, y conductuales, como la hiperlocomoción, inducidos por la droga. En la rata, la liberación aguda de serotonina junto con una inhibición en la actividad de la triptófano hidroxilasa (enzima limitante de la síntesis de serotonina) da lugar a una disminución en el contenido cerebral de 5-HT que alcanza su grado máximo 3 h después de la administración de MDMA revirtiendo totalmente al cabo de 24 h (1).

En lo que se refiere a los efectos agudos en humano, se ha comprobado que la MDMA puede producir una marcada respuesta hipertérmica que además es responsable de la mayor parte de las muertes asociadas al consumo de MDMA. El estudio de la hipertermia es por tanto especialmente relevante con vistas a identificar factores que pudieran incrementar el tamaño de la respuesta hipertérmica y, por tanto, la letalidad producida por la droga.

EFFECTOS NEUROTÓXICOS

Los efectos a largo plazo, que comienzan a manifestarse entre 3 y 7 días después de la administración de la droga, son especie

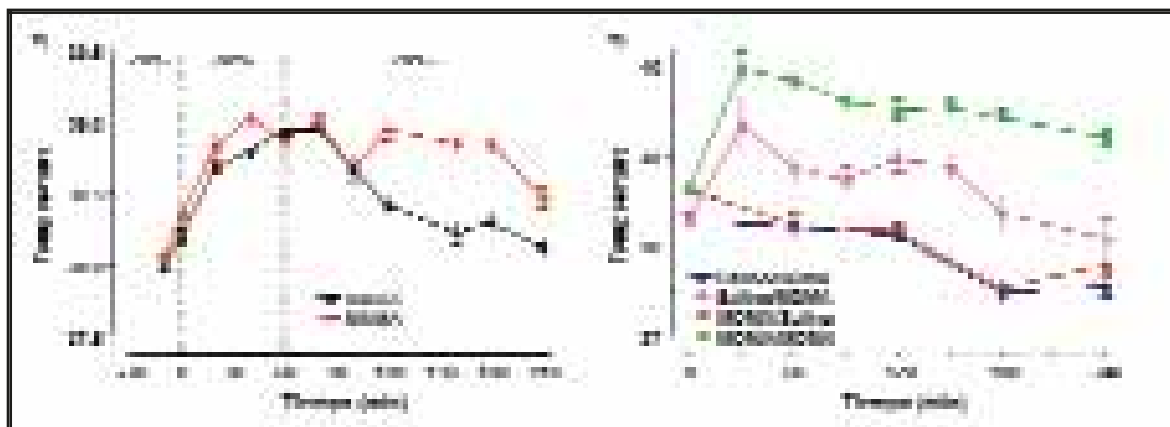


Figura 1 | Efecto del pretratamiento con una dosis neurotóxica de MDMA (12.5 mg/kg, i.p.) sobre (a) la capacidad de termoregulación tras una exposición corta (1 h) a una temperatura ambiente alta (30°C) y (b) la hipertermia producida por una posterior dosis baja de MDMA (5 mg/kg, i.p.) administrada a una temperatura ambiente alta (30°C). (a) Animales lesionados 5 semanas antes con MDMA y expuestos a una temperatura ambiente alta mantienen una temperatura rectal elevada una vez devueltos a una temperatura ambiente de 20°C comparado con animales no-lesionados (salino) [$F(1,77)=72.2$, $P<0.0001$]. (b) Animales lesionados con MDMA y tratados 5 semanas más tarde con MDMA a temperatura ambiente alta muestran una respuesta hipertérmica mayor comparado con animales no lesionados [$F(1,10)=23.63$, $P<0.001$]. Datos representan la media \pm EEM, (n=6); ANOVA de 2 vías.

selectivos y, al menos en la rata y el ratón, parecen no estar mediados por la MDMA sino por algún metabolito periférico (3), (4). En la rata, el cobayo y el primate no-humano consisten en una acusada y prolongada reducción de los niveles de 5-HT y de su metabolito, el ácido 5-hidroxi-indol acético (5-HIAA) (5, 6, 7) así como, una disminución en la densidad de los sitios de recaptación de 5-HT, marcados con [^3H]paroxetina, en diferentes estructuras cerebrales (6, 8). Puesto que estos sitios de recaptación se encuentran fundamentalmente en los terminales nerviosos que contienen 5-HT, su disminución es indicativa de la destrucción de terminales y/o axones serotoninérgicos. Además, en la rata mediante inmunocitoquímica se ha demostrado una vulnerabilidad selectiva de los terminales serotoninérgicos que pertenecen a fibras provenientes del núcleo dorsal del rafe (9). El efecto neurodegenerativo se manifiesta hasta 12 meses después de la administración de la droga en la rata (8) y hasta 7 años después en el mono (10). Estos últimos resultados son particularmente relevantes puesto que podrían ser más indicativos de lo que ocurre en humanos. Precisamente en lo que a humanos se refiere técnicas de neuroimagen, como la tomografía de emisión de positrones junto con el desarrollo de radioligandos selectivos, han demostrado que los exconsumidores de éxtasis muestran una reducción del transportador de 5-HT cerebral (11, 12). Estos individuos también presentan alteraciones del metabolismo de la glucosa cerebral (13), una disminución en la concentración de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo y alteraciones neuroendocrinas que se caracterizan por una disminución en la respuesta de cortisol y prolactina a la administración de fenfluramina y otros agonistas serotoninérgicos (14, 15).

Todo parece indicar que, al igual que ocurre en la rata y el mono, la droga podría producir toxicidad sobre el sistema serotoninérgico.

A diferencia de lo que ocurre en las otras especies de animales, en el ratón la MDMA produce efectos neurotóxicos sobre el sistema dopaminérgico. La droga produce una disminución en los niveles estriatales de dopamina y de sus metabolitos DOPAC y HVA además de una reducción en la densidad de los sitios de recaptación de dopamina marcados con [^{125}I]RTI-121 (16) dejando inalterado el sistema serotoninérgico (17).

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA HIPERTÉRMICA

Se ha demostrado que ratas tratadas con una dosis tóxica de MDMA, es decir que han sufrido una destrucción de los terminales nerviosos serotoninérgicos, y que son expuestas posteriormente a una temperatura ambiental elevada tienen un defecto en la capacidad para regular su temperatura rectal y, por tanto, muestran una mantenida elevación de la temperatura rectal en comparación con las ratas no lesionadas una vez devueltas a temperatura ambiente de 20°C (18) (Fig. 1a).

Además, si a estos animales lesionados y expuestos a una temperatura ambiente elevada se les administra una dosis baja de MDMA y se les mantiene a 30°C, la respuesta hipertérmica a esta segunda dosis de la droga es mayor que aquella inducida en los animales no lesionados (19) (Fig. 1b).

Efectos similares se observan con un protocolo de dosis repetidas de MDMA. La administración repetida

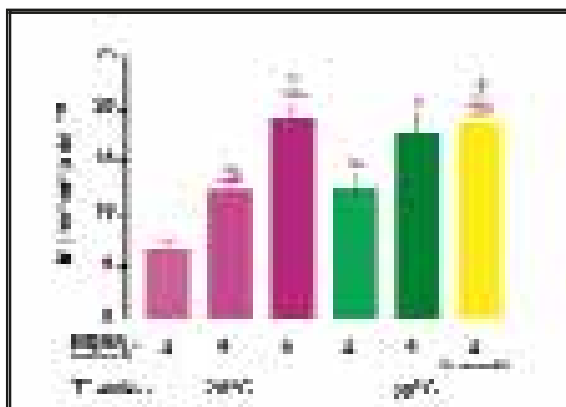


Figura 2 | Efecto de dosis repetidas de MDMA sobre la temperatura rectal de la rata. MDMA (3 veces cada 3 h) a una temperatura ambiente de 20°C produjo un incremento dosis-dependiente en la temperatura rectal a lo largo de 8 h. El efecto de las dosis de 2 y 4 mg/kg fue mayor cuando la administración se hizo a una temperatura ambiente de 30°C. En animales lesionados 5 semanas antes con MDMA (12.5 mg/kg, i.p.) e inyectados con la dosis más baja (2 mg/kg, i.p.) a una temperatura ambiente alta, la respuesta hipertérmica fue mayor que aquella producida por la misma dosis administrada en animales no-lesionados a una temperatura ambiente de 20°C o 30°C. *, $P < 0.01$, **, $P < 0.001$ vs. la dosis de 2 mg/kg administrada a 20°C. - $P < 0.05$ vs. la dosis de 4 mg/kg administrada a 20°C. $fP < 0.01$ vs. la dosis de 2 mg/kg administrada a 30°C. Datos representan la media \pm EEM, (n=6); ANOVA de 1 vía seguido del test de Newman-Keuls.

de MDMA (3 dosis, separadas por 3 h a una temperatura ambiente de 20°C), produce una respuesta hipertérmica dosis-dependiente a 2, 4 y 6 mg/kg (Fig. 2). Si las dosis de 2 y 4 mg/kg se administran a una temperatura ambiente elevada la hipertermia inducida por 2 mg/kg es similar a aquella producida por 4 mg/kg a temperatura ambiente de 20°C mientras que la respuesta a 4 mg/kg es similar a aquella producida por 6 mg/kg a 20°C (19). Además, utilizando el mismo protocolo de administración en ratas pre-lesionadas 5 semanas antes con la droga, la dosis de 2 mg/kg en una temperatura ambiente de 30°C produce una hipertermia similar a aquella producida por la dosis más alta, 6 mg/kg, administrada a temperatura estándar (Fig. 2).

Estos datos indican que existen varios factores que modulan la respuesta hipertérmica de los animales. Un incremento en la temperatura ambiente incrementa el grado de hipertermia y, todo indica que a altas temperaturas la serotonina desempeña un papel importante en la pérdida de calor. Así, en ratas previamente lesionadas con MDMA, y por tanto con una disminución en la función serotoninérgica, existe

una alteración en este mecanismo de pérdida de calor y los animales desarrollan una mayor respuesta hipertérmica. Estudios utilizando PCPA (p-clorofenilalanina) (20), que disminuye el contenido de 5-HT y la liberación de ésta inducida por MDMA (21), o WAY 100635 (antagonista de los receptores 5-HT_{1A}) apoyan el papel de serotonina y más específicamente de los receptores 5-HT_{1A} en la regulación de la temperatura rectal en ambientes de temperatura elevada (20). Ratas pre-tratadas con PCPA o con WAY 100635 y administradas MDMA a una dosis de 5 mg/kg en una temperatura ambiente de 30°C muestran una respuesta hipertérmica mayor y más prolongada que aquella producida en animales sin pre-tratamiento.

MECANISMOS DE NEUROTOXICIDAD

El mecanismo por el cual la MDMA produce toxicidad no se conoce aún completamente, diversos estudios han identificado unos factores comunes en el desarrollo de la toxicidad serotoninérgica en rata y dopaminérgica en ratón. Entre estos factores cabe destacar la implicación de la hipertermia, el sistema transportador de 5-HT (rata) y de dopamina (ratón) y el estrés oxidativo.

Además de ser un factor de riesgo inmediato en el patrón de consumo de la droga, la hipertermia desempeña un papel importante en el desarrollo de la neurotoxicidad en animales de experimentación y diversos estudios han demostrado que la hipertermia tras la

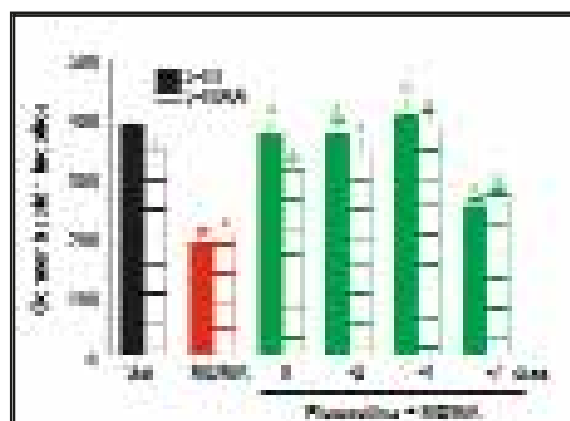
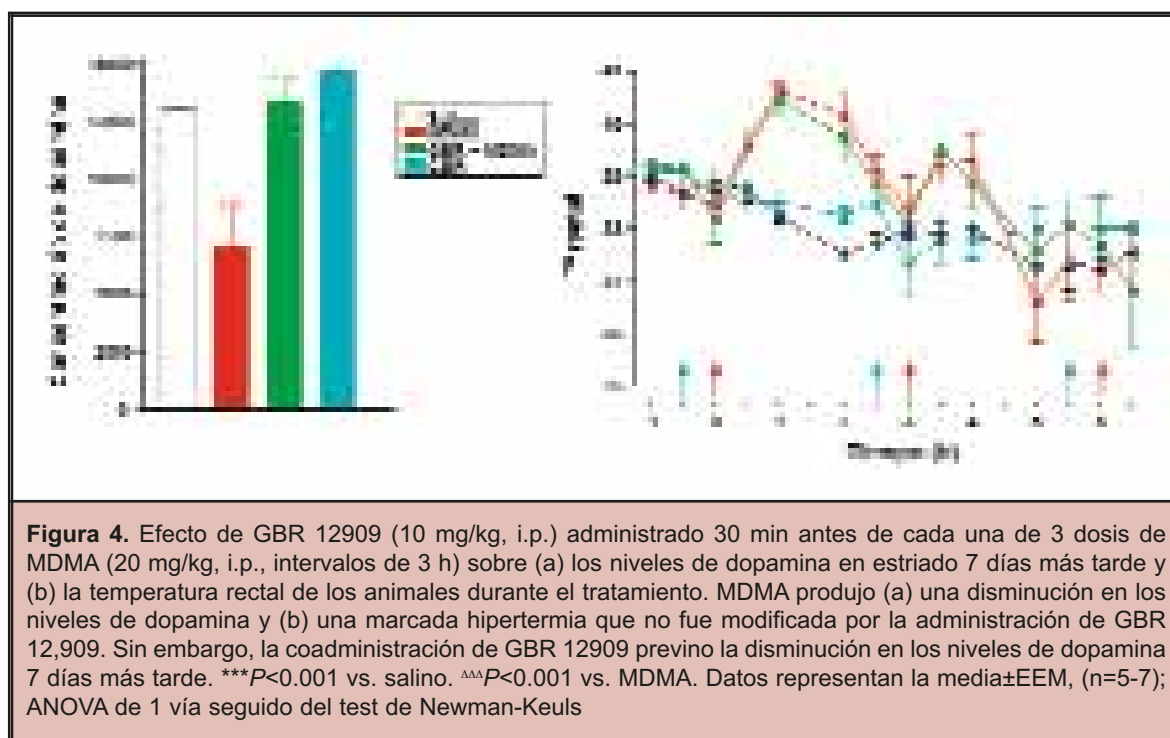


Figura 3. Efecto neuroprotector de fluoxetina. La coadministración de fluoxetina (10 mg/kg, i.p., 5 min antes y 55 min después de MDMA) o su administración 2, 4 ó 7 días antes que MDMA (15 mg/kg, i.p.) previene la disminución en el contenido indólico del hipocampo producido por la droga. * $P < 0.001$ vs. salino. $^{\Delta}P < 0.001$ vs. MDMA. Datos representan la media \pm EEM, (n=6); ANOVA de 1 vía seguido del test de Newman-Keuls.



administración de MDMA, aunque no necesaria (22), (23), se correlaciona con la severidad de la lesión neuronal²⁴. Así, modificaciones físicas y farmacológicas que alteran o previenen la respuesta hipertérmica a la droga atenúan la neurotoxicidad (7) (25-29); por el contrario, compuestos que aumentan la respuesta hipertérmica potencian la neurotoxicidad (30).

La implicación del transportador de serotonina en la neurotoxicidad inducida por la droga en la rata, se demuestra por el hecho de que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, la fluoxetina, ejerce un efecto protector frente al daño producido por la MDMA. La coadministración de fluoxetina con MDMA o su administración 2 ó 4 días antes de la droga previene totalmente la reducción en el contenido de serotonina producida por la droga en la corteza cerebral. Incluso la administración del fármaco 7 días antes del tratamiento con MDMA sigue atenuando esta disminución (31) (Fig 3). Este efecto neuroprotector se puede atribuir al lento aclaramiento del fármaco y de su metabolito y a la ocupación duradera del transportador por estos dos compuestos y no a un efecto inespecífico sobre la respuesta hipertérmica de la droga ya que la fluoxetina no altera este parámetro (31).

De forma similar, en el ratón la administración de un inhibidor específico del transportador de dopamina, el GBR12909, protege frente a la disminución en el contenido de dopamina estriatal producido por MDMA sin modificar la respuesta hipertérmica (17) (Fig. 4).

En lo que se refiere a la participación de procesos de estrés oxidativo, es conocido que estos procesos son importantes mediadores del daño neuronal. Utilizando la técnica de microdiálisis intracerebral, se ha

demostrado que la administración de MDMA en la rata origina un incremento en la formación de radicales hidroxilo en los terminales serotoninérgicos del hipocampo de la rata y dopaminérgicos en el estriado de ratón (6), (32). Este aumento en la generación de radicales libres origina un incremento en el índice de peroxidación lipídica en la corteza cerebral de los roedores (5), (32). El compuesto atrapador de radicales libres alfa-fenil-N-terbutil nitrona (PBN) previene el incremento de radicales hidroxilo en el dializado del hipocampo de rata (Fig. 5a) y protege frente a la pérdida de terminales serotoninérgicos inducida por MDMA en hipocampo (Fig. 5b) y corteza cerebral sin alterar la respuesta hipertérmica a la droga (6).

Efectos similares se pueden observar en el ratón con un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal, el AR-R17477AR. La coadministración de este compuesto previene completamente el incremento en la formación de radicales hidroxilo (Fig. 6a) y la disminución en el contenido de dopamina inducidos por MDMA (Fig. 6b) (33). Por otra parte, ratones transgénicos que expresan la secuencia de la superóxido dismutasa CuZn humana muestran resistencia a los efectos tóxicos de MDMA, comparados con los ratones que no portan el gen (34). Además, datos recientes obtenidos en nuestro laboratorio han demostrado que una dieta deficiente en selenio disminuye la capacidad antioxidante del cerebro de ratón, aumenta el grado de peroxidación lipídica y potencia la neurotoxicidad inducida por MDMA a largo plazo, apareciendo además toxicidad serotoninérgica (35). El selenio, componente esencial de la dieta de los mamíferos, es un cofactor de la glutatión peroxidasa, enzima que desempeña un papel fundamental en la inactivación del exceso de peróxido de

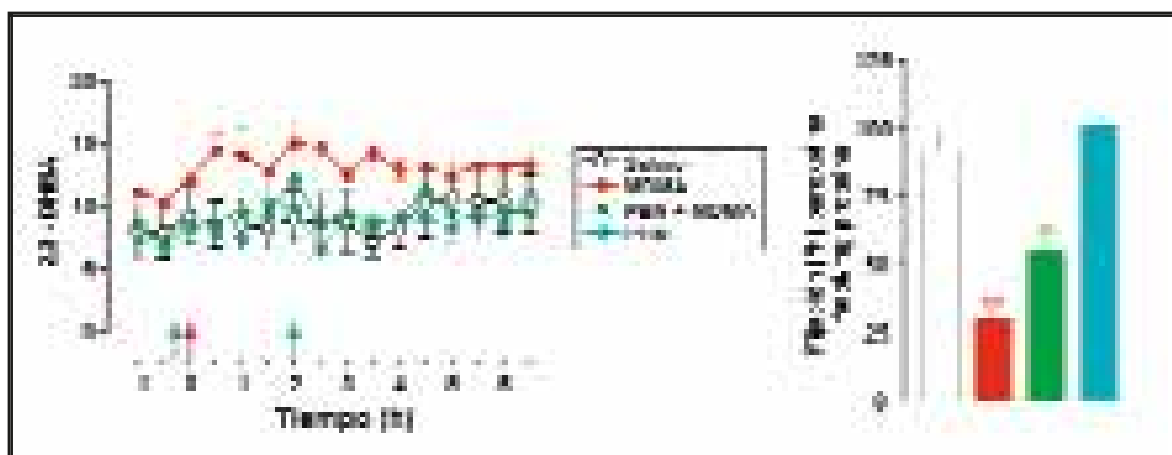


Figura 5. Efecto de PBN y MDMA sobre (a) los niveles del ácido 2,3-dihydroxibenzoico y (b) la densidad de los sitios de recaptación de 5-HT marcados con $[^3\text{H}]$ paroxetina. La administración de PBN (120 mg/kg, i.p) 10 min antes y 120 min después de MDMA previno el incremento en 2,3-DHBA en el dializado hipocámpal y 7 días más tarde previno parcialmente la disminución en la densidad de los sitios de recaptación de 5-HT en corteza cerebral. $**P < 0.01$ vs. salino y $^{\Delta\Delta}P < 0.001$ vs. MDMA. Datos representan la media \pm EEM, (n=7-8); ANOVA de 1 vía seguido del test de Newman-Keuls.

hidrógeno en tejido cerebral y cuya actividad es altamente sensible a los niveles de selenio dietéticos.

ESTUDIOS EN REALIZACIÓN

En estos momentos estamos estudiando la posible implicación de otros factores en los efectos neurotóxicos inducidos por MDMA en roedores. En concreto nos estamos centrando por una parte en la activación de microglia y liberación de citoquinas proinflamatorias y por otra parte en las proteínas de choque térmico (HSP).

Activación de la microglia y liberación de citoquinas tras la administración de MDMA

La MDMA produce un incremento en la

liberación de interleukina-1 de corta duración en varias áreas cerebrales de la rata, que es una consecuencia de la hipertermia que induce la droga y depende de la temperatura ambiente a la que se administra (36). Esta citoquina proviene de la microglia que es activada por la droga independientemente de la temperatura ambiente. La activación de la microglia podría estar implicada, por tanto, en los efectos de la droga a largo plazo.

Inducción de la proteína de choque térmica 70

Estudios en la rata han demostrado que la MDMA produce un incremento en la expresión cerebral de HSP70, proteína que está relacionada con procesos de protección celular en mamíferos. Este incremento se observa a partir

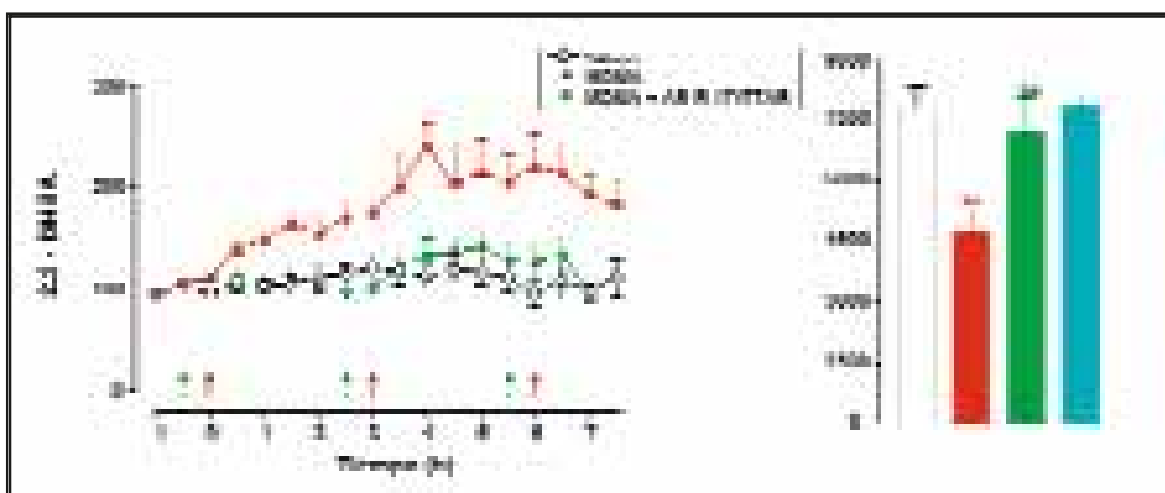


Figura 6. Efecto de AR-R 17477AR y MDMA sobre (a) los niveles del ácido 2,3-dihydroxibenzoico y (b) la concentración de dopamina en estradiol. La administración de AR-R (5 mg/kg, s.c) 30 min antes de MDMA previno el incremento en 2,3-DHBA en el dializado estriatal y 7 días más tarde previno completamente la disminución en la concentración de dopamina en estradiol. $**P < 0.01$ vs. salino y $P < 0.0001$ vs. MDMA. Datos representan la media \pm EEM, (n=7-8); ANOVA de 1 vía seguido del test de Newman-Keuls.

de las 3 h tras la administración de MDMA y se mantiene hasta por lo menos 7 días (37). El incremento en HSP70 inducido por MDMA podría estar relacionado con la respuesta hipertérmica y no con la disminución aguda de 5-HT producida por la droga ya que la administración de MDMA a una temperatura ambiente baja (4°C) previene el incremento en la expresión de HSP70 a la vez que inhibe la respuesta hipertérmica pero no afecta la disminución en los niveles de 5-HT en corteza cerebral. La administración de la droga a una temperatura ambiente elevada (30°C) produce hipertermia y unos cambios similares en la expresión de HSP70 y en la concentración de 5-HT que

aquellos producidos por la droga cuando se administra a temperatura ambiente estándar (37).

AGRADECIMIENTOS

Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio del Interior), Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF2003-05180 y SAF2001-1437), Fondo de Investigaciones Sanitarias (02/0885 y G03/005 Red de Trastornos Adictivos), Comunidad de Madrid (08.8/0004.1/2003), Universidad Complutense de Madrid (PR1/03-11653)

BIBLIOGRAFÍA

- Stone DM, Stahl DC, Hanson GR, Gibb JW (1986) The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 128:41-48
- Colado MI, O'Shea E, Granados R, Esteban B, Martin AB, Green AR. (1999) Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5-HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy') administration. *Br. J. Pharmacol.*, 126: 911-924.
- Esteban B, O'Shea E, Camarero J, Sanchez V, Green AR, Colado MI. (2001) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine induces monoamine release, but not toxicity, when administered centrally at a concentration occurring following a peripherally injected neurotoxic dose *Psychopharmacology*, 154: 251-260.
- Escobedo I, O'Shea E, Orio L, Sanchez V, Segura M, de la Torre R, Farre M, Green AR, Colado MI. (2004) A comparative study on the acute and long-term effects of MDMA and 3,4-dihydroxymethamphetamine (HHMA) on brain monoamine levels after i.p. or striatal administration in mice. *Br. J. Pharmacol.* (en prensa).
- Colado MI, O'Shea E, Granados R, Misra A, Murray TK, Green AR. (1997) A study of the neurotoxic effect of 'ecstasy' (MDMA) on 5-HT neurones in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy. *Br. J. Pharmacol.*, 121: 827-833.
- Colado MI, O'Shea E, Granados R, Murray TK, Green AR. (1997) *In vivo* evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT neurones which follows administration of MDMA ('ecstasy'); but not the degeneration which follows fenfluramine. *Br. J. Pharmacol.*, 121: 889-900.
- Colado MI, Granados R, O'Shea E, Esteban B, Green AR. (1998) Role of hyperthermia in the protective action of clomethiazole against MDMA ('ecstasy')-induced neurodegeneration, comparison with the novel NMDA channel blocker AR-R15896AR. *Br. J. Pharmacol.*, 124: 479-484.
- Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E, Molliver ME, Kuhar MJ, De Souza EB. (1987) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [³H]paroxetine-labeled serotonin uptake sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 242:911-916.
- O'Hearn E, Battaglia G, DeSouza EB, Kuhar MJ, Molliver ME (1988) Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: Immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J. Neurosci.*, 8:2788-2803.
- Hatzidimitiou G, McCann UD, Ricaurte GA (1999) Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J. Neurosci.* 19:5096-5107.
- McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. (1998) Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ('Ecstasy') on brain serotonin neurones in humans being. *Lancet* 352: 1433-1437.
- Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. (1999) Reduced *in vivo* binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *Br. J. Psychiatry* 175:63-69.
- Obrocki J, Buchert R, Vaterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T. (1999) Ecstasy-long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br. J. Psychiatry* 175:186-188.
- Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M, Neri E, Marzocchi GF, Delsignore R, Brambilla F. (2000) Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol. Psychiatry* 47(2):127-136.
- McCann UD, Eligulashvili V, Merti M, Murphy DL, Ricaurte GA. (1999) Altered neuroendocrine and behavioural responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology* 147: 56-65.
- Mann H, Ladenheim B, Hirata H, Moran TH, Cadet JL. (1997) Differential toxic effects of methamphetamine (METH) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in multidrug-resistant (mdr1a) knockout mice. *Brain Res.* 26:769(2):340-346.
- O'Shea E, Esteban B, Camarero J, Green AR, Colado MI. (2001) Effect of GBR 12909 and fluoxetine on the acute and long term changes induced by MDMA ('ecstasy') on the 5-HT and dopamine concentrations in mouse brain. *Neuropharmacology*, 40:65-74.
- Mechan AO, O'Shea E, Elliott JM, Colado MI, Green AR (2001) A neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy) to rats results in a long term defect in thermoregulation. *Psychopharmacology* 155:413-418.
- Green AR, Sanchez V, O'Shea E, Saadat KS, Elliott JM, Colado MI. (2004) Effect of ambient temperature and a prior neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on the hyperthermic response of rats to a single or repeated ('binge' ingestion) low dose of MDMA. *Psychopharmacology*, 173:264-269.
- Saadat KS, O'Shea E, Colado MI, Elliott JM, Green AR. (2004) The role of 5-HT in the impairment of thermoregulation observed in rats administered MDMA ('ecstasy') when housed at high ambient temperature. *Psychopharmacology* (en prensa).
- Nash JF, Brodtkin J (1991) Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release: effect of dopamine uptake inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 259:820-825.
- O'Shea E, Granados R, Esteban B, Colado MI, Green AR. (1998) The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy'). *Neuropharmacology*, 37: 919-926.
- Farfel GM, Seiden LS. (1995) Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity. I. Experiments using 3,4-methylenedioxymethamphetamine, dizocilpine, CGS 19755 and NBQX. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 272:860-867.
- Gordon CJ, Watkinson WP, O'Callaghan JP, Miller DB (1991) Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38:339-344.
- Farfel GM, Vosmer GL, Seiden LS. (1992) The N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801 protects against serotonin depletions induced by methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine and p-chloroamphetamine. *Brain Res.* 595:121-127.
- Malberg JE, Sabol KE, Seiden LS. (1996) Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278:258-267.
- Colado MI, Esteban B, O'Shea E, Granados R, Green AR. (1999) Studies on the neuroprotective effect of pentobarbitone on MDMA-induced neurodegeneration. *Psychopharmacology*, 142:421-425.
- Colado MI, O'Shea E, Esteban B, Granados R, Green AR. (1999) *In vivo* evidence against clomethiazole being neuroprotective against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of rat brain 5-HT nerve terminals by a free radical scavenging mechanism. *Neuropharmacology* 38:307-314.
- O'Shea E, Easton N, Fry JR, Green AR, Marsden CA (2002). Protection against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurodegeneration produced by glutathione depletion in rats is mediated by attenuation of hyperthermia. *J. Neurochem.*, 81:686-695.
- Miller DB, O'Callaghan JP. (1994) Environment, drug- and stress-induced alterations in body temperature affect the neurotoxicity of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270:752-760.
- Sanchez V, Camarero J, Esteban B, Peter MJ, Green AR, Colado MI. (2001) The mechanisms involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 134:46-57.
- Camarero J, Sanchez V, O'Shea E, Green AR, Colado MI. (2002) Studies, using *in vivo* microdialysis, on the effect of the dopamine uptake inhibitor GBR 12909 on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy')-induced dopamine release and free radical formation in the mouse striatum. *J. Neurochem.*, 81:961-972.
- Colado MI, Camarero J, Mechan AO, Sanchez V, Esteban B, Elliott JM, Green AR (2001) A study of the mechanisms involved in the neurotoxic action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') on dopamine neurons in mouse brain. *Br. J. Pharmacol.*, 134:1711-1723.
- Cadet JL, Ladenheim B, Hirata H, Rothman RB, Ali S, Carlson E, Epstein C, Moran TH (1995) Superoxide radicals mediate the biochemical effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA): evidence from using CuZn-superoxide dismutase transgenic mice. *Synapse*, 21:169-176.
- Sanchez V, Camarero J, O'Shea E, Green AR, and Colado MI (2003) Differential effect of dietary selenium on the long term neurotoxicity induced by MDMA in mice and rats. *Neuropharmacology*, 44:449-461.
- Orio L, O'Shea E, Sanchez V, Pradillo JM, Escobedo I, Camarero J, Moro MA, Green AR, Colado MI. (2004) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) increases IL-1b levels and activates microglia in rat brain: studies on the relationship with acute hyperthermia and 5-HT depletion. *J. Neurochem.*, 89:1445-1453.
- O'Shea E, Sanchez V, Camarero J, Orio L, Green AR, Colado MI. (2002) Role of ambient temperature in the MDMA-induced increase in HSP70 expression in the rat cortex. Fifth IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin, Acapulco, México.

XXVII Congreso de la SEF

PROGRAMA



COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Pere Berga
Vicepresidente: Julián García Rafanell
Secretario: Lluís Gómez
Vocales: Inés Álvarez, Amadeu Gavaldà, Luis Labeaga, Joaquim Ramis, Carolina Salcedo

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Jaume Piulats
Vicepresidente: Manuel Merlos
Vocales: Albert Badia, Josep Eladi Baños, Jordi Camarasa, Marcel·lí Carbó, Antoni Farré, Andrés Fernández, Jesus LLenas, Àngel Menargues
Secretaría Técnica MANNERS
Tel. 93 319 63 23
Fax 93 310 33 77
sefgirona@manners.es

AVANCE DE PROGRAMA CIENTÍFICO

DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA : ANTE EL RETO DE LA CONVERGENCIA EUROPEA

La sesión tendrá dos partes. En la primera, las ponencias invitadas tendrán como objetivo presentar los problemas y las oportunidades asociados a la próxima convergencia europea que ha iniciado la Declaración de Bolonia. Se hará hincapié en lo que supone la convergencia europea para la docencia de la farmacología, tanto en el pregrado como en el posgrado, así como en la definición de competencias específicas y genéricas, y en la presentación de experiencias ya en curso. En la segunda parte, se invitará a los miembros de la SEF que así lo deseen a presentar sus experiencias en innovación docente. Dada la limitación de tiempo, se aceptarán hasta seis comunicaciones libres.

AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

Se estima que en tan sólo una década (2001-2010) el número de pacientes diabéticos crecerá en todo el mundo un 46%. Los nuevos estilos de vida están contribuyendo a que la diabetes tipo II, hasta hace unos años confinada a personas con más de 40 años, aparezca cada vez a edades más tempranas. En el simposio se analizarán los avances en la comprensión de la patología y en la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Especial dedicación se prestará a la interconexión entre los hallazgos a escala genética y celular, y aquellos basados en modelos animales.

AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad, además de afectar directamente a la calidad de vida de un número alarmantemente creciente de personas tanto en el mundo desarrollado como en los países en vías de desarrollo, está en la base de patologías como la diabetes tipo II, las dislipidemias, la hipertensión, los accidentes vasculares y una proporción creciente de ciertos cánceres. Los últimos años han aportado nuevos conocimientos sobre las bases moleculares de esta patología y, también, un amplio abanico de nuevas posibles dianas terapéuticas. La farmacología está en condiciones de empezar a ofrecer respuestas a una de las mayores epidemias de nuestro tiempo.

AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA ONCOLÓGICA

La sesión dedicada a la farmacología oncológica tiene dos objetivos:

En primer lugar, revisar las principales líneas de investigación en curso que pueden, poten-

cialmente, ofrecer nuevas dianas terapéuticas y en segundo lugar, conocer algunas de las aportaciones de la investigación española en este campo.

En el año 2001, un afortunado trabajo de Hanahan y Weinberg (Cell 100, 57-70 [2001]) resume elegantemente en seis puntos aquellos factores comunes que caracterizan el desarrollo tumoral dentro de la amplia diversidad de la patología neoplásica.

- Autosuficiencia respecto a las señales de crecimiento.
- Insensibilidad ante las señales de paro del crecimiento.
- Evasión de los mecanismos apoptóticos.
- Ilimitado potencial replicativo.
- Angiogénesis.
- Invasión tisular y metástasis.

Pues bien, estas propiedades comunes de la célula tumoral son el punto de partida para sendas líneas de investigación que tratan de mejorar el conocimiento básico de los mecanismos inductores de la enfermedad, a la par que desde un punto de vista aplicado pueden ofrecer dianas de modulación terapéutica.

El simposio pondrá énfasis en los recientes avances farmacológicos y en revisar los *pros* y *cons* de las actuales estrategias terapéuticas en fase preclínica.

MÉTODOS TRADICIONALES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN LA EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE FÁRMACOS: *PROS* & *CONS*

En los últimos años se han constatado cambios importantes en la forma de abordar la selección de nuevos fármacos por parte de los grupos de investigación de la industria farmacéutica. Los métodos tradicionales han ido dando paso a avanzados sistemas capaces de identificar la posible actividad de un compuesto con muy poca cantidad del mismo y con un importante ahorro de tiempo. Sin embargo, los enormes costes de este nuevo abordaje, junto con los problemas surgidos ante la falta de extrapolación clínica de algunos de sus resultados, lo han puesto en entredicho.

En esta sesión se pretende discutir sobre las ventajas e inconvenientes de utilizar ambos tipos de metodologías.

RELACIONES FARMACOCINÉTICAS-FARMACODINÁMICAS

En los últimos tiempos, el estudio de la relación entre la farmacodinamia y la farmacocinética de los fármacos (relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas o relaciones PK/PD) ha cobrado un gran empuje, debido no sólo a su utilidad en el desarrollo preclínico y clínico de los nuevos fármacos, sino también por su contribución a la mejora en el conocimiento de los mecanismos de acción de los principios activos. Esta emergente área de interés tiene su espacio propio en el congreso. En él se abordarán los aspectos metodológicos principales y su aplicación directa en farmacología.

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

La investigación farmacológica tiene una importancia fundamental como factor de mejora de la asistencia sanitaria de mantenimiento de la salud individual y colectiva. La celebración de una sesión científica sobre innovación terapéutica tiene como objetivo presentar las últimas aportaciones de medicamentos innovadores que contribuyen significativamente al progreso terapéutico, y por ello está previsto dar a conocer nuevos principios activos que mejoren la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar o cubran la ausencia de alternativa terapéutica farmacológica. También se presentarán compuestos que, manteniendo su actividad farmacológica, actúan con una incidencia menor de efectos adversos respecto al tratamiento actual. Los compuestos cabeza de serie de una nueva línea molecular y las modificaciones que permiten mejorar las características farmacocinéticas del producto también serán tratadas en la sesión.

CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LA FARMACOLOGÍA EN ESPAÑA

Las compañías farmacéuticas han desempeñado desde sus inicios un papel fundamental en la innovación farmacológica. Durante estos últimos años, el escenario en el que se desenvuelve la actividad de estas compañías se ha modificado sustancialmente. Diversos factores, como la mayor exigencia en el registro de nuevos fármacos, el desafío de los fármacos genéricos, etc., han incrementado el coste del desarrollo de un nuevo fármaco y reducido al mismo tiempo el margen de financiación de su I+D. Esta situación ha obligado a plantear diversas estrategias para reducir los fracasos en las fases clínicas y la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. En la mayoría de los casos, estas estrategias han acabado incrementando aún más el coste global de la investigación.

Posiblemente, a la situación producida por los factores antes citados se une el hecho de que nos hallamos en el inicio de una nueva etapa determinada por el hecho de tener que dar respuesta a nuevas necesidades terapéuticas y a la explosión de nuevas tecnologías como la genómica, la proteómica, etc. Esta nueva situación no afecta únicamente a la industria farmacéutica, sino también a toda la actividad investigadora que se desarrolla en torno a ella. En Girona, además de hacer un repaso de la actividad investigadora de la industria farmacéutica —especialmente en España—, tendremos la posibilidad de analizar la situación actual y de debatir sobre el futuro de la I+D en la industria farmacéutica con destacados expertos tanto de la Administración como de la misma industria que expondrán sus puntos de vista y sus propuestas.

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. Luis Gandía Juan.
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.
Arzobispo Morcillo 4; 28029 Madrid.
correo-e: luis.gandia@uam.es

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

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

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

Artículos originales

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

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

dos; 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 grabado en formato word e imágenes grabadas por separado en los formatos descritos.
- Carta dirigida al Director, en los términos expresados con anterioridad.

27

Congreso
de la Sociedad
Española de
Farmacología

Congrés
de la Societat
Espanyola de
Farmacologia

Girona 27-30 Septiembre 2005 | 27-30 Setembre 2005

