

# Actualidad en *Farmacología y Terapéutica*

AFT Vol.3 Nº1

MARZO 2005

REVISTA  
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

*Casos farmacoterápicos*

*Nuevos medicamentos*

*Farmacovigilancia*

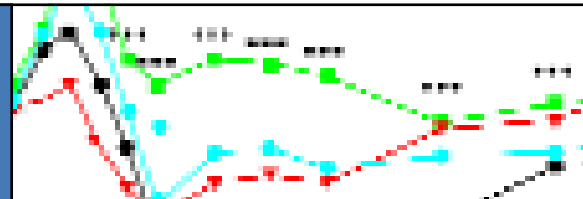
*Fronteras en terapéutica*

*Cultura y fármacos.*

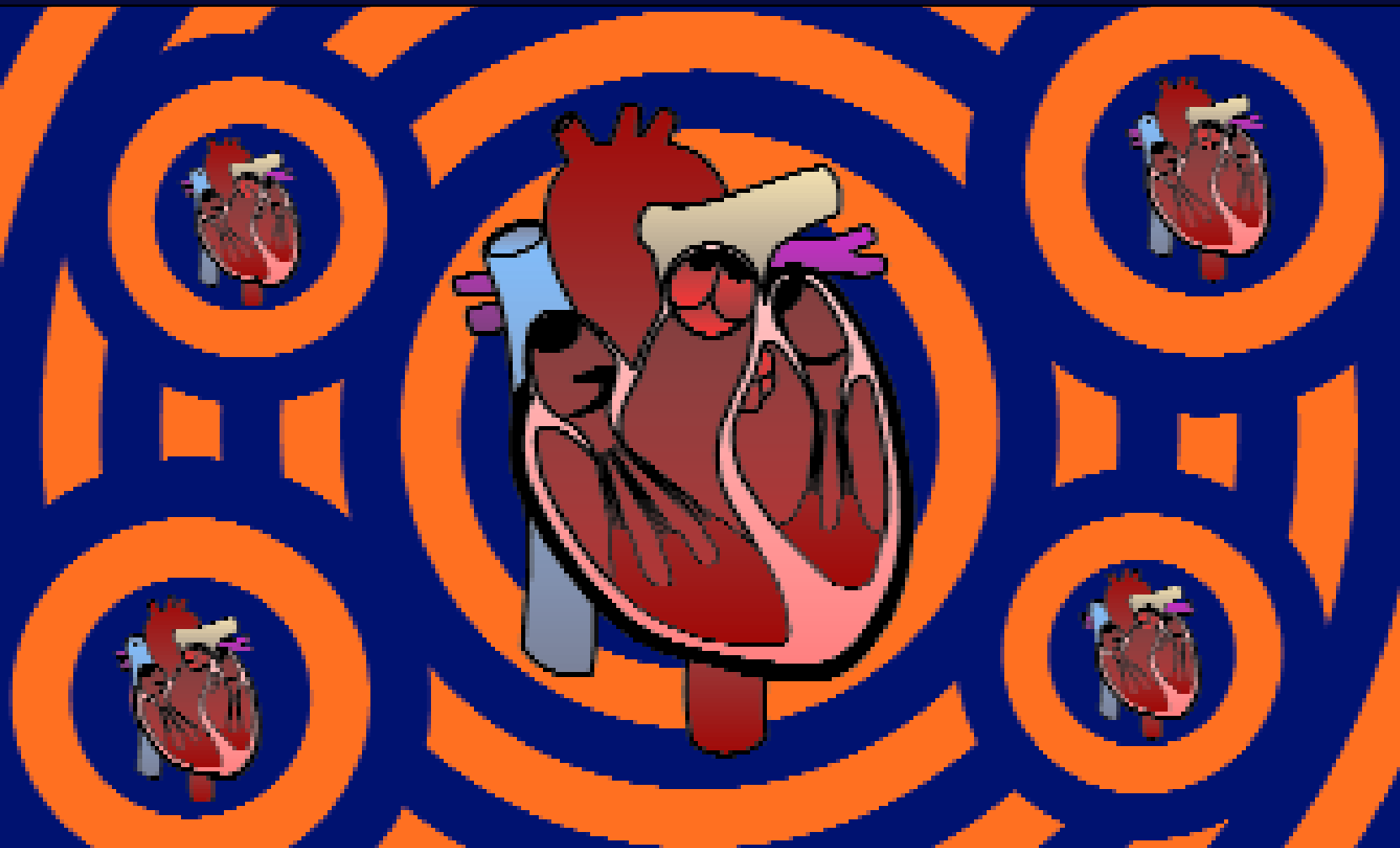
*Barbitúricos. Un año en terapéutica*

*Énfasis en el fármaco*

P325, La Nateglinida: Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.



Tratamiento de la angina estable



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

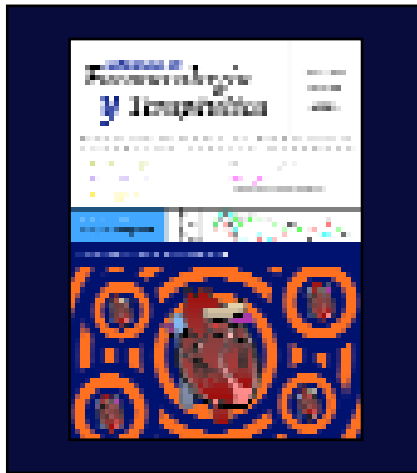


---

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

---

**ith** Instituto  
Investigaciones  
Farmacológicas



## 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)

### EDITA

Infarmex, S.L.

### DISÑO, MAQUETACIÓN Y PRODUCCIÓN

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](http://www.socesfar.com)

[www.iqb.es/farmacologia/revista/revista02.htm](http://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 Espina 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 Balseira (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín, Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallor Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis SanRomán (Salamanca), José Serrano Molina (Sevilla), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ángel Mª Villar del Fresno (Madrid), Mercedes Villarroja Sánchez (Madrid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

#### COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

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

SEF

Fundaciones

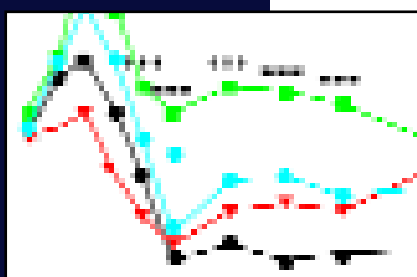
Comités médicos



Actualidad en  
**Farmacología  
y Terapéutica**



11



21

# VOL. 3 N°1

## ÍNDICE

**7** **Editorial del Presidente de la SEF**  
*Novedades en la SEF*

**9** **Editorial del Director**  
*John Robert Vane*

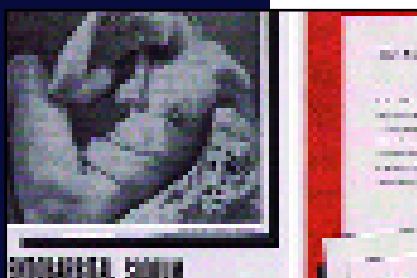
**11** **Farmacoterapia**  
*Tratamiento de la angina estable.*

**21** **Énfasis en el fármaco**  
*La Nateglinida: Nuevas perspectivas en el  
tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.0*

**25** **Casos farmacoterápicos**  
*La farmacogenética podría haberlo evitado.*

**27** **Nuevos medicamentos**  
*Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medica-  
mentos aprobados en España recientemente.*

# MARZO 2005



49

**35 Farmacovigilancia**  
*Recogemos aquí ocho notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS.*

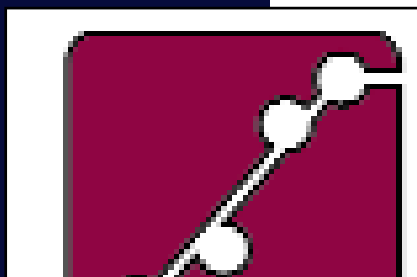
**45 El Fármaco y la palabra**  
*Los lectores nos dan su opinión sobre el correcto uso del lenguaje científico.*



49

**46 Fronteros en la terapéutica**  
*En esta sección recogemos noticias recientes sobre nuevas ideas farmacoterápicas, que están en desarrollo más o menos avanzado y que, en años venideros, estarán al alcance del médico y sus pacientes.*

**49 Cultura y fármacos**  
*Barbitúricos. Un año en terapéutica.*



61

**61 La SEF informa**  
*Congresos. 63*  
*Listado de socios corporativos. 64*  
*Cursos y másters. 64*  
*XXVII Congreso de la SEF. Programa. 65*  
*Comunicaciones orales premiadas. 67*  
*Premios al mejor poster. 71*

**75 Normas para los autores de colaboraciones**

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



*Revista*  
**Actualidad en**  
**Farmacología**  
**y Terapéutica**

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



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



*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.*

## NOVEDADES EN LA SEF

*Como es costumbre en todas las editoriales que el Presidente de la SEF realiza en cada número de la revista, procederemos a comentar los aspectos más sobresalientes que se presentan en este próximo trimestre.*

Con respecto a las actividades que viene desarrollando el grupo de formación e información que dirige el Dr. Aznar López, tenemos que recordar que en los próximos días, entre el 18 y el 21 de Abril, se realizará un curso sobre Farmacoeconomía dirigido por el Prof. Antonio García Ruiz, y gracias a las gestiones realizadas por el Prof. Pedro Sánchez tendrá lugar en la sede de la Real Academia Nacional de Medicina.

El programa del curso está preparado para completar la formación de aquellos profesionales y licenciados del área de la salud, que quieran adquirir las habilidades necesarias para asumirlas en hospitales, centros de salud, administraciones públicas, empresas farmacéuticas, etc.

Siguiendo con la realización de los cursos patrocinados por la SEF, también se celebrará entre los días 9 y 14 de Mayo el XV Curso Avanzado sobre Receptores para Neurotransmisores, que con tanto acierto y eficacia vienen dirigiendo desde sus comienzos los Profs. García Sevilla y Pazos. Este año está especialmente dirigido a los Receptores de Histamina.

Con respecto a la actividad más importante que tiene nuestra Sociedad, que es la realización de nuestro congreso anual, quisiera comentarles que su organización ha sido encomendada a los investigadores de la Industria Farmacéutica, cuyo comité está presidido por el Dr. Pere Berga. Como Presidente de la Junta Directiva de la SEF no quisiera dejar pasar la oportunidad de expresarle nuestro agradecimiento por la

enorme dedicación y esfuerzo que están realizando todos los miembros del Comité Organizador con objeto de hacernos un Congreso extraordinariamente atractivo.

Este se desarrollará en Gerona entre los días 27 y 30 de Septiembre y el programa científico se encuentra completamente terminado. Aunque recibirán de inmediato amplia información sobre el mismo, quisiera comentarles brevemente sus aspectos más destacados:

Se continuará, como hemos hecho en los tres congresos precedentes, con la Mesa Redonda dedicada a la Docencia y que bajo la dirección del Dr. Baños, este año se dedicará a valorar la situación actual del programa de convergencia europea y sus implicaciones para la docencia de la Farmacología, tanto en el grado como en el postgrado.

También dedicaremos 2 sesiones, como viene siendo habitual en estos últimos Congresos, a la innovación Terapéutica, donde se analizarán aquellos fármacos recientemente aprobados por la Agencia Europea y Española del Medicamento.

Se contará con dos sesiones metodológicas: en la primera se discutirán las aportaciones y las limitaciones de la metodología tradicional y de las nuevas tecnologías y en la segunda las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas. Para completar el programa científico se ha previsto realizar 3 Mesas Redondas, en las cuales se analizarán desde los

aspectos básicos de la Farmacología, hasta la Terapéutica farmacológica, una serie de procesos en constante evolución y que además plantean serias controversias, como son los avances farmacológicos en la Diabetes, la Obesidad y la Oncología.

Por ultimo dedicaremos una sesión especial a la contribución de la Industria Farmacéutica a la Farmacología en España. Es de justicia, reconocer el apoyo y el papel desempeñado en pro del desarrollo de la investigación farmacológica en la mayoría de las Universidades españolas, especialmente en tiempos en los que el presupuesto de investigación era patentemente escaso.

En la próxima Junta Directiva a celebrar a finales de Abril, se aprobará la apertura de convocatoria para distribuir 40 Bolsas de Viaje de 350 € cada una destinadas a facilitar la participación de nuestros socios mas jóvenes.

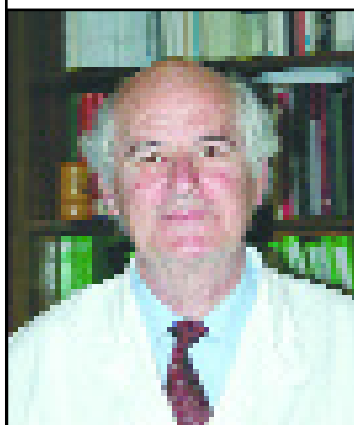
También está previsto que en el Congreso de Gerona, se concedan seis premios de 300 € cada uno a los mejores posters presentados.

Por ultimo recordar que próximamente se convocará el Premio Farmacología 2005 dotado con 9000 € y patrocinado por Laboratorios Almirall para un proyecto de investigación farmacológica.

Con el deseo de que participéis en todas nuestras actividades científicas os saluda muy cordialmente.

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón  
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.

# John Robert Vane

*El doctor John Robert Vane falleció el pasado 19 de noviembre de 2004, a los 77 años de edad. La farmacología británica abunda en figuras destacadas (Dale, Gaddum, Finkelman, Vogt, Gillespie, Black) pero una de las más sobresalientes es, sin duda, la de Vane. El doctor Salvador Moncada ("Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London"), que conoció muy de cerca al doctor Vane, ya que hizo su postdoctorado con él, y participó en descubrimientos críticos de su laboratorio, acierta cuando dice que sus colegas y discípulos hemos perdido una luz que nos guiaba (S. Moncada, Nature 433, 28, 2005).*

La preparación de órgano aislado no ha dejado de fascinarme desde que hiciera mi tesis doctoral en la aurícula aislada de cobayo, con la supervisión del profesor Pedro Sánchez García, allá por los años 1969-1971. La idea de activar un tejido donador para que libere una sustancia bioactiva que modifique las propiedades fisiológicas de otro tejido receptor, se remonta a 1921 cuando Otto Loewi hizo un elegante y sencillo experimento con dos corazones de rana (donador y receptor). Loewi no superfundió los dos corazones puestos en serie, como se dibuja con frecuencia en los libros de texto. Lo que hizo fue incubar ambos corazones en dos copas para órgano aislado; tras estimular el nervio vago, colectó el líquido que bañaba el corazón donador y lo colocó en la copa del corazón receptor, que pronto dejaba de latir. Fue la demostración de la liberación por un tejido de una sustancia química (la acetilcolina) que modificaba la actividad contráctil de otro, el corazón receptor.

B. Finkelman en los años 30 y J.H. Gaddum en los 50 desarrollaron la idea de que si el tejido se superfundía, en vez de incubarse con una solución salina, se incrementaba la sensibilidad del mismo a determinados compuestos activos. Esta idea era crítica para la identificación de nuevas sustancias bioactivas,

liberadas por la estimulación de un pequeño tejido donador.

En los años 50 Vane era un joven investigador en el "Royal College of Surgeons". Se le ocurrió modificar el sistema de bioensayo, colocando un tejido sobre otros, en forma de cascada. Así, la distinta sensibilidad de cada tejido (cuatro o cinco) constituía una huella que identificaba una determinada sustancia. En los años 70, el laboratorio de Vane utilizaba sistemáticamente este elegante y sencillo método para estudiar la generación y el metabolismo de múltiples sustancias endógenas tipo catecolaminas, bradicinina y angiotensina. Las prostaglandinas ocuparon muy intensamente su atención, por su capacidad para modular el tono vascular, el dolor y la inflamación. También descubrió una sustancia que se libera en el pulmón durante el choque anafiláctico, de vida efímera, que contraía las tiras de aorta de conejo y a la que denominó RCS ("Rabbit Aorta-Contracting Substance"). La liberación de RCS se inhibía por la aspirina.

Salvador Moncada llegó al laboratorio de Vane en 1971. Vane le propuso participar en el proyecto que llevaría al esclarecimiento del mecanismo de acción de la aspirina y derivados, a saber, la inhibición de la síntesis de

prostaglandinas. Este sensacional descubrimiento constituye, sin duda, la contribución más sobresaliente de Vane a la investigación biomédica. Y no solo por el hecho en sí de esclarecer el mecanismo de acción de la aspirina, un fármaco utilizando como analgésico, antipirético y antiinflamatorio durante 100 años, sino porque dió lugar a nuevos conceptos y tratamientos.

Por ejemplo, la sustancia RCS se identificó como tromboxano A<sub>2</sub> en 1974, que deriva de los mismos precursores que las prostaglandinas. Por lo tanto, su síntesis se inhibe por la aspirina. El tromboxano A<sub>2</sub> se libera en sangre desde las plaquetas y posee un potente efecto agregante plaquetario. Esto llevó al descubrimiento del importante efecto antitrombótico de la aspirina y a su utilización sistemática en la prevención de enfermedades como el infarto de miocardio. Otro descubrimiento relevante del grupo de Vane fue la prostaciclina, una prostaglandina que se produce en la pared vascular, que posee efectos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios. La prostaciclina ha sido una pieza clave para entender la fisiología, la fisiopatología y la farmacología vascular.

No tuve la suerte de conocer personalmente al profesor Vane; solo le escuché alguna charla en congresos. Tomo de Salvador Moncada, que le conoció muy bien y de cerca, algunas ideas sobre su personalidad. En 1973 aceptó la dirección científica de la Fundación Wellcome, con más de 1.000 científicos a su cargo; ello no fue obstáculo para que continuara supervisando de cerca la investigación de su grupo. En 1985 dejó Wellcome y volvió a la vida académica. En la Facultad de Medicina del hospital Saint Bartholomew de Londres creó el Instituto de Investigación William Harvey, un centro de excelencia. Ello demuestra su enorme interés por la investigación médica, que cultivó hasta el final.

Una de sus frases favoritas era *“el tejido nunca miente”*; nosotros somos los que nos equivocamos al intentar explicar lo que vemos o creemos ver. Disfrutaba comentando que el bioensayo, una técnica sencilla que le llevó a sus grandes descubrimientos, mide la actividad biológica verdadera.

Creo interpretar el sentir de los miembros de nuestra SEF por la pérdida de tan insigne farmacólogo. Descanse en paz.

Antonio G. García  
Director

## Tratamiento de la angina estable

*J.R. Rey Blas, A. Hernández Gutiérrez.*

*En líneas generales el tratamiento de la angina estable se dirige al cumplimiento de dos objetivos. El primero consiste en aumentar la supervivencia y el segundo en lograr un adecuado control de los síntomas. Los antiagregantes plaquetarios, las estatinas y los IECA alcanzan el primero como han demostrado en multitud de ensayos clínicos y también el segundo, ya que previenen accidentes isquémicos agudos, por lo que deben administrarse prioritariamente siempre que no existan claras contraindicaciones. Los fármacos antianginosos no han demostrado alterar el pronóstico vital, pero son enormemente eficaces para reducir el número e intensidad de las crisis anginosas, por lo que también son ampliamente utilizados. El médico que trata a pacientes con cardiopatía isquémica crónica debe velar por el cumplimiento de estos dos objetivos fundamentales y no excluyentes entre sí.*

### INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares y de manera especial la cardiopatía isquémica crónica, constituyen uno de los principales problemas de salud de la población española y su impacto sanitario crecerá en los próximos años como consecuencia del envejecimiento de la población. Este artículo describe el correcto manejo farmacológico de estos pacientes, que cualquier médico familiarizado con su cuidado –cardiólogo o no– debe conocer.

### DEFINICIÓN

Se clasifica la angina de pecho en estable (AE) e inestable (AI). Esta última engloba aquellos pacientes que presentan angina de reposo, progresiva o de reciente comienzo grave (CCS III dentro de los dos primeros meses de presentación), considerándose que la fisiopatología de la misma es la inestabilización de una placa de ateroma que se fisura o ulcera, exponiendo por tanto su contenido lipídico al torrente sanguíneo, con la consiguiente agregación plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación con formación de trombo coronario. En cambio se define la AE como aquella en la que los síntomas no han cambiado en el curso del último mes de evolución. Su fisiopatología consiste básicamente en la existencia de una estenosis coronaria aterosclerótica estable que

limita el flujo coronario, con un desbalance entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno.

Por la propia naturaleza y mecanismos de la angina estable/inestable se entiende que la inestable (placa de ateroma complicada con contenido trombótico) presenta pronóstico incierto y mayor número de complicaciones a corto plazo que la estable.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Como en cualquier otra patología médica el tratamiento de la AE tiene dos objetivos principales. El primero es aumentar la supervivencia y el segundo el control de los síntomas con la consiguiente mejoría en calidad de vida. En la actualidad se considera que la antiagregación plaquetaria, las estatinas y los IECA mejoran la supervivencia y previenen acontecimientos isquémicos agudos (angina inestable e infarto), por lo que deben emplearse siempre que no existan claras contraindicaciones para su uso. Los fármacos antianginosos no alteran el pronóstico vital, pero son eficaces en el control de los síntomas anginosos y como tales ampliamente utilizados (1,2).

### ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

**Aspirina.** La aspirina es un fármaco que se introdujo en medicina hace más de un siglo

*J.R. Rey Blas,  
Servicio de Cardiología.  
Hospital de la Paz.*

*A. Hernández Gutiérrez.  
Servicio de Ginecología.  
Hospital de la Paz.*

**Correspondencia**  
**Dr. Juan Ramón Rey Blas**  
Servicio de Cardiología  
Hospital Universitario  
La Paz.  
Paseo de la Castellana s/n  
28049 Madrid  
correo-e:  
jreyblas@hotmail.com

**La fisiopatología de la angina estable consiste básicamente en la existencia de una estenosis coronaria aterosclerótica estable que limita el flujo coronario, con un desbalance entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno.**

como antiinflamatorio, antipirético y analgésico, pero no fue hasta hace aproximadamente 40 años cuando se descubrió su capacidad de inhibir la agregación plaquetaria. Esta propiedad la ha convertido en uno de los pilares básicos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, ya que en su fisiopatología juega un importante papel el depósito y agregación plaquetaria que sigue a la rotura de la placa de ateroma, actuando pues la aspirina en una fase muy precoz de la formación del trombo. Su capacidad antiagregante se atribuye a la inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa de las plaquetas y por tanto bloquea la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, que es una de las vías de activación plaquetaria y de producción de vasoespasmo coronario. Al ser las plaquetas células anucleadas, no pueden sintetizar nuevas enzimas que sustituyan a las acetiladas, por lo que el efecto persiste durante toda su vida media (7-10 días).

En dosis de 75-325 mg diarios reduce en un 33% el riesgo de accidentes vasculares en pacientes con AE (3). Además de en la AE, son abrumadoras las evidencias de su eficacia en reducir la mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio en los síndromes coronarios agudos. Se concluye que el ácido acetilsalicílico debe recomendarse en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria aguda y crónica en ausencia de contraindicaciones.

**Ticlopidina.** Es un derivado de la tienopiridina y su mecanismo de acción consiste en inhibir la agregación plaquetaria mediada por el ADP. La dosis recomendada es de 250 mg por vía oral dos veces al día. Es poco lo que se sabe acerca de la eficacia de este fármaco en la AE y puede producir graves efectos adversos hematológicos como neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia y púrpura trombótica trombocitopénica.

**Clopidogrel.** El mecanismo de acción es similar al de la ticlopidina, siendo la dosis diaria recomendada de 75 mg diarios. El perfil de efectos secundarios de este fármaco es mucho más benigno que el de la ticlopidina, por lo que en la actualidad se prefiere frente a ésta. El estudio CAPRIE que distribuyó aleatoriamente a pacientes con infarto, ictus o enfermedad vascular periférica a recibir aspirina o clopidogrel, demostró una reducción del riesgo relativo de un 8.7% de sufrir el objetivo primario (accidente vascular cerebral isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular) a favor del clopidogrel (4). En el análisis de subgrupos no se objetivaron diferencias significativas entre clopidogrel y aspirina en los pacientes inclui-

dos por accidente cerebrovascular o infarto de miocardio y sí en los incluidos por enfermedad arterial periférica. Considerando el coste superior del clopidogrel frente a la aspirina y que las diferencias clínicas fueron pequeñas, el clopidogrel se reserva como fármaco de segunda línea después de la aspirina en cardiopatía isquémica (cuando existe una contraindicación para su empleo).

**Triflusal.** Este antiagregante a dosis de 300 mg cada 8 horas redujo la incidencia de infarto de miocardio no mortal (4,2% versus 12,3%), pero no mejoró la supervivencia (indicación clase IIa). El estudio TIM demostró que el triflusal fue comparable a la aspirina en la reducción de la mortalidad en el IAM.

**Dipiridamol.** Inhibe la enzima fosfodiesterasa y posee funciones antitrombóticas y vasodilatadoras coronarias. Dado que incluso a las dosis empleadas por vía oral puede inducir isquemia miocárdica, se contraindica su uso como agente antiplaquetario en la AE.

#### HIPOLIPEMIANTES

Existe un elevado número de ensayos clínicos en los que se estudiaron mediante coronariografía seriada los efectos a largo plazo del tratamiento hipolipemiante sobre la progresión angiográfica de la aterosclerosis, arrojando la existencia de un efecto beneficioso. De estos estudios se extraen varias conclusiones. La primera es que la evolución natural de la enfermedad coronaria, sin tratamiento corrector de la hiperlipemia, es la progresión de la estenosis, lo que se corrobora por la progresión de la misma en los grupos tratados con placebo. La segunda conclusión es que los tratamientos que reducen el colesterol reducen el ritmo de progresión de la enfermedad aterosclerótica y fomentan la regresión de la estenosis. En tercer lugar, las variaciones de la progresión o la regresión de las estenosis coronarias son de pequeña cuantía, lo que sugiere que se producen cambios bastante discretos. Por último aunque no fueron objetivos primarios de estos estudios angiográficos, se apreció una reducción media del 40% de los accidentes clínicos cardiovasculares. Es llamativa la poca relación existente entre la escasez de la reducción de la estenosis coronaria, y la importante reducción de los accidentes coronarios, lo que sugiere que el efecto beneficioso del tratamiento reductor del colesterol puede radicar más en la calidad de la aterosclerosis (ruptura de la placa de ateroma, disfunción endotelial...) que en su cantidad, estabilizándose las lesiones inestables y reduciendo su tendencia a la rotura.

Se han realizado abundantes estudios que han mostrado que la disminución lipídica es beneficiosa incluso cuando ya existe una enfermedad coronaria en estado avanzado, reduciéndose el riesgo de presentar en el futuro infarto de miocardio y muerte por cardiopatía coronaria. Con la introducción de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (fármacos de primera línea en la actualidad) y su mayor poder de reducción de los niveles lipídicos, ha resultado aún más evidente la existencia de un efecto beneficioso en los ensayos clínicos en que se han empleado (5,6) (Tabla 1).

tricular, sintomáticos o asintomáticos, existiendo multitud de grandes ensayos clínicos que han probado su eficacia al mejorar síntomas, clase funcional, parámetros hemodinámicos y desde luego supervivencia. Ya desde los primeros grandes estudios con inhibidores de la ECA se especula que pueden ser fármacos potencialmente antiisquémicos. Así en el estudio SOLVD el tratamiento crónico con enalapril en pacientes con disfunción ventricular consiguió un menor número de hospitalizaciones por angina inestable y en el estudio SAVE se apreció una reducción inesperada de re-intarto

Tabla 1 | Hallazgos clave del estudio 4S y del estudio CARE (estudios de intervención en prevención secundaria con estatinas).

HALLAZGOS CLAVE DEL ESTUDIO 4S	HALLAZGOS CLAVE DEL ESTUDIO CARE
<p><b>Concentraciones de colesterol</b>            ↓25% en el colesterol total            ↓35% en el LDL colesterol</p>	<p><b>Concentraciones de colesterol</b>            ↓20% en el colesterol total            ↓28% en el LDL colesterol</p>
<p><b>Resultados</b>            ↓42% en mortalidad por enf. coronaria            ↓37% en procedimientos revascularización            ↓30% en mortalidad total</p>	<p><b>Resultados</b>            ↓24% en mortalidad por enfermedad coronaria            ↓26% y 23% de cirugía coronaria y ACTP</p>

*Como en cualquier otra patología médica el tratamiento de la AE tiene dos objetivos principales. El primero es aumentar la supervivencia y el segundo el control de los síntomas con la consiguiente mejoría en calidad de vida.*

Todos los estudios realizados con estos fármacos coinciden en demostrar que la reducción del colesterol en los pacientes con cardiopatía isquémica, reduce notablemente el riesgo de infarto de miocardio, muerte atribuible a enfermedad coronaria y muerte debida a otras causas. Este efecto beneficioso se extiende incluso a los pacientes con concentraciones medias de colesterol, como demuestra el estudio CARE. Por todo esto la reducción del colesterol debe ser un objetivo básico del tratamiento rutinario de los enfermos con cardiopatía isquémica.

El objetivo primario del tratamiento en prevención secundaria es reducir el nivel de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl y el secundario es aumentar el HDL a más de 35 mg/dl y reducir los triglicéridos a menos de 200 mg/dl. Debe instaurarse un tratamiento dietético, control de peso y ejercicio físico en los pacientes con niveles superiores, pero si se pone de manifiesto que el colesterol LDL pretendido no puede alcanzarse con la dieta sola, deberá plantearse la posible conveniencia de un tratamiento farmacológico.

#### INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA)

Este grupo farmacológico se ha empleado tradicionalmente en pacientes con disfunción ven-

tricular con AE y buena función ventricular. En el grupo tratado con captopril (7,8). En el reciente estudio HOPE se probó la hipótesis de que el IECA ramipril (dosis de 10 mg diarios) reducía significativamente la incidencia de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes de alto riesgo de eventos cardiovasculares (evidencia de enfermedad vascular o diabetes más otro factor de riesgo cardiovascular) sin disfunción ventricular ni insuficiencia cardíaca (auténtica novedad del estudio) (9). Este estudio amplía drásticamente el espectro de pacientes que pueden beneficiarse de los IECA, incluyendo lógicamente aquellos con AE y buena función ventricular.

#### FARMACOS ANTIANGINOSOS

El objetivo de estos fármacos es el control de los síntomas anginosos y su prevención. Como norma general el tratamiento inicial preferido es un beta-bloqueante, ajustándose la dosis para lograr una frecuencia cardíaca en reposo de 55-60 latidos por minuto. El motivo es que se trata de un fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia y reducción de accidentes coronarios en el postinfarto y la hipertensión y aunque no lo ha probado en la AE (posiblemente por ser baja la incidencia de estos dos sucesos) las guías terapéuticas del "American College of Cardiology" y la "American Heart

**La inhibición de la agregación plaquetaria ha convertido a la aspirina en uno de los pilares básicos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, ya que en su fisiopatología juega un importante papel el depósito y agregación plaquetaria que sigue a la rotura de la placa de ateroma.**

Association" lo recomiendan por sus potenciales efectos beneficiosos en morbi-mortalidad. En caso de contraindicación para su empleo o insuficiente control de los síntomas deben emplearse calcio-antagonistas y/o nitratos (probablemente preferibles en primer lugar los calcio-antagonistas por su efecto sostenido las 24 horas frente a los nitratos que precisan intercalar periodo libre del fármaco para evitar la tolerancia). Se debe instruir a todos los pacientes sobre el empleo de nitratos sublinguales para el tratamiento y prevención de los episodios anginosos.

#### Beta-bloqueantes:

**Mecanismo de acción.** Los beta-bloqueantes actúan inhibiendo competitivamente los receptores beta-adrenérgicos, existiendo dos clases de receptores adrenérgicos beta: los beta-1 presentes a nivel cardíaco (su inhibición produce reducción de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca) y los beta-2 localizados a nivel periférico (su bloqueo ocasiona broncoconstricción y vasoconstricción). Estos receptores están acoplados al sistema de la adenilciclasa (que produce AMPc que a su vez facilita la apertura de los canales de calcio, elevando la concentración citoplasmática del calcio).

El efecto antianginoso de los beta-bloqueantes se debe a la disminución de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y de la tensión arterial, con lo que se logra disminuir la demanda de consumo de oxígeno miocárdico. También aumentan el tiempo de perfusión diastólica coronaria al bradicardizar y prolongar la diástole. Respecto al potencial que tienen de aumentar la resistencia coronaria (vía AMPc), no parece tener consecuencias clínicas relevantes salvo en la angina variante de

Prinzmetal, en la que se contraindican por propiciar el vasoespasmio coronario.

**Tipos de beta-bloqueantes.** Existen dos grandes grupos de beta-bloqueantes: los no selectivos que inhiben ambos tipos de receptores (propranolol, labetalol, carvedilol...) y los beta-1 selectivos (atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol...) que tienen la ventaja siempre que no se utilicen a dosis altas (pues entonces perderían su selectividad y podrían unirse a receptores beta-2) de no causar broncoconstricción ni empeoramiento de la claudicación intermitente. Algunos beta-bloqueantes tienen actividad agonista parcial (pindolol, acebutolol, labetalol), con lo que tienen una ligera actividad simpaticomimética intrínseca y pueden no disminuir la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en reposo de forma significativa, manifestándose en cambio su potencial beta-bloqueante durante el ejercicio.

Respecto a la diferenciación en beta-bloqueantes liposolubles (propranolol, metoprolol, timolol...) e hidrosolubles como el atenolol, tiene importancia conocer que a mayor liposolubilidad mayor metabolismo hepático (ideal para pacientes con insuficiencia renal) y mayor concentración en el sistema nervioso central (mayor probabilidad de reacciones colaterales como pesadillas, insomnio y cansancio) y cuanto más hidrosoluble sea el beta-bloqueante mayor eliminación renal y dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica. En la *tabla 2* se detallan los beta-bloqueantes con sus propiedades y dosis más empleados en nuestro medio.

**Empleo.** Cualquiera que sea el beta-bloqueante elegido para el tratamiento de pacientes con AE, se debe comenzar con aumentos graduales

Tabla 2 | Propiedades de los beta-bloqueantes más empleados en la angina estable. ASI: Acción agonista simpaticomimética intrínseca.

Fármaco	ASI	Metabolismo	Dosis habitual
<b>NO SELECTIVOS</b> Propranolol Timolol	No No	Hepático Hepático y renal	20-80 mg /12h 10 mg/ 12h
<b>SELECTIVOS</b> Atenolol Metoprolol Bisoprolol	No No No	Renal Hepático Hepático y renal	50-200 mg/24h 50-200 mg/12h 5-10 mg/24h
<b>NO SELECTIVOS CON ACCIÓN <math>\alpha</math></b> Carvedilol Labetalol	No Sí	Hepático Hepático	25 mg/12h 200-600 mg/12h

**Como se desprende de los estudios clínicos citados, la reducción del colestero en el paciente con cardiopatía isquémica, reduce notablemente el riesgo de infarto de miocardio, muerte atribuible a enfermedad coronaria y muerte debida a otras causas.**

de la dosis hasta el adecuado control de los síntomas anginosos o la aparición de efectos secundarios que nos impidan mayores aumentos. Como norma la frecuencia cardíaca deseable basal oscila entre 55-60 latidos por minuto (en pacientes con angina más grave se podría reducir por debajo de 50 lpm siempre que no se produzca bloqueo cardíaco o síntomas asociados con la bradicardia) y que con el ejercicio no exceda del 75% de la frecuencia asociada con el comienzo de la angina.

Debe tenerse la precaución de no retirar de manera brusca los beta-bloqueantes por el riesgo del efecto rebote con posibilidad de exacerbación del angor o precipitación de un infarto agudo de miocardio o arritmias ventriculares, ya que existe una respuesta incrementada a las catecolaminas endógenas al cesar la acción del fármaco. Por este motivo no se deben suspender los beta-bloqueantes antes de una cirugía cardíaca o no cardíaca, sino continuar con su administración hasta el momento de la operación y después de la misma.

*Ensayos clínicos con beta-bloqueantes en la angina de esfuerzo.* Los beta-bloqueantes han demostrado mejorar la supervivencia y mejorar los síntomas en multitud de patologías cardíacas como en la fase aguda del infarto, en el post-infarto, la hipertensión y en la insuficiencia cardíaca sistólica. En cambio existen pocos ensayos clínicos que comparen beta-bloqueantes con calcio-antagonistas y beta-bloqueantes con placebo en la angina de esfuerzo y además son de pequeño tamaño. En el estudio APSIS el verapamilo de liberación retardada se

comparó con metoprolol no encontrándose diferencias en la combinación de morbilidad y mortalidad (10). El estudio TIBET comparó el nifedipino de liberación lenta con atenolol, observándose que el tratamiento combinado con los dos productos mostraba una tendencia a disminuir la mortalidad, el infarto no fatal y la angina inestable (11). Por el contrario no existieron diferencias entre el atenolol y el nifedipino a excepción de un mayor número de abandonos en este último grupo, lo que sugiere menor tolerancia clínica. Existe un tercer estudio (ASIST) en el que se compara atenolol con placebo en la angina de esfuerzo leve o en la isquemia silente, documentándose que al año el atenolol (100 mg diarios) proporcionó un menor número de episodios desfavorables (combinado de muerte, infarto no fatal, arritmias ventriculares, hospitalización por AI, agravamiento de la angina y revascularización) (12). En el estudio IMAGE tanto el metoprolol como el nifedipino fueron eficaces en monoterapia para aumentar el tiempo de ejercicio, aunque lo fue más el metoprolol y más aún el tratamiento combinado (13). La conclusión que se extrae de estos estudios es que los beta-bloqueantes y los calcio-antagonistas son eficaces en el control de los síntomas de la angina crónica estable, pero que no han demostrado reducir la mortalidad o el infarto de miocardio ya que al ser baja su incidencia en la angina estable, se requerirían estudios muy amplios para demostrar que estos fármacos pueden alterar su pronóstico.

*Contraindicaciones y efectos secundarios.* Los efectos secundarios potenciales de los beta-bloqueantes son muchos (Tabla 3), pero en general son fármacos bien tolerados. Son contraindicaciones absolutas para su empleo los trastornos de la conducción (bloqueo AV de alto grado, enfermedad del nodo sinusal o bradicardia extrema) salvo que el paciente sea portador de marcapasos y la insuficiencia cardíaca grave no estabilizada (sería indicación en cambio si el paciente se estabiliza y se encuentra en situación eurolémica). Por el contrario constituyen sólo contraindicaciones relativas su empleo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (con historia dudosa o EPOC leve-moderado se puede prescribir un agente selectivo beta-1 con vigilancia cuidadosa), en la isquemia arterial crónica grave de extremidades inferiores (nuevamente sí se podrían emplear beta-bloqueantes cardioselectivos en especial desde el estudio de Poldermans (14) sobre el efecto del bisoprolol en la reducción de muerte e infarto no mortal perioperatorio en pacientes pendientes de cirugía vascular periférica). La diabetes no constituye contraindicación para su empleo, a pesar de que

Tabla 3 | Efectos adversos de los beta-bloqueantes.

<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b> Fatiga. Depresión. Insomnio. Pesadillas
<b>CORAZÓN</b> Bloqueo AV de alto grado, disfunción sinusal o bradicardia sinusal extrema. Empeoramiento o precipitación de Insuficiencia Cardíaca. Hipotensión
<b>PULMÓN</b> Broncoespasmo
<b>CIRCULACIÓN PERIFÉRICA</b> Empeoramiento de la claudicación intermitente. Agravamiento del fenómeno de Raynaud. Frialdad de las extremidades Parestesias
<b>METABOLISMO</b> Enmascaramiento de la hipoglucemia en diabéticos
<b>GENITOURINARIO</b> Impotencia

**El objetivo de los fármacos antianginosos es el control de los síntomas anginosos y su prevención. Como norma general el tratamiento inicial preferido es un beta-bloqueante, ajustándose la dosis para lograr una frecuencia cardíaca en reposo de 55-60 latidos por minuto.**

pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia (siempre que el paciente reciba adecuada información). Prueba de ello es que los diabéticos son uno de los subgrupos repetidamente más beneficiados en los ensayos clínicos con beta-bloqueantes en cardiopatía isquémica.

#### Calcio-antagonistas:

*Mecanismos de acción.* Estos fármacos bloquean los canales lentos del calcio en la membrana celular, disminuyendo así la concentración intracelular de calcio. Sobre los vasos sistémicos tienen un efecto vasodilatador, reduciendo la postcarga y por tanto el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno. Esta vasodilatación periférica puede producir taquicardia refleja (mayor en el caso del nifedipino por ser el vasodilatador más potente). En las arterias coronarias previene o alivia el vasoespasmó y aumenta al vasodilatarlas el aporte de oxígeno. Sobre el corazón, disminuyen la contractilidad, la frecuencia y la conducción cardíacas.

El efecto antianginoso de los calcio-antagonistas se debe a un aumento del aporte de sangre por vasodilatación coronaria, más una disminución del trabajo cardíaco (crono e inotrópicos negativos y disminución de la postcarga) (15).

*Tipos de calcio-antagonistas.* Los tres grupos actuales de calcio-antagonistas son: el derivado de las benzotiazepinas representado por el diltiazem, el verapamilo (derivado de las fenilalquilaminas) y por último las dihidropiridinas, cuyo representante de primera generación es el nifedipino, aunque en la actualidad se han agregado a este último grupo varios productos nuevos como el amlodipino, felodipino y nisoldipino que aportan propiedades similares al nifedipino en cuanto a efecto vasodilatador, pero sin la taquicardia refleja que produce.

El verapamilo y el diltiazem tienen sobre todo efecto cardioinhibitorio (más acusado en el verapamilo), por lo que deben emplearse con cuidado en combinación con los beta-bloqueantes por los efectos depresores aditivos sobre el tejido de conducción y el inotropismo. Las dihidropiridinas producen sobre todo vasodilatación con casi nulo efecto en la contractilidad cardíaca, por lo que pueden usarse junto con beta-bloqueantes. De hecho el nifedipino produce taquicardia refleja y puede empeorar el control de la angina, por lo que no se recomienda en general su utilización como monoterapia (se recomienda si se utiliza como antianginoso, asociarlo a beta-bloqueantes). En la *Tabla 4* se reflejan los principales calcio-antagonistas empleados actualmente y sus propiedades.

*Eficacia y uso clínico.* Los ensayos clínicos aleatorizados que comparan los calcio-antagonistas con los beta-bloqueantes concluyen que son igual de eficaces en el alivio de los síntomas anginosos y en mejorar el tiempo de ejercicio hasta el comienzo de la angina. También son efectivos en el control y prevención de los episodios de la angina vasoespástica. En el IAM y la angina inestable se constató que la nifedipino de acción corta y liberación rápida podía aumentar la mortalidad (muy probablemente por la activación adrenérgica refleja) por lo que está contraindicada en estos casos, salvo si se asocia con un beta-bloqueante.

*Contraindicaciones.* No deben emplearse en la IC sistólica descompensada, a excepción del amlodipino cuyo empleo es seguro en este grupo de pacientes para tratar la angina y/o la hipertensión. También está contraindicado su empleo en los trastornos de la conducción como la enfermedad del nodo sinusal y las alteraciones de la conducción AV.

*Efectos secundarios.* Los principales efectos adversos son: bradicardia, insuficiencia cardíaca, bloqueos AV, rubefacción, edemas periféricos (por la vasodilatación), mareos, náuseas y estreñimiento. Las molestias gástricas y el estreñimiento son relativamente comunes con el verapamilo y menos con el resto de los calcio-antagonistas.

#### Nitratos:

La síntesis de la nitroglicerina data de 1846 y comenzó su uso como tratamiento de la angina de pecho en 1879 (Dr. Murell), comenzándose a comercializar en comprimidos un año más tarde.

Tabla 4 | Calcio-antagonistas empleados en la práctica clínica.

Fármaco	Forma farmacéutica (mg)	Dosis diaria (mg)	Nº de dosis diarias
Verapamilo	Comps retard 120-180	120-480	2-3
Diltiazem	Comps 60-90 Comps retard 120-180	120-360 120-360	3-4 1-2
Amlodipino	Comps 5-10	5-20	1
Felodipino	Comps 5	5-20	1-2
Nifedipino	Comps retard 20-30-60	30-120	1-2-3



*Mecanismo de acción.* Los nitratos se transforman a nivel celular en ON (óxido nítrico), que equivale al FRDE (factor relajante derivado del endotelio). El ON estimula la enzima guanilato ciclasa, que produce GMPc, el cual disminuye la concentración de calcio dentro de las células de los vasos y desencadena la relajación del músculo liso. El efecto predominante es venoso, pero los nitratos a dosis altas también actúan sobre las arterias sistémicas y coronarias.

El efecto antianginoso se debe sobre todo a una disminución de la demanda miocárdica de oxígeno por la disminución del trabajo cardíaco que se produce al reducirse la precarga (menor retorno venoso hacia el corazón por el estancamiento venoso de la venodilatación) y en menor parte a un aumento del aporte sanguíneo al miocardio por dilatar, revertir el espasmo y mejorar el flujo de las arterias coronarias. Además la nitroglicerina también ejerce efectos antitrombóticos y antiplaquetarios.

*Tipos de nitratos.* Los nitratos se absorben bien tanto por piel como por las mucosas, por lo que existen preparados de administración transdérmica, sublingual, oral e intravenosa. Hay preparados de acción breve (nitroglicerina sublingual, en gel e i.v.) y preparados de acción prolongada (parches de nitratos, mononitrato de isosorbide, dinitrato de isosorbide, tetrinitrato de pentaeritritol, etc.). En la *tabla 5* se relacionan los nitratos habitualmente empleados.

*Eficacia y uso clínico.* Los nitratos en la AE son fármacos que se emplean para el alivio de los síntomas y para prevenir la recurrencia de la misma, logrando mejorar la tolerancia al esfuerzo y aumentar el umbral anginoso (16).

La nitroglicerina sublingual o en pulverizador es el fármaco idóneo para el alivio inmediato de la angina (su efecto dura de 20 a 30 minutos),

pudiendo también emplearse de manera profiláctica 5-10 minutos antes de realizar actividades que se sepa puedan producir angina como relaciones sexuales o situaciones que requieran esfuerzo físico o tensión emocional. Los parches transdérmicos se aplican sobre la piel del paciente, con una dosis total liberada de nitroglicerina que oscila de 5 a 15 mg según el tamaño del parche. Exceptuando ocasionales reacciones dérmicas en el sitio de aplicación, suelen ser bien tolerados y además de procurar alivio sintomático confortan en muchos casos psicológicamente al paciente.

*Contraindicaciones.* No deben emplearse en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva por el riesgo de aumentar la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo con el consiguiente aumento de los síntomas. También debe evitarse su empleo en la estenosis aórtica grave por que al producirse vasodilatación puede no aumentar correlativamente el gasto cardíaco, con la consiguiente hipoperfusión cerebral y episodio sincopal. Es importante recalcar la interacción adversa entre nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 empleados para el tratamiento de la disfunción eréctil (sildenafil, tadalafil y vardenafil) ya que se aumenta el riesgo de hipotensión potencialmente letal, debiéndose desaconsejar su empleo si se emplearon nitratos en las 24 horas previas (17).

*Efectos secundarios.* La tolerancia a los nitratos es el mayor problema en el tratamiento crónico con estos fármacos. El mecanismo que lo produce es incierto, pero una posible explicación es que la conversión del nitrato en ON consume grupos sulfhidrilo (SH) que se depleccionan con la utilización prolongada de nitratos. Se han propuesto varias soluciones como el empleo de donantes de grupos SH como la N-acetilcisteína e IECAS y el empleo de hidralacina por su potencial antioxidante, pero la estrategia

Tabla 5   Nitratos empleados en la práctica clínica.			
Fármaco	Forma farmacéutica	Vía administración	Dosis
Nitroglicerina	Comprimidos 0,4 mg Spray 0,4 mg/pulsión Parche transdérmico Ampollas 5 y 50 mg	Sublingual Sublingual Tópico Intravenosa	0,4-1,2 mg a demanda 0,4-1,2 mg a demanda 5-15 mg/24h (descansando ≥ 8h) 0.5-10 µg/Kg/min
Mononitrato de isosorbide	Comprimidos 20 y 40 mg Presentación retardada 50 mg	Oral Oral	40-80 mg/2 veces/día 50-100 mg/1vez/día
Dinitrato de isosorbide	Comprimidos 20 mg Comprimidos 5 mg	Oral Sublingual	20-60 mg/3 veces/día 5-15 mg según demanda

fundamental consiste en intercalar un periodo libre de nitratos de 8-12 horas diarias, tiempo suficiente para que se recuperen los grupos SH depletados.

La cefalea es el efecto secundario más frecuente y suele aparecer con el inicio del tratamiento, siendo menos frecuente si se aumenta la dosis progresivamente. Responde bien a los analgésicos habituales y suele desaparecer en pocos días. Al intercalarse periodos libres de nitratos para evitar la tolerancia, pueden aparecer fenómenos de rebote y periodos sin protección anti-anginosa, motivo por el que no es aconsejable su empleo como monoterapia. Otros efectos secundarios de los nitratos consisten en hipotensión arterial, taquicardia refleja y síncope.

#### Tratamiento combinado:

*Nitratos y beta-bloqueantes.* Se trata de una de las asociaciones más clásicas en el tratamiento de la angina. Con ella se contrabalancean los efectos adversos de cada uno de los fármacos por separado. Los beta-bloqueantes producen dilatación del ventrículo izquierdo (secundario a la bradicardización que producen) y por tanto aumento de la tensión mural diastólica, aumentándose la demanda de consumo de oxígeno miocárdico. Este aumento de la presión de llenado se contrarresta con fármacos reductores de la precarga como nitratos y diuréticos. A su vez los beta-bloqueantes se encargan de eliminar la taquicardia refleja que pueden inducir los nitratos. En conclusión, existen bases fisiológicas que justifican su asociación y estudios que muestran mayor efectividad clínica con la combinación de los dos grupos antianginosos que con su empleo aislado.

*Calcio-antagonistas y beta-bloqueantes.* El calcio-antagonista ideal para combinar con un beta-bloqueante sería una dihidropiridina de liberación lenta (amlodipino, nifedipino de acción retardada) ya que al ser vasodilatadores previenen el aumento de las resistencias vasculares sistémicas de los beta-bloqueantes y estos yugulan la taquicardia que las dihidropiridinas pueden producir. Hay que tener especial precaución en la combinación con verapamilo y diltiazem, ya que al tratarse de fármacos cardioinhibitorios (crono e inotrópicos negativos) se podrían sumar los efectos adversos con los de los beta-bloqueantes.

*Calcio-antagonistas y nitratos.* En esta asociación es preferible combinar los nitratos con verapamilo o diltiazem, ya que en caso de ha-

cerlo con nifedipino se podrían sumar efectos secundarios como la hipotensión, taquicardia refleja y cefalea.

*Triple terapia antianginosa.* Se emplea en casos de difícil control. En caso de no conseguirse control adecuado de los síntomas con máximo tratamiento antianginoso tolerable se debe plantear la realización de coronariografía con vistas a revascularización.

#### Otros agentes antianginosos.

*Molsidomina.* Tiene propiedades farmacológicas similares a los nitratos y ha demostrado ser útil en el control sintomático de la angina.

*Trimetazidina.* Es un compuesto que ejerce sus propiedades antiisquémicas optimizando el metabolismo cardíaco al producir más ATP con menor consumo de oxígeno ya que reduce la betaoxidación de los ácidos grasos, estimulando por tanto la oxidación de la glucosa que produce ATP de forma más eficaz que el metabolismo de los ácidos grasos. Se suele emplear en combinación con los fármacos antianginosos tradicionales y su tolerancia es muy buena (18).

*Nicorandil.* Actúa activando los canales de potasio y funciona como un vasodilatador mixto. Ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos antianginosos. Se cree que el puede ejercer una acción cardioprotectora favoreciendo el preconditionamiento isquémico.

#### REVASCULARIZACIÓN CORONARIA.

Existen dos motivos generales para considerar la revascularización coronaria en la angina crónica estable (siempre y cuando la anatomía coronaria lo permita) y son la existencia de parámetros de alto riesgo en las pruebas no invasivas y en la coronariografía que impliquen mejor pronóstico con la revascularización que con terapia médica y el empeoramiento progresivo de los síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo. Hoy en día existen dos técnicas de revascularización coronaria disponibles, la percutánea que utiliza un catéter balón con o sin la implantación de *stent* coronario y la quirúrgica que emplea segmentos de arterias o venas autólogas para puentear las lesiones y oclusiones coronarias. En la *tabla 6* se expone la técnica de revascularización preferida según la anatomía coronaria, la función ventricular y el ser o no diabético (19).

Tabla 6 | Técnica de revascularización preferida según la anatomía coronaria, la función ventricular y el ser o no diabético.

Anatomía coronaria	Técnica preferida
Enf. del tronco coronario izquierdo	Cirugía
Enf. de tres vasos con FEVI deprimida	Cirugía
Enf. multivaso y diabetes	Cirugía
Enf. de tres vasos con FEVI normal	Cirugía o ACTP
Enf. de dos vasos incluyendo la DA proximal	Cirugía o ACTP
Enf. de dos vasos sin incluir la DA proximal	ACTP
Enf. de un vaso (DA proximal)	ACTP o cirugía
Enf. de un vaso (no siendo la DA proximal)	ACTP

### PREVENCIÓN SECUNDARIA.

Las actuales formas de terapia disponibles para la enfermedad coronaria (medicación, angioplastia y cirugía de revascularización) mejoran la supervivencia pero no alteran el proceso aterosclerótico subyacente. Conforme pasa el tiempo se produce reestenosis en las

arterias coronarias dilatadas, los injertos se cierran y se forman nuevas lesiones ateroscleróticas en los vasos nativos. De hecho en pacientes con cardiopatía isquémica, más del 80% de las muertes se deben a causas cardiovasculares. Por todo esto es importante modificar la evolución de su coronariopatía, retrasando, deteniendo e incluso revirtiendo la enfermedad desde el momento mismo de su detección. A este intento se le conoce como "prevención secundaria".

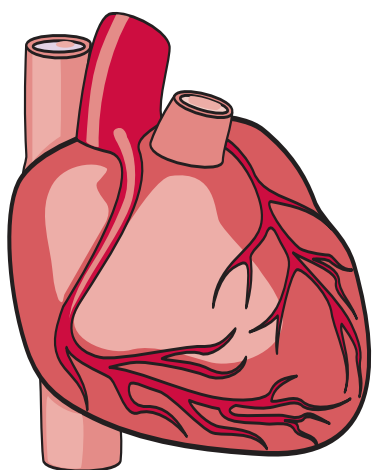
La prevención secundaria incluye el empleo de una serie de fármacos que han demostrado reducción de los accidentes isquémicos recurrentes y prolongar la supervivencia, como la aspirina, los beta-bloqueantes (en el infarto y los síndromes coronarios agudos), las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que se han comentado previamente. También comprende la rehabilitación cardíaca y el control de los factores de riesgo cardiovasculares (hiperlipidemia, tabaquismo, hipertensión y diabetes) (20).

### BIBLIOGRAFÍA

- Gibbons RJ, Chatterjee K et al. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2093-2197.
- Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; 1994. AHCPH Publication N°: 94-0602.
- Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995;308:81-106.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Yusuf S, Pepine CJ, Carces C y cols. Effect of enalapril of myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-8.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Rehqvist N, Hjelm Dahl P, Billing E, et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis Study in Stockholm. Cardiologia* 1995;40 (12 Suppl 1):301.
- Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *The TIBET Study Group. Eur Heart J* 1996;17:104-12.
- Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762-8.
- Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:311-6.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789-94.
- Brogden RN, Benfield P. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in coronary artery disease. *Drugs* 1996;51:792-819.
- Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice. *Am J Med* 1983;74:85-94.
- Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-82.
- Detry JM, Leclercq PJ. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995;76:8B-11B.
- Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1991;17:543-89.
- Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, et al. AHA consensus panel statement: preventing heart attack and death in patients with coronary disease. The Secondary Prevention Panel. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:292-4.

# XIII Lección Conmemorativa Teófilo Hernando

## Nuevas alternativas terapéuticas para una epidemia silenciosa: la fibrilación auricular



**Prof. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ**  
Catedrático de Farmacología  
Director del Instituto de  
Farmacología y Toxicología  
Universidad Complutense de Madrid  
CSIC

**Martes 10 de Mayo de 2005  
a las 12.00 h. AULA MAGNA**  
Edificio Decanato  
Facultad de Medicina, UAM  
Avda. Arzobispo Morcillo, 4  
(Junto al Hospital Universitario La Paz)

.:Organizado y Patrocinado por

*ith* Instituto  
Teófilo Hernando

*Fth* Fundación  
Teófilo Hernando

**UA**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE MADRID  
Departamento  
de Farmacología y Terapéutica

## La Nateglinida: Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

*Cristina Ciria de Pablo*

*Los objetivos terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 2 han evolucionado desde el control aislado de la glucemia y el tratamiento de las complicaciones más frecuentes (nefropatía, retinopatía, neuropatía) hasta la disminución del riesgo cardiovascular global de estos pacientes como prioridad fundamental. Esto requiere una valoración y un tratamiento integrado de varias patologías que, con el núcleo común de la resistencia a la insulina, se presentan asociadas con mucha frecuencia (síndrome metabólico de Reaven: hipertensión arterial, obesidad central, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2).*

El estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ya mostró que la reducción de los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) se correlaciona con descensos en la mortalidad global y en la incidencia de infarto agudo de miocardio.

Por otra parte, al interés por la glucemia basal se le ha añadido últimamente la glucemia postprandial debido a los resultados del Diabetes Intervention Study, que indicaron que un mal control de la glucemia basal no aumenta el riesgo de infarto de miocardio o la mortalidad, mientras que un mal control de la glucemia postprandial sí se asocia con una mayor tasa de mortalidad global (1). Los resultados del estudio DECODE, más reciente, confirman esta cuestión (2).

La glucemia postprandial está regulada fundamentalmente por la primera fase de la secreción de insulina posterior a la ingesta, la cual está alterada en la diabetes mellitus tipo 2. Además, la hiperinsulinemia crónica se ha asociado a un aumento del peso corporal y un empeoramiento del perfil lipídico, por lo que el control de las glucemias sin incurrir en una

hiperinsulinemia mantenida debe ser, en teoría, beneficioso. La nateglinida restaura la primera fase de la secreción de insulina de una forma más específica que las sulfonilureas.

En cualquier caso e independientemente de los nuevos tratamientos farmacológicos, la dieta y el ejercicio continúan siendo el tratamiento inicial de elección del diabético tipo 2. La educación diabetológica multidisciplinar debe comenzar en el momento del diagnóstico y mantenerse a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.

En este artículo se realiza una revisión de las publicaciones más interesantes sobre la nateglinida, que junto con la repaglinida constituye uno de los grupos de antidiabéticos orales de más reciente aparición, las meglitinidas, también conocidos por el descriptivo término "reguladores postprandiales de la glucosa".

### NATEGLINIDA

La nateglinida es un esteroisómero derivado de la fenilalanina que pertenece, junto con la repaglinida, al grupo de las meglitinidas.

---

*Cristina Ciria de Pablo*  
Especialista en Medicina de  
Familia y Comunitaria

---

**Correspondencia:**  
**Cristina Ciria de Pablo**  
c/ Almendros 3, puerta 7  
28270 Colmenarejo  
(Madrid)  
correo-e:  
cciria2002@yahoo.es

*La aparición de nuevos grupos farmacológicos ha ampliado las posibilidades terapéuticas de la diabetes mellitus tipo 2.*

*La nateglinida es metabolizada por el citocromo P450.*

## MECANISMO DE ACCIÓN

La nateglinida se une al receptor de las sulfonilureas de las células b pancreáticas, lo cual cierra los canales de potasio dependientes de ATP, induce la entrada de calcio en la célula y estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa. Este efecto está mediado, al menos en parte, por la activación de la fosfolipasa C. La nateglinida se disocia de su receptor después de pocos segundos, a diferencia de las sulfonilureas y la repaglinida, que se mantienen unidas al receptor de forma más prolongada (3).

Su acción es tres y cinco veces más rápida que la repaglinida y la glimepirida respectivamente. Sus efectos son revertidos también más rápidamente (4).

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La nateglinida se absorbe rápidamente tras su administración oral antes de las comidas (biodisponibilidad oral de 72%). La concentración máxima se alcanza en aproximadamente una hora. La unión a proteínas plasmáticas es de 99%. La semivida de eliminación es de 1,5 a 1,7 h. Se metaboliza en el hígado mediante las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450. La excreción es predominantemente renal (87%) (5).

Los inhibidores del citocromo P450 pueden potenciar el efecto de la nateglinida: fluconazol, eritromicina, claritromicina, fluoxetina. Los inductores del citocromo P450 pueden reducir el efecto de nateglinida: rifampicina, carbamecina, tiazidas, corticoides.

No se han demostrado interacciones significativas con warfarina, diclofenaco, digoxina ni acenocumarol.

La nateglinida puede emplearse en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal (en diálisis o no) sin necesidad de ajustar la dosis (6).

Se han comparado la farmacocinética y la farmacodinámica de la nateglinida con las de la repaglinida en individuos sanos (la nateglinida tiene un inicio de acción más rápido y una menor duración del efecto insulínico) (7) pero no en sujetos diabéticos (tabla 1) (figura 1).

## EFFECTOS CLÍNICOS

La nateglinida parece inducir la secreción de insulina de una forma muy parecida a la de una persona sin diabetes. El aspecto más impor-

tante es la acción sobre la secreción precoz de insulina postprandial (8). Por ello se ha considerado su empleo en sujetos con intolerancia a la glucosa que aún no cumplen criterios de diabetes, aunque aún se requieren estudios a largo plazo que evalúen esta posible indicación (9).

Existen aún pocos estudios comparativos con otros fármacos antidiabéticos orales. Los más relevantes de los realizados en pacientes diabéticos tipo 2 son los siguientes:

**nateglinida vs placebo** (10). (289 pacientes, 12 semanas) Reducción significativa de la HbA1c entre 0,38 y 0,56% según la dosis de nateglinida.

**nateglinida vs glipizida** (11). (152 pacientes, 8 semanas) La eficacia fue similar en el control de la hiperglucemia postprandial, glipizida logra mayor control de glucemia 4 h tras la comida pero con mayor riesgo de hipoglucemias.

Se han realizado escasos ensayos clínicos de combinaciones de nateglinida con otros antidiabéticos orales:

nateglinida asociada a metformina (12), (13). (467 pacientes, 24 semanas) En pacientes establistados con metformina en monoterapia, la adición de nateglinida redujo la HbA1c en 0,36%, con buena tolerancia (12). La combinación redujo la HbA1c en 1,4%, con efecto sinérgico y complementario, ya que metformina disminuye la glucemia en ayunas y nateglinida mejora la hiperglucemia postprandial (701 pacientes, 24 semanas) (13).

No se han detectado interacciones farmacocinéticas entre ambos fármacos y su coadministración parece ser una excelente opción para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados con metformina en monoterapia.

nateglinida asociada a troglitazona (14). (585 pacientes, 28 semanas) Eficacia para reducir la HbA1c en 1,7% (hasta <7% en dos tercios de los pacientes que presentaban valores basales ligeramente superiores a 8%), mientras que por separado se logra un descenso de 0,6% con nateglinida y 0,8% con troglitazona.

## FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La nateglinida debe administrarse aproximadamente 15 minutos antes de las comidas. En caso de omisión de una comida, no debe tomarse la dosis correspondiente. La dosis inicial recomendada es de 60 mg antes de cada comida y puede incrementarse hasta 120 mg

La nateglinida pretende restaurar la secreción precoz de insulina postprandial y así evitar los efectos de la hiperinsulinemia crónica.

Tabla 1 | Comparación entre repaglinida y nateglinida. (Tmax = tiempo hasta alcanzar concentración máxima plasmática o Cmax; DDD = Dosis Diaria Definida establecida por la OMS).

	REPAGLINIDA	NATEGLINIDA
Dosis unitaria / DDD	0,5-2 mg / 6 mg	60 -180 mg / 360 mg
Tmax	34 ± 18 min	18 ± 6 min
Vida media plasmática	38 ± 7 min	59 ± 4 min
Pico insulinemia postdosis	30 - 90 min	20 - 40 min
Supr. hiperglucemia postprandial	45 - 285 min	30-90 min
Coste/DDD	0,72	0,95

tres veces al día. La dosis máxima es de 180 mg tres veces al día.

La nateglinida está aprobada en España para su uso en combinación con metformina en la diabetes mellitus tipo 2. No está autorizada su utilización como monoterapia. Está financiada por el Sistema Nacional de Salud pero requiere visado de inspección médica para su dispensación. Puede prescribirse desde Atención Primaria o Especializada.

## TOLERABILIDAD

El efecto adverso más frecuente es la hipoglucemia. En un ensayo clínico que incluyó más de 700 pacientes (13), la incidencia global episodios sugestivos de hipoglucemia leve fue mayor en el grupo de combinación de metformina más nateglinida (26,2%) y no se observó diferencia entre los grupos de monoterapia (12,8% nateglinida y 10,1% metformina).

Otro ensayo clínico controlado (289 pacientes) encontró una incidencia de hipoglucemia significativamente menor (1,3%). Otros efectos adversos encontrados fueron hipersudoración (7%), temblor (6,1%), mareo (3,1%) y astenia (1,7%) (10).

Se han descrito molestias gastrointestinales en 15% de los diabéticos en tratamiento con nateglinida, aunque en el ensayo que comparó metformina con nateglinida se produjo diarrea con una frecuencia de tres a cuatro veces mayor en los grupos de metformina sola (19,7%) o en combinación con nateglinida (14,5%).

## CONTRAINDICACIONES

El uso de la nateglinida está contraindicado en la diabetes mellitus tipo 1, la diabetes postpancreatocetomía, la cetoacidosis diabética, el embarazo y la lactancia, la insuficiencia hepática grave y en niños, así como en los pacientes con hipersensibilidad al principio activo.

## CONCLUSIONES

Después de dos años de comercialización en España, aún es pronto para contestar a interro-

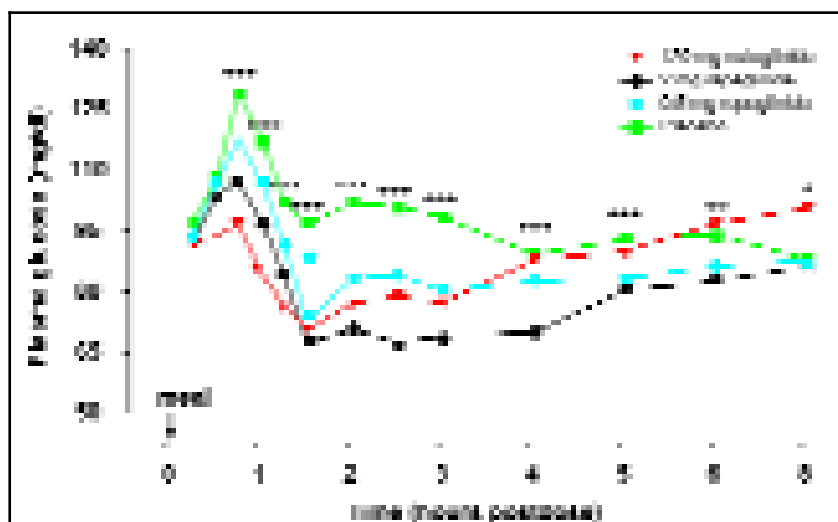


Figura 1 | Evolución en el tiempo de las concentraciones plasmáticas medias de glucosa tras una dosis de nateglinida 120 mg, repaglinida 2 mg, repaglinida 0,5 mg y placebo 10 minutos antes de la ingesta (meal) en voluntarios sanos. Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre nateglinida y placebo\*\* y entre nateglinida y repaglinida. [adaptado de Kalbag JB et al., 2001. Walter YH, Nedelman JR, McLeod JF. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers. Comparison with repaglinide and placebo. Diabetes Care 2001(24):73-7.]

*La nateglinida está aprobada en España exclusivamente para su uso en combinación con metformina en la diabetes mellitus tipo 2.*

gantes sobre la verdadera aportación de la nateglinida en términos clínicos. Son necesarios estudios a más largo plazo, con más pacientes y comparando nateglinida con otros antidiabéticos orales en diabéticos tipo 2, para conocer si los prometedores efectos de disminución de la HbA1c a corto plazo efectivamente se traducen en una reducción de la morbi-mortalidad. Los ensayos clínicos que seguramente se están realizando ya con su inmediata antecesora, la repaglinida (comercializada en 1999), servirán para orientar al clínico sobre un supuesto efecto de clase de las meglitinidas. A la espera de estos datos, por el momento la nateglinida constituye una alternativa válida para añadir a metformina en los diabéticos mal controlados con éste fármaco en monoterapia.

## RESUMEN

La nateglinida es un antidiabético oral que estimula la secreción de insulina tras la ingesta y que por tanto favorece el control de la hiperglucemia postprandial, implicada por varios estudios en la mortalidad cardiovascular de los diabéticos tipo 2. Su acción es más rápida que la de la repaglinida y las sulfonilureas. Se metaboliza mediante el citocromo P450 y es excretada fundamentalmente por vía renal. En los escasos ensayos clínicos realizados hasta la actualidad en diabéticos tipo 2, la nateglinida logra grados variables de disminución de la hemoglobina glicosilada y un control específico

de la glucemia postprandial con una baja incidencia de hipo-glucemias y una buena tolerancia global. Asociada a metformina y a troglitazona presenta un efecto sinérgico favorable.

La administración debe ser preprandial y la dosis es 60-120 mg tres veces al día. Actualmente no está autorizado su uso como monoterapia en España.

Se requieren estudios a más largo plazo y con mayor número de pacientes para determinar la capacidad de la nateglinida para disminuir la morbi-mortalidad asociada a la diabetes mellitus tipo 2.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. Control of post-prandial hyperglycemia-an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12(2):98-107.
- DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26(3):688-96.
- Hu S, Wang S, Faneli B, Bell PA, Dunning B, Geisse S et al. Pancreatic  $\beta$ -cell  $K_{ATP}$  channel activity and membrane binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Therapeut* 2000 293:444-452.
- Hu S, Boettcher BR, Dunning BE. The mechanisms underlying the unique pharmacodynamics of nateglinide. *Diabetologia* 2003;46(Suppl 1):M37-43.
- Karara AH, Dunning BEm, McLeod JF: The effect of food on the oral bioavailability and the pharmacodynamic actions of the insulinotropic agent nateglinide in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39:172-9.
- Devineni D, Walter YH, Smith HT, Lee JS, Prasad P, McLeod JF. Pharmacokinetics of nateglinide in renally impaired diabetic patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43(2):163-70.
- Kalbag JB, Walter YH, Nedelman JR, McLeod JF: Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers. *Diabetes Care* 2001;24:73-7.
- Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, et al. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(6):983-8.
- Saloranta C, Guitard C, Pecher E, De Pablos-Velasco P, Lahti K, Brunel P, et al. Nateglinide improves early insulin secretion and controls postprandial glucose excursions in a prediabetic population. *Diabetes Care* 2002;25(12):2141-46.
- Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23(2):202-7.
- Carroll MF, Izard A, Riboni K, Burge MR, Schade DS. Control of postprandial hyperglycemia: optimal use of short-acting insulin secretagogues. *Diabetes Care* 2002;25(12):2147-52.
- Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients.
- Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1660-5.
- Rosenstock J, Shen SG, Gatlin MR, Foley JE. Combination therapy with nateglinide and a thiazolidinedione improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(9):1529-33.
- Kikuchi M. Modulation of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus by two novel oral hypoglycaemic agents. NN623 and A4166. *Diabet Med* 1996 Sep;13(9 Suppl 6): S151-5.



## *La Farmacogenética podría haberlo evitado*

*Rosario López Rodríguez, Jesús Novalbos, Francisco Abad Santos*

*El último número de la revista The New England Journal of Medicine del pasado mes de diciembre de 2004 nos sorprendió con el caso de un paciente que sufrió una intoxicación por opioides tras haberle suministrado una pequeña dosis de codeína (1).*

Se trata de un paciente de 62 años con leucemia linfocítica crónica que presentaba un cuadro de astenia, fiebre, disnea y tos de tres días de evolución. Hacía tres meses que había recibido su último ciclo de quimioterapia. En el momento de su ingreso la única medicación que estaba tomando era 1500 mg/día de ácido valproico, prescrito desde hacía varios años a raíz de una convulsión generalizada postraumática. Tras la exploración se le diagnosticó una neumonía bilateral limitada a los lóbulos inferiores. Se decidió tratarle con ceftriaxona, claritromicina, voriconazol y 25 mg de codeína tres veces al día para la tos.

En el cuarto día de hospitalización disminuyó drásticamente el nivel de conciencia del paciente y los valores de gases en sangre estaban alterados, presentando una presión parcial de oxígeno de 56 mmHg y una presión parcial de dióxido de carbono de 80 mmHg, por lo que tuvo que ser ventilado de forma no invasiva y trasladado a la unidad de cuidados intensivos. En la exploración neurológica se encontró un Glasgow igual a 6 (no respuesta verbal ni apertura de ojos), con pupilas mióticas y sin que se le detectara un déficit neurológico focal. Los niveles de ácido valproico en suero estaban dentro del rango de la normalidad (62.4 mg/l, rango de 50-100 mg/l).

Se le administró naloxona intravenosa (0.4 mg que se repitió en dos ocasiones) observándose una rápida mejoría de su nivel de conciencia y una respiración normal. Se continuó con una infusión continua de 0.4 mg/h de naloxona durante 6 horas. Finalmente, dos días después del evento el paciente se había recuperado completamente.

La pregunta que se realizaron los médicos que atendían este caso era obvia, ¿Cómo se había originado un cuadro de intoxicación por opioides con una dosis estándar de codeína?

Busquemos las causas en el metabolismo de la codeína. La codeína es metabolizada en el hígado principalmente por enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2D6) y por conjugación con glucurónido. El 80% de la codeína se convierte en metabolitos inactivos a través de N-desmetilación a norcodeína por CYP3A4 y glucuronidación. El CYP2D6 sólo metaboliza el 10% de la codeína, pero desempeña un papel esencial porque la convierte en morfina mediante una O-desmetilación, siendo ésta la responsable de la acción terapéutica.

El CYP2D6 es una de las principales enzimas metabolizadoras de fármacos que se expresan en el sistema nervioso central. Aunque en el hígado solamente supone el 2% de las enzimas hepáticas, metaboliza el 25-30% de los fármacos de uso común como antipsicóticos, antidepresivos, antiarrítmicos, beta-bloqueantes y analgésicos opioides. Se han descrito más de 70 variantes alélicas del gen, además de la duplicación/multiplicación y delección del gen. Algunas de estas variantes alélicas dan lugar a los denominados "metabolizadores lentos": como no presentan enzima activa, se pueden desencadenar efectos adversos por toxicidad. No obstante, en el caso de los pro-fármacos que necesitan metabolizarse para ejercer su efecto terapéutico, como es el caso de la codeína, en los metabolizadores lentos disminuye la eficacia. Distintos autores han estimado que la frecuencia de metabolizadores lentos en la población caucásica es de un 7-10% (nuestros

*Rosario López Rodríguez,  
Jesús Novalbos, Francisco  
Abad Santos*

*Servicio de Farmacología  
Clínica. Hospital  
Universitario de la Princesa*

*Correspondencia:*

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

últimos datos son de un 8% en el Hospital de la Princesa). También se han descrito individuos que poseen más de dos copias del gen (hasta trece copias en un solo individuo), son los llamados metabolizadores ultrarrápidos con una prevalencia de 1-7% en la raza caucásica (8.5% en el Hospital de la Princesa), pero con mayor prevalencia en otras etnias (hasta un 25% en Etiopía) (2-3). Estos individuos poseen una elevada actividad enzimática, pudiendo causar una ineficacia del fármaco al ser degradado rápidamente, o como en el caso de la codeína, dando una elevada concentración de los productos derivados del metabolismo y conllevar un mayor efecto terapéutico y tóxico.

En el caso comentado en el NEJM (1), al analizar fenotípicamente al paciente mediante el cálculo del ratio metabólico usando dextrometofán (un antitusígeno que se metaboliza por CYP2D6), se llegó a la conclusión de que tenía al menos tres copias funcionales del gen (confirmada genotípicamente), y por tanto una alta actividad enzimática que dió como resultado una alta concentración de morfina y su metabolito activo 6-morfina-glucurónido (también estaba elevado el metabolito 3-morfina-glucurónido pero es inactivo). Además, presentaba niveles elevados de codeína porque la claritromicina y el voriconazol inhiben el CYP3A4. El ser metabolizador ultrarrápido para el CYP2D6 junto con la inhibición del CYP3A4, fue lo que produjo primero una alta concentración en sangre de codeína y su posterior conversión a morfina debido al bloqueo de la vía principal de degradación.

La Farmacogenética es la disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta

a los medicamentos en individuos o poblaciones. En el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital de la Princesa, la Farmacogenética es una de las líneas de investigación más activas. Actualmente genotipamos el CYP2D6, el CYP2C9 y el CYP2C19 en voluntarios sanos que participan en los ensayos de bioequivalencia que realizamos en la Unidad de Ensayos Clínicos, donde aprovechamos los datos farmacocinéticos de distintos fármacos para correlacionarlos con los distintos polimorfismos de estas enzimas (4-7). Como las técnicas ya están disponibles esperamos poder aplicarlas próximamente a pacientes con el objetivo de individualizar el tratamiento para reducir esta variabilidad, administrando el fármaco más eficaz y con el menor riesgo de efectos adversos. Si esto se hubiese hecho en el caso del paciente comentado, se podría haber evitado el tratamiento con codeína y el episodio de depresión respiratoria que sufrió, y de este modo se hubiese reducido el coste sanitario que aumentó de forma importante por la necesidad de ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos.

Debemos tener en cuenta que la genotipación de los pacientes solamente se debe realizar una vez en la vida y sus datos pueden ser de utilidad para ajustar las dosis de los tratamientos que reciban los pacientes durante el resto de su vida. Uno de los primeros campos de aplicación son los pacientes psiquiátricos porque la mayoría de los fármacos antipsicóticos y antidepresivos se metabolizan por el CYP2D6 y/o el CYP2C19. De hecho, ya hay muchos hospitales europeos donde se está realizando rutinariamente la genotipación para CYP2D6 y CYP2C19 de todos los pacientes psiquiátricos y existen tablas que indican la dosis más adecuada de acuerdo al perfil farmacogenético del paciente (8-10).

## BIBLIOGRAFÍA

- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827-31.
- Novalbos J, Ladona MG, Gallego-Sandín S, Gálvez-Múgica MA, García AG, Abad Santos F. ¿Son los voluntarios sanos una población control adecuada para estudiar el polimorfismo genético de CYP2D6?. En el XVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica; Pamplona, 17-19 de octubre de 2002. *Rev Med Univ Navarra* 2002; nº especial: 29.
- Novalbos J, Gallego Sandín, Ladona MG, Gálvez-Múgica MA, García AG, Abad Santos F. Prevalence of CYP2D6 poor metabolizer genotypes in a population of healthy volunteers of Madrid. En XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Cadiz, 8-11 octubre 2003. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25 (supl A): 165.
- López-Rodríguez R, Novalbos J, Gallego-Sandín S, Gálvez MA, García AG, Abad-Santos F. Papel del CYP2C9 en la farmacogenética del ibuprofeno. En XIII Reunión de Farmacólogos de la Comunidad de Madrid, Alcalá de Henares, 24 junio 2004.
- Novalbos J, Gallego Sandín, Ladona MG, Higuero A, García AG, Abad Santos F. Effects of CYP2D6 genotypes on pharmacokinetics and adverse reactions to risperidone in healthy volunteers. En EPHAR2004 Congress, Oporto, 14-17 julio 2004. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2004 July; 18 (suppl 1): 103.
- López-Rodríguez R, Novalbos J, Gallego-Sandín S, García AG, Abad-Santos F. Polimorfismos de CYP2C9 y farmacocinética de los enantiómeros de ibuprofeno. En 1er Congreso Nacional sobre Farmacogenética y Farmacogenómica, Valencia, 23-25 enero 2005. Abstract nº 42.
- Novalbos J, López-Rodríguez, Ladona MG, Gallego Sandín, García AG, Abad Santos F. Role of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and adverse reactions of risperidone in healthy volunteers. En 1er Congreso Nacional sobre Farmacogenética y Farmacogenómica, Valencia, 23-25 enero 2005. Abstract nº 34.
- Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92.
- Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41: 453-70.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442-73.

## Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

### TERAPIA DERMATOLÓGICA

#### HIRSUTISMO FACIAL FEMENINO

La **eflornitina** (Vaniqa®, Shire Pharmaceuticals) es un inhibidor irreversible del enzima *ornitina descarboxilasa*, implicado en la síntesis de diversas poliaminas a partir de ornitina (espermina, cadaverina, y espermidina) o de lisina (putrescina). Estas poliaminas, en especial la espermidina, tienen un papel muy significativo como estimulantes de la proliferación y diferenciación de las células de la matriz del bulbo y del tallo del pelo. Ha sido autorizada para el tratamiento tópico del hirsutismo facial en mujeres.

Su eficacia ha sido contrastada mediante estudios clínicos controlados con placebo, encontrándose niveles de respuesta satisfactoria que oscilan entre el 24% y el 44% de las pacientes.

La eflornitina constituye una nueva vía farmacológica para el tratamiento del hirsutismo femenino, que se plantea como alternativa tópica a los tratamientos estándares en aquellos cuadros no relacionados claramente con condiciones de hiperandrogenismo, o bien cuando éstos resultan resistentes a dichos tratamientos, o cuando éstos estén contraindicados en las pacientes.

La mayor parte de los cuadros de hirsutismo femenino están asociados a condiciones de hiperandrogenismo. Por ello, el tratamiento suele ir dirigido a la causa que provoca el hiperandrogenismo (síndrome del ovario poliquístico, síndrome de Cushing, etc). No obstante, hay una cierta proporción de pacientes que no responden a esta condición (hirsutismo idiopático) o que no pueden ser tratados por los medicamentos al uso (antiandrógenos solos o asociados a estrógenos). En estos casos, se puede recurrir a procedimientos físicos de destrucción selectiva de los bulbos pilosos del vello facial mediante electrolisis o láser. Pero tampoco estos métodos pueden ser considerados como absolutamente eficaces y seguros.

Es relevante que el tratamiento sea tópico y selectivo, lo que limita o excluye cualquier perturbación hormonal no buscada. Igualmente, el perfil toxicológico es benigno (aunque la frecuencia sea relativamente alta, no lo es su intensidad).

Las tasas de eficacia son, como se ha indicado, más bien moderadas y, en principio, pueden considerarse por debajo de los tratamientos estándar actuales, aunque no se dispone de estudios directamente comparativos de eflornitina con otros medicamentos empleados en el hirsutismo. Por otro lado, las comparaciones en paralelo no arrojan mucha luz, habida cuenta de los diferentes criterios de selección de pacientes y de eficacia utilizados.

Asimismo, otra de las limitaciones es la rápida pérdida del efecto tras la suspensión del tratamiento. En este sentido, apenas dos meses después de suspender el tratamiento, la situación es similar al punto de partida inicial. En este sentido, cabe agregar que sólo hay experiencia documentada de uso continuado del producto durante un año.

Por otro lado, la administración tópica del preparado presenta una cierta complejidad, frente a la sencillez de los tratamientos convencionales actuales (una única dosis diaria, oral). En efecto, se requieren dos aplicaciones diarias, separadas entre sí al menos ocho horas, siendo recomendable

La eflornitina constituye una nueva vía farmacológica para el tratamiento del hirsutismo femenino, que se plantea como alternativa tópica a los tratamientos estándares

Correspondencia:

Santiago Cuéllar

Director del Departamento

Técnico

Consejo General de Colegios

Farmacéuticos

C/ Villanueva 11

Madrid

c.e.: scuellar@redfarma.org

dejar al menos cuatro horas sin lavar la zona tratada (aunque puede emplearse maquillaje encima, pocos minutos después de la aplicación).  
 Por todo lo indicado, la eflornitina viene a suponer una nueva vía farmacológica para el tratamiento del hirsutismo femenino, con un perfil relativamente benigno de toxicidad, que se plantea como alternativa tópica a los tratamientos estándares en aquellos cuadros no relacionados claramente con condiciones de hiperandrogenismo, o bien cuando estos resultan resistentes a dichos tratamientos, o cuando estos últimos estén contraindicados en las pacientes.

## TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES

### CÁNCER DE MAMA

*El fulvestrant es un antagonista puro de los receptores estrogénicos. Supone una nueva alternativa para la quimioterapia del cáncer avanzado de mama, en línea con los tratamientos actualmente disponibles*

El **fulvestrant** (Faslodex®, AstraZeneca) es un antagonista puro de los receptores estrogénicos. Se une a los receptores estrogénicos de forma competitiva y con una afinidad comparable a la del estradiol y unas 35 veces superior a la del tamoxifeno. Con ello, el fulvestrant impide la acción estimulante estrogénica sobre las células tumorales estrógeno-dependientes.

Ha sido autorizado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastático y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico.

Los modernos inhibidores de la aromataza (anastrozol, letrozol) son considerados actualmente como de elección para tratamientos de segunda línea. Su eficacia ha sido contrastada y su perfil toxicológico, aunque nada desdeñable, puede considerarse aceptable. En cualquier caso, los efectos son moderados y el retraso en la progresión de la enfermedad metastática es modesto (4-6 meses). Con todo, un determinado grupo de pacientes son susceptibles de presentar una duración de la respuesta superior a 15 meses, algo sin duda significativo en un cuadro metastático.

El fulvestrant es un antagonista puro de los receptores estrogénicos, motivo por el cual solo está emparentado parcialmente con el tamoxifeno (y con el toremifeno), que tienen acciones agonistas/antagonistas estrogénicas en diferentes tejidos. Como ocurre con los inhibidores de la aromataza, el efecto final es una privación estrogénica, impidiendo con ello el efecto estimulante de los estrógenos endógenos sobre las células tumorales estrógeno-dependientes.

Comparativamente, el fulvestrant no ha demostrado ser superior al anastrozol (aunque ha demostrado su no inferioridad frente a este último). Tampoco hay diferencias sustanciales en lo que se refiere al tipo e incidencia de los efectos adversos.

Así pues, la única diferencia se cifra en la frecuencia de administración, ya que el fulvestrant solo requiere una única administración intramuscular al mes, mientras que el anastrozol requiere una posología diaria, aunque por vía oral. Parece razonable esperar que el nivel de cumplimiento terapéutico podría ser mejor entre las pacientes tratadas con fulvestrant que en aquellas tratadas con anastrozol, pero ésta es una consideración de carácter teórico que no ha sido debidamente demostrada. Sea como fuere, es indudablemente más cómodo para cualquier paciente una administración mensual, aunque sea una inyección intramuscular, que una dosis diaria, aunque ésta sea oral.

En definitiva, una nueva alternativa para la quimioterapia del cáncer avanzado de mama, en línea con los tratamientos actualmente disponibles.

### MIEZOMA MÚLTIPLE

El **bortezomib** (Velcade®, Janssen Cilag) es un inhibidor selectivo y reversible de la actividad quimotripsina del complejo enzimático **proteasoma 26S**, un complejo multiproteico de gran tamaño presente en el citoplasma y en el interior del núcleo de todas las células eucarióticas, y que está implicado en la degradación celular de un proteínas poliubiquitinadas, que se esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular. Se trata de un dipéptido derivado de la leucina y de la fenilalanina, con un resto de ácido borónico.

Bortezomib supone un avance significativo en tanto que la respuesta obtenida en los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario está por encima de la referida en la literatura cien-

*Bortezomib supone un avance significativo en tanto que la respuesta obtenida en los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario está por encima de la referida en la literatura científica para las alternativas terapéuticas. Por otro lado, supone una nueva línea de actuación en quimioterapia antineoplásica, que ofrece nuevas perspectivas para diversas formas de cáncer.*

tífica para las alternativas terapéuticas. Por otro lado, supone una nueva línea de actuación en quimioterapia antineoplásica, que ofrece nuevas perspectivas para diversas formas de cáncer.

El efecto inhibitorio de la actividad del proteasoma afecta a las células neoplásicas a través de varios mecanismos, pero fundamentalmente como consecuencia de la alteración de las proteínas reguladoras que controlan el ciclo celular y la activación nuclear del Factor Nuclear kappa B (NFkB). La inhibición del proteasoma por el bortezomib conduce a una detención del ciclo celular y de la apoptosis (autodestrucción celular programada).

En este sentido, el bortezomib produce un significativo efecto sobre las células mielomatosas en su capacidad para interactuar con otras células presentes en la médula ósea; es decir, el proceso de invasividad. La acción del bortezomib es relativamente selectiva hacia las células tumorales, entre otros posibles motivos porque éstas presentan una mayor tasa de reproducción y son, por ello, mucho más dependientes del proteasoma.

Bortezomib ha sido autorizado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que han recibido previamente al menos dos tratamientos y que presentan progresión de la enfermedad demostrada con el último de estos tratamientos.

Los datos clínicos disponibles indican unas tasas de respuesta del orden del 30% para respuestas completas y parciales, con tiempos de progresión de la enfermedad de 9 a 13 meses para estos pacientes respondedores, bastante superiores a los descritos en la bibliografía para los pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante (alrededor de tres meses). Algo similar puede indicarse de la supervivencia media, con 16 meses (incluyendo a los pacientes no respondedores de los estudios) frente a 6-9 meses descritos en la literatura médica.

No obstante, hacen falta nuevos estudios clínicos comparativos, especialmente para establecer con más claridad la asociación entre las tasas de respuesta y la duración de la supervivencia, así como el beneficio terapéutico global del bortezomib.

Aunque el perfil de toxicidad no es desdeñable, sin embargo, no puede considerarse especialmente complicado, aunque un 28% de los pacientes se ve abocado a suspender el tratamiento por la incidencia de efectos adversos. En cualquier caso, comparativamente con otras quimioterapias, parece razonablemente aceptable.

En definitiva, la introducción del bortezomib supone, desde un punto de vista clínico, un avance significativo en tanto que la respuesta obtenida en los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario está por encima de la referida en la literatura científica.

Por otro lado, el bortezomib supone una nueva línea de actuación en quimioterapia antineoplásica, que ofrece nuevas perspectivas para diversas formas de cáncer. En este sentido, algunos datos preliminares sugieren resultados interesantes en diversos tipos de leucemia, cáncer de próstata y de cabeza y cuello uterino. Igualmente, pone de relieve una nueva línea química, siendo el primer medicamento antineoplásico utilizado en clínica con una naturaleza órgano-borada.

## LINFOMA NO HODGKIN

El **Ibritumomab** (Zevalin®, Schering AG) es un anticuerpo monoclonal de origen murino, que une de forma específica al receptor CD20 presente en la superficie de los linfocitos B. Está ligado a un agente quelante, el tiuxetano, que actúa como anclaje de un radioisótopo del itrio (<sup>90</sup>Y), un radionúclido emisor de radiación beta (electrones), de baja penetración (5-10 mm) y con una vida media de 64 h.

El medicamento está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

Normalmente, el tratamiento con ibritumomab-tiuxetano-itrio(90) va precedido por un tratamiento con bajas dosis de rituximab, con el fin de eliminar los linfocitos B circulantes, facilitando con ello la acción más selectiva del ibritumomab-itrio(90).

Se trata, por consiguiente, de un agente inmunoradioterapéutico, en el que la fracción inmunológica (ibritumomab) es un anticuerpo específico para los receptores CD20, presentes en la gran mayoría de los linfocitos B humanos, tanto fisiológicos como malignos. Esta fracción tiene como misión localizar los linfocitos B, que es la población celular cuya malignificación conduce al desarrollo del linfoma folicular no Hodgkin. Estos linfocitos B malignos sobreexpresan la proteína bcl2, secundaria a una anomalía cromosómica que implica la translocación (intercambio de material genético) entre los cromosomas 14 y 18, asociada con el oncogén bcl-2.

De esta manera, el complejo ibritumomab-tiuxetano-Ytrio(90) se fija selectivamente a los linfocitos B, provocando su destrucción como consecuencia de la radiación ionizante del radionúclido.

*El ibritumomab tiuxetano, marcado con itrio-90, constituye una nueva vía terapéutica, de tipo inmunoradioterápico, para el tratamiento de las fases avanzadas de linfoma folicular no Hodgkin, con tasas relativamente altas de respuesta, superiores en cualquier caso al rituximab, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos antineoplásicos (incluyendo al propio rituximab).*

Debido a la escasa penetración de esta radiación, el efecto es muy localizado, limitando los efectos citotóxicos generalizados de la radiación ionizante.

La tasa global de respuesta al tratamiento, en el caso de pacientes con linfoma folicular de Hodgkin refractario o resistente a rituximab, alcanza un 50-80%, correspondiendo un 15-30% a respuestas completas. Teniendo en cuenta que estas tasas se han obtenido en pacientes sometidos con anterioridad hasta cuatro tratamientos antineoplásicos, no cabe duda que supone un resultado considerable. La superioridad sobre rituximab ha quedado establecida en términos de tasa de respuesta, aunque no así en los tiempos medios hasta la progresión de la enfermedad o en la duración de la respuesta terapéutica (las diferencias no alcanzan la significación estadística).

Además, en pacientes previamente tratados y con trombocitopenia, que obligaba al uso de dosis un 25% inferiores a las convencionales, las tasas de respuestas fueron elevadas (66-83%). Otro tanto se observó en aquellos pacientes en fases terminales refractarios a rituximab y quimioterapia (59-74%).

Por otro lado, datos actualizados de seguimiento han mostrado que el 24% de los respondedores tienen un tiempo medio hasta la progresión de la enfermedad superior a tres años, habiéndose identificado incluso respuestas de más de cinco años de duración.

Aunque se trata de un agente cuyo mecanismo citotóxico está ligado a la radiactividad (a diferencia del rituximab, cuya acción citotóxica es exclusivamente inmunológica), la toxicidad general del ibritumomab-tiuxetano-itrio(90) no parece ser especialmente grave, al menos en relación a su potencial beneficio terapéutico y a la fase avanzada de linfoma en los pacientes para los que está indicado. En cualquier caso, los datos de calidad de vida sugieren una mejora con el tratamiento, algo que no parece conseguir el rituximab en ese mismo tipo de pacientes.

Sea como fuere, la toxicidad es significativa, y con especial relevancia la hematológica, consistente en neutropenia, trombocitopenia y anemia. La neutropenia frecuentemente determina un aumento del riesgo de infecciones en el paciente. En cuanto a los efectos adversos de carácter no hematológico, los más comunes son de tipo gastrointestinal: náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Otros efectos adversos asociados muy frecuentemente al tratamiento son astenia, escalofríos, fiebre, cefalea, dolor de espalda, artralgias y mareos.

En definitiva, se trata de una nueva vía terapéutica, de tipo inmunoradioterápico, para el tratamiento de las fases avanzadas de linfoma folicular no Hodgkin, con tasas relativamente altas de respuesta, superiores en cualquier caso al rituximab, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos antineoplásicos (incluyendo al propio rituximab). Por lo que se refiere a la duración de la respuesta, ésta llega a alcanzar en una minoría de pacientes hasta más de tres años, aunque dada la fase avanzada de desarrollo del linfoma y la refractariedad a otras terapias, previsiblemente no puede considerarse éste como un parámetro especialmente relevante. Con todo y con eso, supone un cierto grado de innovación que no puede ser obviado, abriendo caminos a nuevos productos más selectivos y, por tanto, más eficaces y menos tóxicos.

## QUERATOSIS ACTÍNICA DE CÉLULAS BASALES

El **aminolevulinato de metilo** (Metvix®; Galderma) es un agente fotosensibilizante indirecto, empleado en la terapia fotodinámica (TFD) de la queratosis actínica y del cáncer de células basales. Se trata de un precursor fisiológico de las porfirinas naturales. La administración tópica de aminolevulinato de metilo<sup>1</sup> da lugar a la acumulación local de porfirinas en las células cutáneas tratadas.

La radiación de la piel con luz roja de espectro continuo de 570-670 nm y a una dosis lumínica total de 75 J/cm<sup>2</sup> sobre la superficie de la lesión, conduce a la formación de radicales libres citotóxicos (oxígeno singlete) en las células donde se han acumulado las porfirinas.

El aminolevulinato de metilo es un agente fotosensibilizante indirecto, empleado en la terapia fotodinámica de la queratosis actínica y del cáncer de células basales, para los que constituye una nueva vía terapéutica que, aunque no parece superar en eficacia a la cirugía por escisión ni a la crioterapia, presenta una buena tolerabilidad y un nivel elevado de aceptación por parte del paciente.

La aplicación de la terapia fotodinámica con aminolevulinato de metilo es capaz de provocar la desaparición total de las lesiones queratósicas actínicas, así como las ligadas a carcinomas de células basales en un elevado porcentaje de pacientes. Las tasas de respuesta son equiparables a

*El aminolevulinato de metilo es un agente fotosensibilizante indirecto, empleado en la terapia fotodinámica de la queratosis actínica y del cáncer de células basales, para los que constituye una nueva vía terapéutica que, aunque no parece superar en eficacia a la cirugía por escisión ni a la crioterapia, presenta una buena tolerabilidad y un nivel elevado de aceptación por parte del paciente.*

las obtenidas con criocirugía y excisión quirúrgica, siendo especialmente eficaz en cuadros de lesiones múltiples o de tamaño grande. Aunque no se dispone de estudios directamente comparativos, los resultados parecen superar a los obtenidos con 5-fluorouracilo.

Es importante destacar que los resultados cosméticos son valorados por encima del resto de las terapias disponibles. Aun más importante es que gran parte de las lesiones de carcinomas basocelulares tratados con terapia fotodinámica se mantienen en remisión hasta 24 meses después del tratamiento (y posiblemente más, aunque no hay estudios controlados a muy largo plazo).

Otro aspecto relevante es la buena tolerabilidad del tratamiento por los pacientes. Aunque hasta un 80% de los pacientes experimentan reacciones adversas, éstas tienen un carácter leve y transitorio en la inmensa mayoría de los casos. Suelen consistir una hipersensibilidad local (manifestada de forma muy diversa: dolor, picor, sensación de quemazón, escozor, hormigueo, etc), que dura pocas horas, resolviéndose en prácticamente todos los casos en el mismo día de la aplicación de la terapia. Por otro lado, la repetición de la misma no parece incrementar la frecuencia ni la intensidad de los efectos adversos.

En definitiva, se trata de una nueva vía terapéutica que, aunque no parece superar las tasas de eficacia de la cirugía por escisión ni la crioterapia, presenta una buena tolerabilidad y un nivel elevado de aceptación por parte del paciente, valoración que está claramente influida por la buena respuesta cosmética obtenida, por encima del resto de alternativas terapéuticas.

#### POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

El **celecoxib** (Onsenal®, Pfizer) es un antiinflamatorio no esteroídico, perteneciente a la familia de los coxib (inhibidores selectivos de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa o COX-2) que ha sido autorizado para la reducción del número de pólipos adenomatosos intestinales en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), como adyuvante a la cirugía y a la vigilancia endoscópica.

EL bloqueo selectivo de la COX-2, sobreexpresada en los pacientes con **poliposis adematosa familiar**, es capaz de inducir la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis en los pólipos adenomatosos colorrectales y, con ello, reducir significativamente su número y tamaño.

Aunque los datos clínicos disponibles son limitados (de hecho, la poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad rara), los resultados muestran un efecto significativo sobre el recuento del número y el tamaño de los pólipos en los pacientes tratados. Ciertamente, una reducción del 28% en el recuento, en seis meses de tratamiento, no parece excesivo, especialmente si se tiene en cuenta que en el propio grupo placebo se obtuvo una reducción del 4,5% en este mismo parámetro.

El bloqueo selectivo producido por el celecoxib sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la cual se encuentra sobreexpresada en los pacientes con poliposis adematosa familiar, es capaz de inducir la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis en los pólipos adenomatosos colorrectales y, con ello, reducir significativamente su número y tamaño.

Por otro lado, está por demostrar cuál es la relevancia clínica de esta reducción del número de pólipos y, desde luego, un estudio de seis meses de duración no es suficiente como para poder estimar cualquier efecto preventivo sobre el cáncer colorrectal u otras formas de cáncer.

Igualmente, se desconoce por el momento en qué medida el tratamiento puede influir para retrasar la intervención quirúrgica (colectomía o proctocolectomía). No obstante, no puede recomendarse por el momento ninguna variación de la actual pauta preventiva (endoscopia periódica) ni terapéutica (cirugía). Posiblemente estudios a más largo plazo y con mayor número de pacientes permitan resolver estas cuestiones de forma más satisfactoria.

El perfil toxicológico del celecoxib es conocido y en esta nueva indicación autorizada no se han encontrado diferencias sustanciales sobre los efectos adversos ya conocidos del fármaco en sus indicaciones autorizadas anteriormente (osteoartritis y artritis reumatoide). Esto reza igualmente para lo referente al potencial riesgo cardiovascular asociado a algunos coxib y ligado a su capacidad inhibidora de la síntesis de prostaciclina (el principal antiagregante plaquetario fisiológico), lo que supone un especial control sobre los pacientes con historial de enfermedades cardiovasculares o en aquellos que estén bajo tratamiento con dosis de bajas de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario.

En definitiva, se trata de una opción terapéutica de cierto interés, con más futuro que presente ya que los datos clínicos son limitados en cuanto a número de pacientes y duración del tratamiento. Una vía terapéutica que requiere un desarrollo amplio y no necesariamente centrado, al menos exclusivamente, sobre los pólipos intestinales, sino en diversas áreas oncológicas.

## SISTEMA NERVIOSO

*El bloqueo selectivo producido por el celecoxib sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la cual se encuentra sobreexpresada en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar, es capaz de inducir la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis en los pólipos adenomatosos colorectales y, con ello, reducir significativamente su número y tamaño.*

## ESQUIZOFRENIA

El **aripiprazol** (Abilify®, Bristol Myers Squibb) es un nuevo agente antipsicótico, autorizado para el tratamiento de la esquizofrenia, actuando tanto sobre los síntomas positivos como negativos. El aripiprazol, es un agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina, a diferencia del resto de los antipsicóticos, que actúan como antagonistas. Esto supone que el aripiprazol actúa como antagonista dopaminérgico D<sub>2</sub> cuando los niveles de dopamina cerebrales son elevados, lo que se asocia con el control de los síntomas psicóticos positivos. Sin embargo, cuando los niveles cerebrales de dopamina son bajos, el aripiprazol actúa como un agonista de estos receptores, lo cual ha sido asociado con el control de los síntomas negativos y de los cognitivos, todo ello sin producir de forma significativa efectos extrapiramidales o hiperprolactinemia. Por todo ello, el aripiprazol ha sido definido como un “estabilizador” del sistema dopaminérgico.

El aripiprazol es también un potente agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> de la serotonina y antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. La actividad agonista parcial sobre 5-HT<sub>1A</sub> ha sido asociada con una mejoría en los síntomas depresivos, cognitivos y negativos. La actividad antagonista 5-HT<sub>2A</sub> para relacionarse también con el control de los síntomas negativos de la esquizofrenia, así como síntomas cognitivos, control de la agitación y limitación de los efectos extrapiramidales.

El aripiprazol está relacionado estructuralmente con otros antipsicóticos, aunque resulta especialmente próximo químicamente al haloperidol. No obstante, se relaciona también con la mayor parte de los antipsicóticos atípicos.

Su eficacia antipsicótica ha quedado claramente contrastada frente a placebo, tanto en lo que se refiere a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, como a otras alteraciones ligadas a ella (depresión, agitación, ansiedad, etc). Los datos obtenidos de los ensayos clínicos parecen mostrar un mayor efecto sobre los síntomas positivos que sobre los negativos, algo que es común para todos los antipsicóticos, muy especialmente para los “típicos” (como haloperidol o clorpromazina). La eficacia de los antipsicóticos “atípicos” sobre los síntomas negativos, aunque contrastada, no está al mismo nivel que la de los síntomas positivos.

En cualquier caso, los estudios directamente comparativos han mostrado una cierta superioridad sobre haloperidol, especialmente en el control de los síntomas negativos, aunque no se aprecian diferencias significativas con risperidona.

Un aspecto que se desprende de los estudios clínicos publicados con aripiprazol es la ausencia de una relación directa entre la dosis empleada y el nivel de respuesta entre los pacientes. De hecho, se han empleado dosis de 15, 20 y 30 mg en los diferentes estudios, tanto a corto como a largo plazo. Ésta es una cuestión que queda por explicar, aunque los ensayos clínicos en los que se han empleado diferentes dosis no han sido diseñados para comparar la eficacia entre estas diversas dosificaciones, sino entre ellas y el placebo.

Por lo que se refiere al perfil de los efectos adversos del aripiprazol, éste puede ser considerado como aceptablemente seguro, al menos en relación con los antipsicóticos “típicos”. También en relación con los “atípicos”, aripiprazol muestra un perfil relativamente benigno, que se relaciona especialmente con los más modernos, como la quetiapina y más precisamente con la ziprasidona. Aunque los antipsicóticos con alto poder sedante son útiles sobre todo en enfermos agitados o violentos, deben ser evitados en los casos donde interese el mantenimiento de la actividad diaria normal. En cualquier caso es la acción específicamente antipsicótica, y no una reacción sedante, la que garantiza el control a largo plazo de los enfermos. Por tanto, la sedación sólo tiene un verdadero interés en la fase inicial del tratamiento de cuadros agudos (que son, por otra parte, los que responden mejor a la terapia antipsicótica: los enfermos crónicos retraídos son más difíciles de tratar).

En relación con la ziprasidona, la diferencia más significativa puede estar en el teórico potencial arritmógeno de aquélla, prácticamente ausente en el aripiprazol. En efecto, la ziprasidona ha sido estudiada bajo la sospecha de provocar potencialmente alteraciones cardíacas y, específicamente, una prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma. Sin embargo, aunque este riesgo parece ser relativamente superior que los otros antipsicóticos atípicos, los ensayos clínicos no han mostrado que tenga una relevancia especial.

Algo que sí conviene tener en cuenta es el riesgo de interacciones del aripiprazol, habida cuenta que algunos isoenzimas del citocromo P450 participan en su metabolización hepática (concretamente, CYP3A4 y CYP2D6). Pero tampoco en esto hay grandes diferencias, ya que la propia



*Aripiprazol es un nuevo antipsicótico atípico, que aparece en España como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la esquizofrenia, aunque sin ninguna ventaja diferencial significativa frente a los antipsicóticos atípicos más modernos, en especial la ziprasidona*

ziprasidona también presenta este riesgo, a través del metabolismo oxidativo, principalmente mediante el CYP3A4, con una posible contribución del CYP1A2.

Llegados a este punto es preciso comentar algo que aparentemente se separa del perfil característico (aunque la terminología sea paradójica) de los antipsicóticos atípicos (que ya no son tan "atípicos"). Nos referimos al mecanismo de acción del aripiprazol y, muy especialmente, a su efecto agonista parcial sobre receptores  $D_2$  de la dopamina y  $5-HT_{1A}$  de la serotonina (además de antagonista  $5-HT_{2A}$  (coincidente con el resto de los atípicos).

Se ha sugerido que este peculiar espectro farmacológico podría justificar el perfil toxicológico relativamente benigno del aripiprazol. Sin embargo, esto no es tan claro, habida cuenta de que tal perfil es perfectamente superponible con los antipsicóticos más modernos, como la ziprasidona, un antagonista de  $D_2$  y de  $5-HT_{2A}$ , que además presenta una afinidad relativa hacia tales receptores diferente de la del aripiprazol ( $D_2/5-HT_{2A} = 8,9$  en ziprasidona y  $0,1$  en aripiprazol).

Finalmente, las comparaciones del coste económico del medicamento no aportan ninguna luz, habida cuenta que el coste directo de adquisición del medicamento constituye solo una parte muy pequeña del coste total del tratamiento de la esquizofrenia. Es el coste de las complicaciones del tratamiento (efectos adversos, interacciones) y de la falta de eficacia (hospitalizaciones, bajas laborales, etc) lo que supone la parte más importante de los costes del tratamiento.

En definitiva, el aripiprazol aparece en el mercado farmacéutico español como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la esquizofrenia, aunque sin ninguna ventaja diferencial significativa frente a los antipsicóticos atípicos más modernos.

Su uso está justificado especialmente en pacientes recientemente diagnosticados de esquizofrenia, especialmente si padecen la enfermedad de Parkinson o tienen historial de haber padecido síntomas extrapiramidales o discinesia como efecto adverso de algún medicamento (de cualquier tipo) en uso crónico o agudo; pacientes previamente tratados con antipsicóticos típicos que hayan experimentado efectos adversos intolerables, especialmente síntomas extrapiramidales o discinesia tardía, y pacientes que hayan experimentado recaídas en cuadros anteriormente no bien controlados con antipsicóticos típicos..

## BIBLIOGRAFÍA

### Eflornitina

1. **Azziz R.** The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(5 Pt 1): 995-1007.
2. **Balfour JA, McClellan K.** Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2(3):197-201.
3. **Beigi A, Sobhi A and Zarrinkoub.** Finasteride versus cyproterona acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 87(1): 29-33.
4. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Vaniqa. CPMP/0212/01. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 9 de diciembre de 2004).
5. **Malhotra B, Noveck R, Behr D, Palmisano M.** Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(9): 972-8.
6. **Mercurio MG.** Hirsutism: diagnosis and management. *J Genet Specif Med.* 2001;4(2): 29-34.
7. **Moggetti P, et al.** Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 89-94.
8. **Townsend K, Marlowe K.** Relative safety and efficacy of finasteride treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother.* 2004; **38**: 1070-3.
9. **Walling AD.** Pathophysiology and treatment of hirsutism. *Lancet* 1997; **349**:191-5.

### Fulvestrant

1. **Bundred NJ, Anderson E, Nicholson RI, et al.** Fulvestrant, an estrogen receptor downregulator,

reduces cell turnover index more effectively than tamoxifen. *Anticancer Res.* 2002; 22(4): 2317-9.

2. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Faslodex. CPMP/6103/03. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada en el 20 de diciembre de 2004).
3. **Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR.** Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in breast cancer and hormonally sensitive tumors of the uterine body. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5(10): 1031-44.
4. **Gradishar WJ.** Tamoxifen—what next? *Oncologist.* 2004; 9(4): 378-84.
5. **Hanstein B, S Djahansouzi S, P Dall P, et al.** Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 243-55.
6. **Howell A, Robertson JF, Abram P, et al** Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9): 1605-13.
7. **Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al.** Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002; 20(16): 3396-403.
8. **McKeage K, Curran MP, Plosker GL.** Fulvestrant: a review of its use in hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following anti-estrogen therapy. *Drugs.* 2004; 64(6): 633-48.
9. **Mauriac L, Phippen JE, Quaresma Albano J, et al.** Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer.* 2003; 39(9): 1228-33.
10. **Osborne CK, Phippen J, Jones SE, et al** Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20(16): 3386-95.
11. **Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al.** Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003; 98(2): 229-38.
12. **Robertson JF.** Selective oestrogen receptor modulators/new antioestrogens: a clinical perspective. *Cancer Treat Rev.* 200; 30(8): 695-706.
13. **Vergote I, Robertson JF.** Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *Br J Cancer.* 2004; 90 Suppl 1: S11-4.
14. **Vergote I; Faslodex 0020 and 0021 Investigators.** Fulvestrant versus anastrozole as second-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2002; 38 Suppl 6: S57-8.
15. **Watanabe T, Sano M, Ohno S, et al.** Fulvestrant for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women: a Japanese study. *Anticancer Res.* 2004; 24(2C): 1275-80.

**Bortezomib**

1. **Arora M, Burns L, Barker J, et al.** Randomized comparison of granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004; 10:395-404.
2. **Child A, Morgan G, Davies F, et al.** High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875-83.
3. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Velcade. CPMP/1661/04. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada en el 4 de noviembre de 2004).
4. **O'Connor OA.** The emerging role of bortezomib in the treatment of indolent non-Hodgkin's and mantle cell lymphomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2004; 5(4): 269-81.
5. **Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al.** Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2002; 20(22): 4420-7.
6. **Papandreou CN, Logothetis CJ.** Bortezomib as a potential treatment for prostate cancer. *Cancer Res.* 2004; 64(15): 5036-43.
7. **Park DJ, Lenz HJ.** The role of proteasome inhibitors in solid tumors. *Ann Med.* 2004; 36(4): 296-303.
8. **Reddy GK.** New developments with bortezomib in treating multiple myeloma. *Clin Lymphoma.* 2004; 4(4): 215-6.
9. **Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.** A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 348(26): 2609-17.
10. **Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, et al.** Targeted therapies for cancer 2004. *Am J Clin Pathol.* 2004; 122(4): 598-609.
11. **Yang HH, Veschio R, Schenkein D, Berenson JR.** A prospective, open-label safety and efficacy study of combination treatment with bortezomib (PS-341, velcade and melphalan in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma.* 2003; 4(2): 119-22.

**Ibritumomab**

1. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Zevalin. CPMP/5351/03. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada en el 4 de noviembre de 2004).
2. **Dave SS, Wright G, Tan B, et al.** Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *N Engl J Med.* 2004; 351(21): 2159 - 69.
3. **Gibson AD.** Updated results of a Phase III trial comparing ibritumomab tiuxetan with rituximab in previously treated patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2002; 3(2): 87-9.
4. **Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, Schilder RJ, Wiseman G, White CA.** Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood.* 2004; 103(12): 4429-31.
5. **Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al.** Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood.* 2002; 99(12): 4336-42.
6. **Wiseman GA, Leigh BR, Dunn WL, et al.** Additional radiation absorbed dose estimates for Zevalin radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003; 18(2):253-8.
7. **Wiseman GA, Leigh BR, Erwin WD, et al.** Radiation dosimetry results from a Phase II trial of ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003; 18(2): 165-78.

8. **Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, et al.** Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med.* 2003; 44(3): 465-74.
9. **Wiseman GA, Leigh B, Erwin WD, et al.** Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2002; 94(4 Suppl): 1349-57.
10. **Wiseman GA, White CA, Sparks RB, et al.** Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001; 39(1-2): 181-94.
11. **Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al.** Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(15): 3262-9.
12. **Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al.** Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(10): 2453-63.

**Aminolevulinato de metilo**

1. **Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, et al.** A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2004; 151(1): 196-200.
2. **Foley P.** Clinical efficacy of methyl aminolevulinat (Metvix) photodynamic therapy. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14 Suppl 3: 15-22.
3. **Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al.** A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14(2): 99-106.
4. **Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al.** Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol.* 2003; 149(6): 1242-9.
5. **Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al.** Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinat for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(2): 227-32.
6. **Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, et al.** Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004; 140(1): 17-23.
7. **Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al.** Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinat compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(2): 258-62.
8. **Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ.** Topical methyl aminolevulinat. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(2):127-37.

**Celecoxib**

1. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Onsenal. CPMP/3703/03-Rev 1. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada en el 18 de enero de 2005).
2. **Fournier DB, Gordon GB.** COX-2 and colon cancer: potential targets for chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 2000; 34: 97-102.
3. **Keller JJ, Giardiello FM.** Chemoprevention

- strategies using NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Cancer Biol Ther.* 2003; 2(4 Suppl 1): S140-9.
4. **Koehne CH, Dubois RN.** COX-2 inhibition and colorectal cancer. *Semin Oncol.* 2004; 31(2 Suppl 7): 12-21.
5. **Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al.** Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1306-11.
6. **Phillips RK, Wallace MH, Lynch, et al; FAP Study Group.** A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2002; 50(6): 857-60.
7. **Sinicropo FA, Gill S.** Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2004; 23(1-2): 63-75.
8. **Sinicropo FA, Half E, Morris JS, et al; Familial Adenomatous Polyposis Study Group.** Cell proliferation and apoptotic indices predict adenoma regression in a placebo-controlled trial of celecoxib in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(6): 920-7.
9. **Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B.** The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000; 342(26): 1946-52.
10. **Williams C, Shattuck Brandt RI, Du Bois RN.** The role of COX-2 in intestinal cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 72-83.

**Aripiprazole**

1. **Argo TR, Carnahan RM, Perry PJ.** Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy.* 2004;24(2):212-28.
2. **Casey DE, Carson WH, Saha AR, et al; Aripiprazole Study Group.** Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 166(4): 391-9.
3. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Abilify. CPMP/0893/04. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 10 de enero de 2005).
4. **DeLeon A, Patel NC, Crismon ML.** Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther.* 2004; 26(5): 649-66.
5. **Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al.** Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(9): 763-71.
6. **Kasckow JW, Mulchahey JJ, Mohamed S.** The use of novel antipsychotics in the older patient with neurodegenerative disorders in the long-term care setting. *J Am Med Dir Assoc.* 2004; 5(4): 242-8.
7. **Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al.** Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6(4): 325-37.
8. **Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al; Aripiprazole Study Group.** Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(9):1048-56.
9. **Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al.** Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60(7): 681-90.
10. **Swainston Harrison T, Perry CM.** Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs.* 2004; 64(15): 1715-36.

## *Posible confusión en las presentaciones de Ventolín® (Salbutamol)*

*Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 31 de agosto de 2004 (Ref. 2004/08)*

La Agencia. Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento recientemente a través de una comunicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, de varios casos de utilización por vía oral en lactantes de la especialidad farmacéutica Ventolín® solución para respirador 10 ml, cuya concentración de salbutamol es de 5 mg por ml.

El error se produce por la existencia de 2 presentaciones farmacéuticas líquidas que pueden llegar a confundirse entre sí:

Así, si el médico al prescribir jarabe por vía oral, indica en la receta "Ventolín solución", el farmacéutico puede interpretar que se trata de la especialidad farmacéutica "Ventolín solución para respirador", cuya concentración es más de 10 veces superior a la del jarabe oral. Esto motiva los episodios de intoxicación que en lactantes y niños de corta edad pueden ocasionar los típicos efectos tóxicos de todos los agonistas beta-adrenérgicos utilizados como antiasmáticos, tales como: alteraciones gastrointestinales, dolor abdominal, agitación nerviosismo, temblores, incluso convulsiones que requieren atención hospitalaria.

Por todo lo anterior, se establecen a continuación las siguientes recomendaciones:

Presentación	Código nacional	Vía administración	Composición
Ventolín® solución para respirador 10 ml	941807	Inhalatoria, mediante respiradores o nebulizadores mecánicos o automatización (no manuales)	Salbutamol 5 mg/ml
Ventolín® jarabe 100 ml	845719	Oral, mediante cucharaditas	Salbutamol 0,4 mg/ml

En la prescripción (Médico )	En la dispensación (Farmacia)
Conocer la existencia de las 2 formas farmacéuticas, y de la posibilidad de error y sobredosificación	Comprobar que la medicación prescrita corresponde con la forma farmacéutica adecuada al caso, y que el usuario conoce perfectamente la forma de utilización
Expresar claramente en la receta médica, que se trata del jarabe o de la solución inhalatoria para respirador	Ante la duda, confirmar la prescripción con el médico prescriptor
Atención cuidadosa en el momento de la elección de la forma farmacéutica al laborar la receta médica asistida por programas de gestión clínica)	Advertir al usuario, que la presentación " solución" precisa de dispositivos especiales para ser inhalado
Informar de la forma de administración del medicamento prescrito, sea por vía oral (jarabe) o por vía inhalatoria (solución para respirador)	Confirmar con el paciente o familiar la vía de administración que va a utilizar, vía oral (jarabe) o vía inhalatoria (nebulizador mecánico o automático).

## Pergolida: Riesgo de valvulopatía

*Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 10 de noviembre de 2004 (Ref. 2004/12)*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha procedido a evaluar, en colaboración con otras Agencias europeas, los datos disponibles relativos al riesgo de valvulopatía asociado al uso de pergolida, agonista dopaminérgico de tipo ergótico indicado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Aunque el riesgo de reacciones fibróticas en diversas localizaciones era conocido para pergolida, datos recientes sugieren que la frecuencia de aparición de valvulopatías es mucho mayor de la esperada.

No existen estudios epidemiológicos adecuados que permitan estimar con precisión su incidencia, pero recientemente se han publicado dos estudios que indican que la prevalencia de regurgitación valvular, diagnosticada a través de un ecocardiograma, en pacientes en tratamiento con pergolida, oscilaría entre el 33%<sup>1</sup> y el 50%<sup>2</sup>. Habida cuenta de que la prevalencia basal de este tipo de trastornos en población de edad avanzada también puede ser elevada, se desconoce qué proporción sería realmente atribuible a pergolida, si bien el primer estudio antes citado tomó como referencia a un grupo de pacientes tratados con otros agonistas dopaminérgicos no-ergóticos y no halló ningún caso de lesión valvular de tipo restrictivo en ellos<sup>1</sup>. En el segundo estudio se estimó una prevalencia atribuible a pergolida de un 20%, después de sustraer la prevalencia basal de regurgitación valvular en este grupo de edad proporcionada por el estudio Framingham<sup>3</sup>. En estos estudios, que estiman la prevalencia de regurgitación valvular en pacientes tratados con pergolida, la mayoría de los casos fueron asintomáticos, si bien un pequeño número requirió el re-emplazamiento valvular.

La administración de dosis elevadas y una duración prolongada del tratamiento podrían aumentar el riesgo de valvulopatía. Se desconoce si las alteraciones son totalmente

reversibles, aunque se han comunicado casos donde los pacientes mejoraron tras la retirada del medicamento.

Como consecuencia, la AEMPS en coordinación con el resto de agencias europeas, ha procedido a modificar con urgencia la ficha técnica de Pharken, especialidad farmacéutica que contiene pergolida, siendo los cambios más relevantes los siguientes:

Pergolida únicamente deberá de utilizarse como **tratamiento de segunda línea**, en caso de que el paciente no tolere o no responda a agonistas dopaminérgicos no ergóticos.

**En ningún caso la dosis diaria deberá exceder de 5 mg.**

**Antes de comenzar el tratamiento**, deberá de realizarse al paciente un ecocardiograma para descartar una valvulopatía.

Su uso está **contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía** (como engrosamiento valvular y/o retracción valvular observados en el ecocardiograma) y en pacientes con antecedentes de fibrosis **de cualquier localización**.

**Durante el tratamiento**, se deberán de realizar **ecocardiogramas periódicos**: a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses, interrumpiendo el tratamiento si se detecta una valvulopatía o aparición o empeoramiento de regurgitación valvular.

El **beneficio** del tratamiento continuado **debe-rá de valorarse periódicamente**, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de valvulopatía y lesiones fibróticas.

Para aquellos pacientes que estén actualmente en tratamiento con pergolida, se deberá de realizar un ecocardiograma para descartar una lesión valvular, y valorar el

beneficio del medicamento frente a los riesgos potenciales.

La ficha técnica y el prospecto actualizados los puede encontrar junto a esta nota informativa en [www.agemed.es](http://www.agemed.es).

La Agencia procederá próximamente a evaluar la relación beneficio-riesgo de pergolida en relación con el resto de agonistas dopaminérgicos de tipo ergótico, informando puntualmente en caso de que se requiera alguna medida adicional.

1. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363:1179-1183

2. Baseman Da, O'Suilleabhain PE, Reimold SC et al. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63:301-304

3. Singh JP, Evans JC, Levy D et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83:897-902.

## Cisaprida: Suspensión de comercialización

*Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 22 de noviembre de 2004 (Ref. 2004/13)*

En junio del año 2000, debido al riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves durante el tratamiento con cisaprida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) restringió las indicaciones y las condiciones de uso en España de este medicamento procinético, calificándolo como medicamento de Diagnóstico Hospitalario (DH). ([http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2000/cont\\_cisaprida.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2000/cont_cisaprida.htm)).

Posteriormente, en el año 2002, tras una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de cisaprida, la Comisión Europea actualizó de nuevo sus indicaciones, estableciéndose la obligatoriedad de mantener un registro y realizar un seguimiento exhaustivo de todos los pacientes en tratamiento con cisaprida, con la finalidad de garantizar que este medicamento se administraba únicamente según las condiciones autorizadas. (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/cisapride/2484402en.pdf>).

La paulatina e importante reducción en el uso de cisaprida desde el año 2000, así como las dificultades en realizar un estricto control de su prescripción, ha ocasionado que el laboratorio Janssen-Cilag haya solicitado suspender la comercialización en España y el resto de los países europeos.

La AEMPS, después de consultar con el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso

Humano, ha decidido aceptar la solicitud de suspensión de comercialización de Janssen-Cilag (Prepulsid®) y de Laboratorios Dr. Esteve (Arcasin®), dada la disminución de su consumo y su amplia utilización en indicaciones terapéuticas no autorizadas.

Para posibilitar el cambio de tratamiento a los pacientes que actualmente están recibiendo alguna especialidad farmacéutica que contenga cisaprida, y garantizar su disponibilidad en aquellos casos excepcionales en los que sea imprescindible el tratamiento con cisaprida, la AEMPS ha dispuesto lo siguiente:

La anulación de la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas con cisaprida será efectiva el 1 de enero de 2005, fecha a partir de la cual no habrá especialidades farmacéuticas que contengan cisaprida en el mercado.

Hasta dicha fecha, las especialidades con cisaprida se encontrarán disponibles para su prescripción y dispensación habitual bajo las condiciones de uso establecidas en la ficha técnica actualmente autorizada.

A partir del 1 de enero de 2005 se podrán solicitar a la AEMPS, de forma excepcional, la autorización del tratamiento de uso compasivo de cisaprida bajo las condiciones habituales de este tipo de tratamientos (informe

justificativo del médico, autorización del Director Médico y consentimiento informado del paciente), dirigiendo dichas solicitudes a la Subdirección General de Medicamentos de uso Humano de la AEMPS.

La AEMPS podrá autorizar dichos tratamientos únicamente para aquellos pacientes que no hayan respondido a otras alternativas terapéuticas, o en los que éstas estén contraindicadas, en las siguientes indicaciones:

**Adultos:** Tratamiento de exacerbación aguda y grave de gastroparesia crónica demostrada, de origen idiopático o diabético, cuando otros tratamientos alternativos hayan fracasado.

**Niños:** Tratamiento de reflujo gastroesofágico patológico demostrado (GERD), cuando otros tratamientos alternativos hayan fracasado, en recién nacidos y niños hasta 36 meses

La AEMPS recomienda, por tanto, revisar los tratamientos actualmente en curso con cisaprida, valorando la utilización de otras alternativas terapéuticas. Actualmente se encuentran comercializadas en España las siguientes especialidades farmacéuticas con cisaprida: Prepulsid® (Janssen-Cilag), Arcasin® (Dr. Esteve).

#### Información para los pacientes:

Los medicamentos Prepulsid y Arcasin, que contienen cisaprida, dejarán de estar disponibles en las farmacias el próximo 1 de enero de 2005. Por ello, si usted está en tratamiento con estos medicamentos, debe de concertar una cita con su médico para que le cambie el tratamiento. Dado que esta medida no se debe a la aparición de un nuevo problema de seguridad, no necesita acudir a la consulta con carácter de urgencia.

## *Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes*

*Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 17 de diciembre de 2004 (Ref. 2004/14)*

Como continuación de la nota informativa 2004/06, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la última revisión de los datos disponibles relativos al uso de anti-depresivos ISRS y otros antidepresivos afines en niños y adolescentes, realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) en su reunión celebrada el pasado 8 de diciembre. Este Comité fue asesorado por un grupo de expertos del que formaron parte especialistas en psiquiatría pediátrica de diferentes países europeos.

Las conclusiones del CHMP se pueden consultar en la nota publicada por la EMA a este respecto (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/>

[press/pr/19257004en.pdf](#)) y corroboran la información difundida por la AEMPS en su nota informativa 2004/06 en la que se informaba a los profesionales sanitarios que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

Sobre la base de estas conclusiones, la AEMPS considera importante insistir en los siguientes aspectos:

- Los ISRS no están autorizados para el tratamiento de la depresión o de los trastornos de angustia en niños y adolescentes y en general no deben ser utilizados en estos grupos de edad por su riesgo de comportamiento suicida. Esta recomendación es extensiva a venlafaxina y mirtazapina.

- En los casos excepcionales en los que debido a una necesidad clínica se llegue a establecer este tipo de tratamiento en un niño o adolescente, deberá de realizarse un seguimiento estrecho ante la posible aparición de comportamiento suicida, autolesión u hostilidad, especialmente durante el comienzo del tratamiento.
- El médico tiene que informar al paciente o sus familiares que no debe de interrumpirse el tratamiento sin su asesoramiento, debido al riesgo de aparición de síntomas de retirada si la suspensión del mismo es repentina o abrupta. Estos síntomas incluyen alteraciones del sueño, ansiedad y vértigo que se pueden prevenir con la reducción paulatina de la dosis durante varias semanas o meses.

El riesgo de comportamiento suicida es similar para todos los medicamentos del grupo de los ISRS (paroxetina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, y sertralina), así como para venlafaxina y mirtazapina. En relación con la eficacia, fluoxetina es el único principio activo que hasta la fecha ha mostrado una eficacia moderada en dos ensayos clínicos comparativos frente a placebo. No obstante, todavía no tiene aprobada la indicación. Actualmente se están evaluando todos los datos disponibles de fluoxetina, por lo que sigue siendo prematuro establecer una conclusión definitiva acerca de su relación beneficio-riesgo y su posible indicación en este grupo de población. Asimismo, se continúa con el proceso de evaluación de todos los medicamentos antidepresivos tanto en la AEMPS como en la EMEA, no

sólo en relación con su uso pediátrico, sino también en relación con su uso en población adulta. Los resultados y las medidas que pudieran derivarse de esta evaluación se comunicarán tan pronto como vayan estando disponibles. Entre tanto se recuerda que la ficha técnica autorizada es la referencia para orientar a los médicos respecto a las condiciones de uso autorizadas.

#### Información para los pacientes:

- Los antidepresivos denominados de tipo ISRS (inhibidor de la recaptación de serotonina) como son paroxetina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, y sertralina, así como venlafaxina y mirtazapina (que actúan mediante otro mecanismo de acción) no están indicados para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.
- En el caso extraordinario que, por necesidades clínicas, el médico estableciese un tratamiento con alguno de estos antidepresivos en un niño o adolescente, es necesario realizar un seguimiento estrecho del paciente, especialmente al comienzo del tratamiento, ya que pueden aparecer comportamientos hostiles e ideas suicidas.
- Los pacientes o sus familiares que alberguen algún tipo de duda o preocupación sobre este tipo de medicamentos, no deben suspender el tratamiento porque pueden empeorar el estado del paciente y deben de consultar a su médico en la próxima visita concertada con objeto de discutir las alternativas de tratamiento.

## *Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (celebrex)®*

*Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 20 de diciembre de 2004 (Ref. 2004/15)*

El día 17 de diciembre, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) fue informada por Pfizer, de la suspensión de un ensayo clínico controlado con placebo realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América para la prevención de adenomas de colon (IQ4-99-02-005; también

conocido como ACP -Adenoma Prevention with Celecoxib). La razón de la suspensión era la detección de un incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus, muerte) en los pacientes tratados con celecoxib respecto a placebo. La decisión de suspender el

ensayo la tomó un Comité de Seguimiento de la Seguridad del ensayo clínico, independiente del promotor.

En dicho ensayo se incluyeron un total de 2.400 pacientes a los que se había seguido durante una media de 33 meses en el momento de suspender el ensayo clínico. Los pacientes asignados a celecoxib recibieron una dosis entre 400 y 800 mg diarios. El Comité de Seguimiento de la Seguridad del ensayo decidió la suspensión del mismo cuando detectó que el riesgo en los pacientes que recibieron 800 mg diarios se había incrementado en 3,4 veces (intervalo de confianza 95%: 1,4-8,3) respecto a placebo. En el grupo que recibió 400 mg diarios el incremento de riesgo fue de 2,5 veces (IC95%: 1,0-6,3). Ambos incrementos de riesgo son estadísticamente significativos. Paralelamente, Pfizer está realizando otro ensayo clínico independiente (PreSAP - Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps), también controlado con placebo, en que el que no se ha comunicado un incremento de riesgo.

La compañía Pfizer se ha comprometido a hacer entrega de documentación concerniente a los dos ensayos a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y a las Agencias Nacionales. Una vez que se evalúe la información se emitirá un nuevo comunicado.

Entretanto, la AEMPS quiere informar a los prescriptores de lo siguiente:

1. De acuerdo con la ficha técnica la dosis recomendada de Celebrex® para el tratamiento de la artrosis es de 200 mg al día y para el tratamiento de la artritis reumatoide de 200 a 400 mg al día. En ningún caso, se deben utilizar dosis superiores a 400 mg.
2. Con la información disponible, referida más arriba, parece prudente aconsejar que la dosis de 400 mg solo se utilice de forma excepcional.
3. Se desaconseja utilizar Celebrex® en pacientes con alto riesgo cardiovascular.
4. Existen muchas alternativas eficaces y seguras que se pueden utilizar para el tratamiento del dolor y de la inflamación en las dos enfermedades antedichas, incluso en pacientes con riesgo gastrointestinal.

Se recomienda a todos los pacientes en tratamiento con Celebrex® a dosis de 400 mg o superiores soliciten una consulta con su médico para revisar el tratamiento. Celebrex® es la única especialidad farmacéutica comercializada en España que contiene celecoxib.

## *Laxantes con alto contenido en fosfatos: riesgo de hiperfosfatemia*

*Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 21 de diciembre de 2004 (Ref. 2004/16)*

Con motivo de la notificación en España de varios casos de hiperfosfatemia, algunos de ellos graves, asociados al uso de laxantes con alto contenido en fosfatos, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, procedió a revisar todos los datos disponibles relativos a la seguridad de estos medicamentos.

Las conclusiones del CSMH fueron que el balance beneficio riesgo de los laxantes con alto contenido en fosfatos se mantiene favorable en aquellas indicaciones que suponen su utilización esporádica como son el vaciado intes-

tinal previo a exploraciones diagnósticas, cirugía o parto o en casos de impactación fecal, siempre que se evite administrarlos a pacientes con otros factores de riesgo de padecer hiperfosfatemia, y se administren con precaución en pacientes más vulnerables a presentar cuadros graves de alteraciones electrolíticas. En ningún caso este tipo de laxantes se utilizará en el tratamiento habitual del estreñimiento.

En España se encuentran comercializados varios laxantes con alto contenido en fosfatos, bien para administración oral (Fosfoevac®, Fosfo-soda®, Foslainco®) o rectal (Enema Casen®). La aparición de desórdenes electrolíti-



cos (hiperfosfatemia, hipernatremia, hipopotasemia, hipocalcemia) son reacciones adversas conocidas que se pueden presentar con la administración de este tipo de laxantes, las cuales pueden conducir a deshidratación, acidosis metabólica, fallo renal, tetania e incluso muerte del paciente.

El análisis de los datos indica que la probabilidad de aparición de este tipo de alteraciones es mayor en aquellos pacientes que presentan otros factores de riesgo de trastornos del equilibrio hidroelectrolítico como es el caso de pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial no controlada, deshidratación o alteraciones intestinales. En estos casos, debe de evitarse la utilización de estos medicamentos. Además, existen otras condiciones en las que la aparición de hiperfosfatemia podría tener consecuencias clínicas graves como la edad avanzada, estados de deterioro general o desequilibrios electrolíticos preexistentes, por lo que en estas situaciones, se deberá de tener precaución en la administración de estos medicamentos, y se recomienda la realización de pruebas analíticas que permitan detectar las posibles alteraciones electrolíticas, para minimizar el riesgo de aparición de cuadros graves.

Siguiendo las recomendaciones del CSMH, la AEMPS ha procedido a modificar la ficha técnica y prospecto de estos medicamentos, y consi-

dera necesario insistir en los siguientes aspectos:

- Estas especialidades farmacéuticas únicamente deben de utilizarse en sus indicaciones autorizadas, las cuales incluyen el vaciado intestinal en caso de exploraciones diagnósticas, parto o cirugía o en casos de impactación fecal (ver indicaciones de cada producto en la ficha técnica). En ningún caso deben de utilizarse para el tratamiento del estreñimiento.
- Dadas las indicaciones terapéuticas arriba mencionadas, estas especialidades farmacéuticas deben de ser necesariamente de prescripción médica, por lo que se ha modificado el estatus de Enema Casen® (único laxante comercializado de este grupo que no cumplía este requisito), que pasará a ser de prescripción a partir del de enero de 2005.
- Es necesario seguir las condiciones de uso y las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas (FT-Enema Casen®, FT-Fosfoevac®, FT-Fosfosoda®, FT-Foslainco®) y prospectos (Enema Casen®, PIP-Fosfoevac®, PIP-Fosfosoda®, PIP-Foslainco®).
- Se debe prestar especial atención a no administrar estos medicamentos a pacientes en los que su uso esté contraindicado ya realizar una vigilancia estrecha a aquellos pacientes que presenten condiciones que los haga vulnerables a la aparición de cuadros de trastornos electrolíticos graves.

## *Parecoxib (Dynastat®): riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (Bypass) y reacciones dermatológicas graves*

*Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 27 de diciembre de 2004 (Ref. 2004/17)*

Parecoxib (Dynastat®) es un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) de administración intramuscular o intravenosa, autorizado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. Después de su administración es hidrolizado rápidamente a valdecoxib, el cual constituye el componente farmacológicamente activo. Valdecoxib también es un inhibidor de la COX-2, de administración

oral, que no se encuentra actualmente comercializado en España.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha sido informada de la aparición de reacciones adversas cardiovasculares y dermatológicas graves asociadas al uso de parecoxib sódico y de valdecoxib, por lo que, de forma coordinada con la

Agencia Europea de Medicamento (EMA) y otras autoridades sanitarias europeas ha adoptado las medidas que a continuación se indican:

### 1. El uso de parecoxib está contraindicado en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria (bypass)

La seguridad de parecoxib sódico (Dynastat) y valdecoxib (aún no comercializado en España) ha sido evaluada en el tratamiento del dolor tras cirugía de bypass coronario en dos estudios clínicos:

- En el primer estudio en cirugía de bypass coronario se evaluó la seguridad de parecoxib sódico+valdecoxib (40 mg de parecoxib administrados por vía IV dos veces al día durante al menos 3 días, seguido de 40 mg de valdecoxib dos veces al día) frente a placebo, en 462 pacientes (311 con parecoxib sódico+valdecoxib y 151 con placebo). La duración total del tratamiento fue de 14 días.
- En el segundo estudio en cirugía de bypass coronario se incluyeron tres ramas de tratamiento: una rama de parecoxib sódico administrado vía IV (40 mg seguidos de 20mg dos veces al día) seguido de 20 mg de valdecoxib administrado dos veces al día, otra rama de tratamiento con placebo vía IV+valdecoxib 20 mg dos veces al día, y una tercera de placebo IV/placebo oral, en 1671 pacientes con una duración del tratamiento de 10 días (544 recibieron parecoxib+valdecoxib, 544 placebo+valdecoxib y 548 placebo+placebo).

En ambos estudios se observó una mayor incidencia de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares graves (p.ej.: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) en la

rama de tratamiento de parecoxib sódico/valdecoxib en comparación con el grupo de pacientes que recibieron placebo. Este hallazgo no se ha observado en otros tipos de cirugía.

En base a estos nuevos datos se ha contraindicado el uso de parecoxib en el tratamiento del dolor tras cirugía de bypass coronario.

### 2. Actualización de la información sobre reacciones dermatológicas graves

A través de los programas de farmacovigilancia, se han comunicado reacciones cutáneas graves en pacientes tratados con valdecoxib. Estas reacciones adversas, algunas de ellas mortales, incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome del Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

La tasa de notificación de reacciones cutáneas graves parece ser mayor con valdecoxib en comparación con otros inibidores selectivos de la COX-2 y los datos indican que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento (la aparición de los acontecimientos ocurrió en la mayoría de los casos durante las 2 primeras semanas de tratamiento). Los pacientes sin antecedentes de alergia a sulfamidas pueden también tener riesgo de sufrir reacciones cutáneas graves.

Como consecuencia, se ha procedido a actualizar la ficha técnica de Dynastat® (parecoxib) con esta nueva información, la cual se adjunta a esta nota informativa (ficha técnica actualizada de Dynastat). Debe de interrumpirse la administración de Dynastat® ante la aparición de erupciones cutáneas, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

## *Atazanavir/Ritonavir: interacción farmacocinética con omeprazol*

*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 diciembre de 2004 (Ref. 2004/18)*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido información de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en relación con nuevos datos farmacocinéticos de la combinación de dos antirretrovirales: atazanavir (ATV: Reyataz®) y ritonavir (RTV: Norvir®) cuando se administra de forma concomitante con omeprazol (disponible bajo varios nombres comerciales).

Los nuevos datos procedentes de un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos indican que durante la administración conjunta de estos dos antivirales y omeprazol se han obtenido reducciones muy importantes en la biodisponibilidad y concentraciones plasmáticas de atazanavir. Concretamente el área bajo la curva (AUC) y las concentraciones plasmáticas mínima (C<sub>min</sub>) y máxima (C<sub>max</sub>) de atazanavir en los sujetos que recibieron esta combinación (ATV/RTV+omeprazol), sufrieron una reducción del 76%, 78% y 72% respectivamente en relación a los obtenidos con ATV/RTV sin administración concomitante de omeprazol.

En dicho estudio se establecieron tres grupos de sujetos: un primer grupo constituido por 15 individuos que recibieron 40 mg de omeprazol,

300 mg de ATV y 100 mg de RTV; los tres fármacos se administraron en dosis única diaria durante 10 días. Un segundo grupo de 15 sujetos recibieron exactamente el mismo tratamiento, asociado a una cantidad diaria de bebida de cola en dosis única diaria (con objeto de conocer si la acidificación obtenida con la bebida de cola compensaba la neutralización del pH gástrico obtenido con omeprazol). Por último, un tercer grupo de 14 sujetos recibió 40 mg de omeprazol, 400 mg de ATV y 100 mg de RTV también en dosis única diaria durante 10 días de tratamiento. Todos los sujetos del estudio habían recibido previamente ATV/RTV en dosis de 300/100 mg durante 10 días.

Los resultados del estudio se resumen en la siguiente tabla:

El mecanismo por el que se produce esta reducción de la biodisponibilidad de ATV es desconocido. Aunque podría ser el resultado del cambio en el pH gástrico inducido por omeprazol, lo cual es conocido como un factor influyente en la absorción de ATV, no se pueden descartar otros posibles mecanismos, como aquellos mediados por citocromos. Actualmente se están realizando estudios para intentar esclarecer el mecanismo de este efecto de omeprazol.

Parámetro	300/100 mg ATV/RTV + 40 mg omeprazol	300/100 mg ATV/RTV + 40 mg omeprazol + bebida de cola	400/100 mg ATV/RTV + 40 mg omeprazol
C <sub>max</sub> (ng/ml) (IC90%) (% reducción)	0,279 (0,242-0,321) (72%)	0,337 (0,293-0,388) (66%)	0,437 (0,378-0,506) (56%)
C <sub>min</sub> (ng/ml) (IC90%) (% reducción)	0,223 (0,188-0,264) (78%)	0,271 (0,228-0,321) (73%)	0,345 (0,289-0,411) (66%)
C <sub>max</sub> (ng h/ml) (IC90%) (% reducción)*	0,240 (0,211-0,274) (76%)	0,301 (0,265-0,343) (70%)	0,394 (0,345-0,451) (61%)
* en relación a ATV/RTV 300/100 mg sin administrar omeprazol			

En base a esta nueva información y mientras no se disponga de nuevos datos, la AEMPS, considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- No se debe administrar atazanavir/ritonavir de forma concomitante con omeprazol debido a la reducción de los niveles de atazanavir. El incremento en la dosis de atazanavir/ritonavir a 400/100 mg no consigue alcanzar niveles comparables a los que se alcanzan con la combinación cuando no se administra omeprazol.
- Dado que no existen datos con otros medicamentos inhibidores de la bomba de protones, tampoco se recomienda administrar estos medicamentos con la combinación atazanavir/ritonavir.
- Mientras se realizan estudios específicos que aporten información sobre si los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> poseen este mismo efecto, se debe tomar especial precaución con el uso concomitante de este tipo de fármacos junto con atazanavir/ritonavir

#### Información para los pacientes:

Reyataz® asociado a Norvir® no debe ser administrado conjuntamente con omeprazol (medicamento disponible bajo varios nombres comerciales, utilizado para el tratamiento o prevención de la úlcera gástrica y duodenal y también en el tratamiento de alteraciones esofágicas derivadas del reflujo de jugos gástricos) ni con otros medicamentos similares denominados antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones.

Por ello, los pacientes que se encuentran en tratamiento con este tipo de medicamentos (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) deben consultar con su médico para valorar un posible cambio en su tratamiento.

Se está procediendo a actualizar la ficha técnica y el prospecto de Reyataz® para incorporar esta nueva información.

# 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).

### “UP - REGULATION” Y “DOWN - REGULATION”

Una doctoranda de la Universidad del País Vasco, doña María Teresa Santamarta, se interesa por la traducción al castellano de las expresiones “up-regulation” y “down-regulation”. Estas expresiones se acuñaron para referirse a un aumento o una disminución del número de receptores, cuando un determinado sistema celular se expone crónicamente a un agonista o a un antagonista de un receptor determinado. Por ejemplo, el tratamiento con bloqueantes adrenérgicos beta aumenta la densidad de receptores beta-1 en el corazón; es un mecanismo compensador. Nuestro asesor lingüístico, el doctor Fernando A. Navarro (Salamanca) sugiere que llamemos a este proceso aumento regulado (“Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina”; segunda edición próxima a salir). Yo venía utilizando el término regulación positiva pero reconozco que aumento regulado es más bonito y, posiblemente, refleja mejor lo que queremos expresar con “up-regulation”. De momento, pues, haremos dos nuevas entradas en nuestro diccionario “El fármaco y la palabra”.

Dra. Mercedes Villarroya  
Instituto Teófilo Hernando  
mercedes.villarroya@uam.es

### ¿DEPRIVACION O PRIVACION?

En nuestro laboratorio se realizan con frecuencia experimentos en los que rodajas de hipocampo de rata se colocan en un medio en el que se ha eliminado la glucosa y el oxígeno. Por ello, nos hemos preguntado en más de una ocasión si es correcto en este caso referirnos a esta situación como “deprivación de oxígeno y glucosa” o bien deberíamos decir simplemente “privación de oxígeno y glucosa”.

En un diccionario de Medicina he encontrado una definición de “deprivación” que dice: “Supresión de algo. Normalmente se utiliza esta expresión para indicar la supresión de información al sistema nervioso central, ya sea de toda la sensibilidad o bien de alguna en particular”. Me gustaría oír opiniones al respecto.

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

**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

- ADN
- Aleatorio
- Aleatorizar
- Bradicinina (bradiquinina)
- Citocina (citoquina)
- Fármaco (droga)
- Interleucina (interleuquina, interleukina)
- Investigación extramuros (outsourcing)
- Tolerabilidad (tolerancia)
- Aumento regulado (up-regulation)
- Disminución regulada (down-regulation)

# FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

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

## BERBERINA, ¿UN NUEVO FÁRMACO DE PROCEDENCIA VEGETAL CONTRA EL COLESTEROL?

Los remedios populares transmitidos generación tras generación, infusiones, tisanas, hierbas, frutos, ingeridos como remedio para variadas dolencias, a menudo ocultan algún principio activo entre sus componentes que, una vez descubierto y sintetizado, se convierte en un fármaco comercial. Precisamente de una hierba, Huang Lian (*Coptis chinensis*), usada en la medicina popular china como remedio para los males del hígado, vómitos, la diarrea o la acidez estomacal entre otras dolencias, se obtuvo el alcaloide berberina (benziltetrahi-droxiquinolina-BBR).

De acuerdo con el artículo publicado en Noviembre de 2004 por Weijia Kong y colaboradores en *Nature Medicine*, la berberina reduce los niveles de colesterol LDL (Low Density Lipoprotein Cholesterol- LDLc) circulantes en sangre en unas proporciones que podrían llegar a ser similares a las de las estatinas, el tratamiento más prescrito para los pacientes que sufren de hipercolesterolemia. En este metódico trabajo, que emplea modelos celulares, animales de experimentación y un pequeño ensayo clínico (n = 91 pacientes), se concluye que el mecanismo de acción de la berberina es diferente del de las estatinas. En pocas palabras, la cantidad del LDLc circulante en plasma es regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa controlado por los niveles de colesterol intracelular de las células hepáticas; estas células fabrican un receptor de LDLc (Low Density Lipoprotein Receptor - LDLR) que se encarga de capturar el LDLc del plasma; cuando los niveles de colesterol intracelulares son bajos se activa la expresión de este receptor, con lo que aumenta el número de receptores preparados para captar colesterol en la membrana. Si, por el contrario, los niveles son altos, la expresión del LDLR se interrumpe. Tanto las estatinas como la berberina actúan aumentando el número de LDLRs, sin embargo, como

demuestran mediante una serie de experimentos Kong y colaboradores, la forma de lograrlo es diferente. Las estatinas, actuarían aumentando la cantidad de transcritos de mRNA que se encarga de codificar el receptor de LDL; la berberina en cambio, aumenta la vida media de los mRNA fabricados, quedando éstos durante mayor tiempo disponibles para construir unidades del receptor.

En el ensayo llevado a cabo durante 3 meses con 91 pacientes hipercolesterolémicos divididos en 2 grupos (placebo y administración oral de 0,5 g de berberina 2 veces al día) se concluye que la berberina, administrada en esta dosis, disminuye significativamente con respecto al grupo placebo los niveles de LDLc (hasta en un 25%) y los de triglicéridos séricos (hasta en un 35%). El tratamiento no afectó a la cantidad de colesterol HDL circulante. Parecen éstos unos resultados modestos en comparación con las estatinas más potentes, como por ejemplo la atorvastatina que alcanzan reducciones de hasta el 60% de LDLc. Sin embargo se trata de una prueba tentativa; en futuros ensayos con otras dosis, se podrían llegar a obtener resultados tan espectaculares como los de las estatinas.

La berberina puede servir como nuevo tratamiento para los pacientes hipercolesterolémicos que no toleren las estatinas, en los que sean ineficaces o simplemente como alternativa a las mismas. Asimismo la combinación de berberina con alguna estatina podría ser más eficaz que cualquiera de las dos por separado. Es posible que la ancestral Huang Lian, se convierta pronto en un potente y novedoso fármaco para combatir los problemas del exceso de colesterol.

Antonio Miguel García de Diego  
Instituto Teófilo Hernando  
(UAM)

## UN NUEVO TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE MAMA INICIAL

El cáncer de mama es una de las neoplasias más comunes en la mujer de edad comprendida entre 45-55 años y la principal causa de muerte por cáncer; Sin embargo, tiene un elevado índice de curación (60 %) cuando se consigue la detección precoz del mismo. Se calcula que cada año se ven afectadas unas 30.000 mujeres por esta patología en todo el mundo, en concreto en su estadio inicial diseminado a ganglios linfáticos.

En general, el tratamiento aplicado a estas pacientes es quirúrgico junto a quimioterapia basada en la combinación de 5 fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, tratamiento que hasta el momento tiene un alto grado de curación. Sin embargo, ha aparecido un nuevo compuesto, que disminuye en un 26% el riesgo de reaparición de esta neoplasia, cuando se compara con el tratamiento actual. Se trata del compuesto docetaxel, puesto en estudio por la farmacéutica Aventis, que ha recibido la clasificación por la FDA (Food and Drug Administration) de evaluación prioritaria, denominación que se le concede a los tratamientos que potencialmente son susceptibles de suponer un avance terapéutico significativo. Esta aprobación se ha basado en el hecho de que este compuesto, aplicado a pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y con afectación de ganglios linfáticos, provocaba una disminución significativa en la recidiva, cuando se administraba en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida, según el estudio llevado a cabo por el Grupo Internacional de Investigación en Cáncer de Mama.

Estos resultados suponen un gran avance en la lucha contra esta terrible enfermedad y a la que vamos, poco a poco, ganando la batalla.

Juana María González Rubio  
Instituto Teófilo Hernando  
(UAM)

## RANELATO DE ESTRONCIO, UNA NUEVA HERRAMIENTA EN EL ARSENAL TERAPÉUTICO CONTRA LA OSTEOPOROSIS

Las fracturas osteoporóticas, principalmente las vertebrales y de cadera, se asocian con un alto índice de morbilidad y, a menudo, con una

pérdida permanente de calidad de vida. Estas fracturas no se deben considerar como un hecho aislado sino asociado a un historial de fragilidad ósea consecuencia de la patología que nos atañe. Existen varios fármacos destinados a minimizar la pérdida de masa ósea que se produce en la osteoporosis, consecuencia del descenso de formación de hueso asociado a la edad y al incremento de resorción ósea por déficit estrogénico. En la terapia antirresortiva se han utilizado con un alto porcentaje de éxito, al disminuir en gran medida el riesgo de fractura, los bisfosfonatos, los análogos de la hormona paratiroidea (PTH) y los moduladores selectivos del receptor estrogénico. Pues bien, un nuevo fármaco se perfila como un arma efectiva para combatir la fragilidad ósea, el ranelato de estroncio.

Ha sido desarrollado por los laboratorios Servier y recientemente ha recibido la aprobación para ser comercializado en la Unión Europea bajo la denominación Protelos® 2 g (en gránulos para suspensión oral). Estudios *in vitro* y preclínicos han demostrado su capacidad para estimular la formación de hueso e inhibir su resorción. El ensayo clínico (de fase 3) FIRST reclutó 9196 pacientes con osteoporosis que se incluyeron bien en el ensayo SOTI o en el TROPOS, ambos internacionales, multicéntricos, de doble ciego y controlados con placebo, y de 5 años de duración, aunque los resultados se analizaron estadísticamente a los tres años. Todos los pacientes incluidos en FIRST recibieron suplementos de calcio y vitamina D según sus necesidades. SOTI estudiaba la eficacia del fármaco frente a la aparición de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años que ya hubiesen sufrido una fractura previa. El análisis por intención de tratar arrojó como resultado un descenso en el riesgo de fractura de un 41 por ciento respecto al grupo placebo. TROPOS se centró en demostrar la eficacia del fármaco estudiado sobre la prevención de fracturas no vertebrales en mujeres mayores de 70 años, mostrando también datos en los que se evidencia una reducción en el riesgo de este tipo de fracturas, incluidas las de cadera. Además, en el estudio SOTI los porcentajes de efectos adversos y de abandono del tratamiento debido a estos, eran similares entre el grupo tratado y el de placebo.

Cabe destacar que el efecto farmacológico se refleja rápidamente en la clínica; durante el primer año de tratamiento se produjo una reducción del riesgo de fractura vertebral del

49 por ciento. Sin embargo, no hay que olvidar que todos estos resultados se obtuvieron con una medicación concomitante de suplementos de calcio y vitamina D.

Por todo ello, podemos concluir finalmente que, el ranelato de estroncio representa otra de las armas de alta eficacia, además de las ya disponibles, para el tratamiento de la osteoporosis.

Alberto Pérez Álvarez  
Instituto Teófilo Hernando  
(UAM)

#### RAYOS X: UNA NUEVA ESPERANZA PARA LOS ENFERMOS DE CÁNCER

Es conocido que el óxido nítrico (NO) es un potencial agente anti-tumoral a altas concentraciones. El inconveniente del uso de dicho agente sería la administración sistémica a dosis altas, que sería impracticable debido a que se produciría una hipotensión inaceptable. Sabiendo esto, investigadores de la Universidad del Ulster (Reino Unido) han desarrollado una técnica para promover la superproducción localizada de NO en el tumor. Para ello han utilizado el promotor WAF1, que normalmente es silencioso en tejidos normales, pero que se activa fácilmente en ambientes tumorales por radiación X. En un modelo animal, los ratones fueron inyectados subcutáneamente con líneas

tumorales RIF-1 de carcinomas murinos o con HT29 de carcinomas de colon humano. Cuando los tumores ya estaban desarrollados, el vector construido que contenía el promotor WAF1 y la secuencia para la iNOS (la forma inducida de la sintasa de NO) fue inyectado directamente en los tumores. La activación del promotor se hizo con rayos X en el foco del tumor. La expresión de la iNOS se vio incrementada solamente en el tumor, pero no en el corazón, hígado, pulmón o tejido subcutáneo. La disminución en el crecimiento del tumor se observó incluso en los ratones inyectados con el vector que contenía el WAF1/secuencia-iNOS que no fueron estimulados con rayos X. Este resultado inesperado se obtuvo porque el promotor también mostró capacidad de activarse tras la incubación en un ambiente isquémico. La exposición al vector produjo una disminución en la progresión del tumor que fue similar a la producida por 10 Gy de rayos X. Además de eso, la inducción de la iNOS produjo un efecto sinérgico con la irradiación de 10 y 20 Gy de rayos X, retrasando en 10 y 14 días el desarrollo del tumor. Esto sugiere una posible aplicación combinada de la expresión de la iNOS (o aplicación de donadores de NO localmente) con los rayos X y otras posibilidades interesantes: i) la de disminuir las exposiciones a rayos X y los consecuentes efectos adversos, ii) la posibilidad de un mayor efecto terapéutico cuando se hace una combinación de estos dos abordajes.

Angelo da Rosa  
Instituto Teófilo Hernando  
(UAM)



## Barbitúricos: Un siglo en terapéutica

F. López-Muñoz<sup>1</sup>, C. Alamo<sup>1</sup>, R. Ucha-Udabe<sup>2</sup>, E. Cuenca<sup>1</sup>

La introducción clínica de los barbitúricos, iniciada hace un siglo (1904) con la comercialización por la compañía Farbwerke Fr. Bayer and Co. del primer agente de esta serie, el ácido dietil-barbitúrico o barbital, dio lugar a profundos cambios en el abordaje farmacológico de los trastornos psiquiátricos y neurológicos de la época. Un gran número de pacientes desahuciados se tornaron accesibles al tratamiento y mejoraron su pronóstico. Algunos de los resultados más significativos se obtuvieron inicialmente en el tratamiento de ciertos pacientes con graves neurosis y psicosis, que ante la administración de barbitúricos, especialmente por vía intravenosa, "desbloquearon" sus barreras inhibitorias y permitieron abordar con más éxito el tratamiento psicoterapéutico. Los barbitúricos fueron útiles también en el tratamiento de los trastornos del sueño y supusieron las primeras herramientas farmacológicas realmente eficaces en el manejo de las crisis epilépticas. Adicionalmente, abrieron las puertas en el campo de la anestesia intravenosa, jugando un papel destacado en la inducción anestésica, sobre todo para intervenciones menores.

Durante el pasado siglo XX, más de 2500 barbitúricos fueron sintetizados, 50 de los cuales llegaron a ser empleados clínicamente. Estos compuestos han sido muy utilizados, conservando algunos de ellos cierta utilidad en la actualidad. Después de cien años de la introducción en la clínica farmacológica del compuesto padre, los oxabarbituratos, en general, continúan siendo fármacos de elección en el tratamiento de algunas formas graves de insomnio y en algunos tipos de epilepsias. Del mismo modo, algunos tiobarbituratos, y algunos otros barbitúricos de acción ultra corta, continúan utilizándose hoy como inductores de la anestesia general. No obstante, en la actualidad, 5 ó 6 derivados barbitúricos son suficientes para cubrir las necesidades terapéuticas reservadas a estos agentes.

### EL DESCUBRIMIENTO Y LA INTRODUCCIÓN CLÍNICA DE LOS BARBITÚRICOS: PRIMERAS UTILIDADES TERAPÉUTICAS COMO AGENTES SEDANTES E HIPNÓTICOS

Los agentes terapéuticos empleados históricamente por sus efectos sedantes y/o hipnóticos han sido muy numerosos, aunque los fármacos más específicos, en este sentido, tienen su ori-

gen en el siglo XIX. Tal es el caso del hidrato de cloral, de distintos alcaloides y, sobre todo, de los bromuros (1-5). Sin embargo, a partir de la década de los 20 y la mitad de la década de los 50 del pasado siglo XX, prácticamente las únicas herramientas farmacológicas que se utilizaron como sedantes e hipnóticos fueron los barbitúricos.

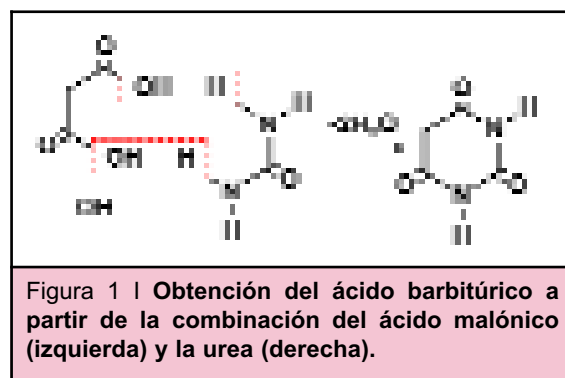


Figura 1 | Obtención del ácido barbitúrico a partir de la combinación del ácido malónico (izquierda) y la urea (derecha).

Desde el punto de vista químico, estos fármacos son compuestos uréicos de cadena cerrada, cuyo núcleo central es la malonilurea (combinación de la urea, un producto presente en los

F. López-Muñoz<sup>1</sup>,  
C. Alamo<sup>1</sup>, E. Cuenca<sup>1</sup>  
Departamento de  
Farmacología, Universidad  
de Alcalá, Madrid, España

R. Ucha-Udabe<sup>2</sup>,  
WHO Fellow en  
Psicofarmacología y  
Psiquiatría Biológica,  
Universidad Nacional de  
Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:  
Francisco López-Muñoz,  
Departamento de  
Farmacología, Universidad  
de Alcalá, Apartado de  
Correos 729, 28080 Madrid.  
Correo-e: frlopez@juste.net

excrementos animales, y el ácido malónico, un derivado ácido procedente de las manzanas) (Fig. 1). Los barbitúricos fueron sintetizados en 1864 por Adolf von Baeyer, aunque su proceso de síntesis fue desarrollado y perfeccionado por el químico francés Edouard Grimaux en 1879, lo que posibilitaría el gran desarrollo de futuros derivados barbitúricos (6). Von Baeyer, discípulo de Robert W. Bunsen y Friedrich A. Kekulé, fue profesor de las universidades de Estrasburgo y Munich, fundador de lo que después sería Bayer Chemical Co., y galardonado con el Premio Nobel de Química en 1905, por su contribución al desarrollo de la química orgánica. La Figura 2 muestra a von Baeyer con su equipo de la Universidad de Munich, en una fotografía tomada en 1893.



Figura 2 | **Adolf von Baeyer (1835-1917), descubridor del ácido barbitúrico, en el centro con sombrero en las manos, junto a su equipo del Laboratorio de Química de la Academia de Ciencias de Munich, en 1893.**

**Los barbitúricos, compuestos uréicos de cadena cerrada, cuyo núcleo central está integrado por la malonilurea y el ácido malónico, fueron sintetizados en 1864 por Adolf von Baeyer.**

Existen diversas hipótesis sobre el origen de la acepción "barbitúricos" (7-9). Según una de ellas, Baeyer pudo denominar a estos compuestos de esta forma por motivos sentimentales, en honor a una amiga llamada Bárbara. No obstante, otros autores defienden que la acepción "barbitúrico" tiene una procedencia distinta. Según estos, Baeyer fue a celebrar su descubrimiento a una taberna próxima a su domicilio que era muy frecuentada por oficiales de artillería, que precisamente ese día festejaban a su patrona, santa Bárbara. De cualquier forma, la unión de los términos "bárbara" y "urea" parece estar detrás de la denominación de estos fármacos. Finalmente, el aspecto "barbado" de los cristales de estos compuestos uréicos podría también haber influido en su nombre.

#### **El barbital: primer agente de la serie de los barbitúricos**

El primer agente comercializado de la serie de los barbitúricos fue el ácido dietil-barbitúrico, conocido también como barbital, malonal y gardenal. Sintetizado en 1881 por Conrad y

Guthzeit, al tratar la sal argéntica del ácido barbitúrico con el ioduro de etilo, fue introducido en clínica como hipnótico en Alemania por las compañías E. Merck (Darmstadt) y F. Bayer and Co. (Elberfeld) en 1904, gracias a los trabajos de Josef Freiherr von Mering y Emil Fischer (Premio Nobel de Química en 1902) (Figura 3).



Figura 3 | **De izq. a drcha. Josef von Mering (1849-1908) y Emil Fischer (1852-1919), responsables de la introducción clínica del primer barbitúrico, el barbital.**

Von Mering, profesor de Farmacología de la Universidad de Halle, había observado que algunos de los compuestos de síntesis obtenidos durante las dos últimas décadas del siglo XIX y comercializados como hipnóticos, como el sulfonal, contenían en su estructura molecular un átomo de carbono con dos grupos etilo. Además, conocedor de los trabajos de von Baeyer con los derivados de la urea, decidió estudiar las propiedades hipnóticas de la dietil-acetilurea, comprobando que era incluso más potente que el propio sulfonal. El siguiente paso fue analizar las propiedades del ácido 5,5-dietil-barbitúrico, para lo que recurrió a Fischer, antiguo amigo de la época de estudiantes. En estos momentos, Fischer, decano de los químicos orgánicos alemanes, era Catedrático de Química de la Universidad de Berlín. Además, Fischer conocía bien la química de la malonilurea, pues había sido, durante 8 años, asistente de von Baeyer en Munich. Junto a su sobrino Alfred Dilthey, ensayaron el nuevo producto resintetizado, constatando, en el perro, que su potencia hipnótica era mucho mayor que la dietil-acetilurea de von Mering (2). Fischer comunicó este hallazgo a su amigo von Mering, quien en esos momentos se encontraba de viaje en Verona, Italia, por lo que decidió utilizar el nombre de esta ciudad, el lugar más placido que él afirmaba conocer, para definir al nuevo fármaco (Veronal®) (7-8). No obstante, otros autores postulan que el nombre de

**El fenobarbital, sintetizado por Hörlein en 1911, era un agente con una acción farmacológica más prolongada que el barbital, convirtiéndose muy pronto en “el rey de los barbitúricos”, tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria como a nivel ambulatorio, y abrió las puertas a otra importante indicación terapéutica de los barbitúricos; la epilepsia.**

Veronal® (del latín, *verus* = verdadero) fue acuñado por Fischer, quien afirmó haber encontrado el “verdadero” compuesto hipnótico (2). Este nuevo fármaco hipnótico fue patentado por Fischer en enero de 1903, y dos meses después se publicaron, en forma de comunicación breve, los primeros datos científicos del barbitúrico (10). La licencia para su comercialización en EE.UU. fue cedida a Winthrop Chemical Company.

La denominación del ácido dietil-barbitúrico como barbital es más tardía, y hay que buscarla en los efectos económicos de la I Guerra Mundial, cuando, tras entrar en guerra EE.UU. en 1917, el Congreso americano aprobó el *Trading with de Enemy Act*, que permitía, a modo de botín de guerra, fabricar productos alemanes protegidos por patente, modificando su nombre genérico, y repercutiendo los beneficios comerciales a las subsidiarias americanas de las compañías alemanas (2). De esta forma, la American Medical Association aprobó el nombre de barbital, mientras en el Reino Unido, por un mecanismo parecido, el ácido dietil-barbitúrico se denominó barbitona. A partir de este momento existiría esta dicotomía “-al” y “-ona” en la nomenclatura de los barbitúricos.

El Veronal® exhibía propiedades hipnóticas, sedativas y anticonvulsivantes. Esta sustancia era capaz de calmar a pacientes maníacos, restauraba el sueño de pacientes melancólicos y era un gran inductor del sueño en sujetos con insomnio. Los primeros ensayos con el barbital se deben a Hermann von Husen, un joven psiquiatra afecto de trastornos del sueño, que probó en si mismo la nueva droga. Tras haber consumido una noche 0,5 g y la noche siguiente 1 g de Veronal®, comentó: “en ambos casos, tras 10-15 minutos, caí en un creciente abatimiento que desembocó en un sueño profundo a la media hora. Después de medio gramo de Veronal dormí 8 horas y después de un gramo alrededor de 9 horas. La primera mañana me levanté fresco y descansado; la segunda mañana, después de una dosis más elevada, tuve problemas para levantarme de la cama” (11).

### El fenobarbital: consolidación de la terapéutica barbitúrica

Mediante pequeñas modificaciones de la estructura química de la molécula del ácido barbitúrico, se llegaron a sintetizar más de 2500 agentes distintos. Los primeros análogos del barbital, unos 18, fueron sintetizados y ensayados por el grupo formado por von Mering, Fischer y Dilthey. Uno de ellos, y tal vez de los

más utilizados posteriormente, fue el fenobarbital, sintetizado por Hörlein en 1911, al sustituir uno de los grupos etilo por un radical fenil. El fenobarbital fue empleado en terapéutica como hipnótico por primera vez en 1912 por Loewe, Juliusburger e Impens, y ese mismo año fue comercializado por la compañía F. Bayer and Co., con el nombre de Luminal®. El fenobarbital, un fármaco con una acción farmacológica más prolongada que su predecesor, se convirtió muy pronto en “el rey de los barbitúricos”, tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria como a nivel ambulatorio (4), y abrió las puertas a otra importante indicación terapéutica de los barbitúricos, como fue la epilepsia.

Tanto el Veronal® (barbital) como el Luminal® (fenobarbital), los dos primeros representantes de la serie de los barbitúricos, fueron aceptados por las distintas Farmacopeas internacionales, como la *United States Pharmacopoeia* (U.S.P. X) en 1926, y la *British Pharmacopoeia* en 1914 y 1932, respectivamente. Posteriormente, los dos agentes fueron también incluidos en la *Pharmacopoea Internationalis*.

### Introducción de nuevos barbitúricos en el arsenal terapéutico

Los nuevos agentes barbitúricos fueron aportando sustanciales ventajas sobre sus clásicos precedentes, como una mayor potencia y duración de acción, así como un rango terapéutico más amplio, aunque, de los varios miles que se sintetizaron, sólo unos 50 se introdujeron en el mercado, de los cuales fueron utilizados en clínica de forma habitual no más de dos docenas. El siguiente barbitúrico que entró con éxito en terapéutica fue el butobarbital, cuya historia se inicia durante la I Guerra Mundial, en el marco de la industria bélica británica, que necesitaba grandes cantidades de acetona para la fabricación de explosivos para su Armada (2). Una solución la aportó Chaim Weizmann, quien sería posteriormente el primer presidente del Estado de Israel. Weizmann descubrió que la bacteria *Clostridium acetobutylicum* era capaz de transformar materiales ricos en almidón en acetona y alcohol butírico, y además, de forma muy económica desde la perspectiva industrial. Tras la guerra, el coste del alcohol butírico, una herramienta química tan útil como cara, se redujo drásticamente, lo que permitió obtener numerosos fármacos de síntesis empleando este reactivo. En 1920, Roger Adams (Abbott Laboratories, Chicago, EE.UU.) sintetizó el ester del ácido 5-butil-5-etil-malónico, un intermedio de síntesis en la obtención de un análogo butírico del bar-

**Las “curas de sueño” a base de barbitúricos, muy empleadas durante las décadas de los 30 y 40 en el tratamiento de pacientes psicóticos agitados, fueron introducidas por Jakob Klaesi, psiquiatra de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Burghölzli, en 1920.**

bital, que finalmente se sintetizó por Arthur Dox (Parke Davis and Company, Detroit, EE.UU.) en 1922 y se comercializó el año siguiente por Abbott Laboratories, con el nombre de Neonal® (2). El butobarbital (butethal en EE.UU.) aportó una potencia tres veces superior al barbital y una duración de acción mucho más corta, debido a su lipofilia, que se traducía en una probabilidad más reducida de ocasionar somnolencia de rebote durante el día siguiente a la toma.

En los años siguientes continuaron introduciéndose nuevos barbitúricos en el mercado. En 1923 se comercializa el amobarbital (Amytal®), sintetizado por Shonle y Moment (Eli Lilly Company, Indianapolis, EE.UU.), al adicionar un átomo de carbono a la cadena butírica del butobarbital, y en 1929, Horace A. Shonle sintetiza también el secobarbital (Seconal®). Ambos barbitúricos estaban dotados de propiedades farmacológicas muy parecidas al butobarbital (2). Después se comercializaría el pentobarbital (Nembutal®), sintetizado por Volwiler y Tabern (Abbott Laboratories) en 1930, y el tiopental (Pentothal®). Precisamente, este último, un derivado sulfuro del pentobarbital, presentado en el Congreso de la American Chemical Society de agosto de 1935 en San Francisco (12), revolucionaría la anestesia intravenosa y sería el único representante de la familia de los tiobarbituratos que fue reconocido oficialmente, siendo aceptado primero por la *British Pharmacopoeia* en 1942 (7ª Add.), y posteriormente por la *United States Pharmacopoeia* en 1947 (U.S.P. XIII) y por la *Pharmacopoea Internationalis* en 1951 (Vol. I). La Figura 4 muestra algunos anuncios publicitarios de estos barbitúricos, publicados en revistas médicas norteamericanas durante las décadas de los 40 y los 50.



Figura 4 | Anuncios publicitarios en revistas médicas norteamericanas de mitad del siglo XX del Pentobarbital sódico Premo (1946) Seconal sódico de Lilly (1953) y Nembutal de Abbott (1956).

## LOS BARBITÚRICOS EN PSIQUIATRÍA: LAS “CURAS DE SUEÑO” DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS Y MANÍACOS

Las propiedades hipnóticas de algunos barbitúricos fueron rápidamente aplicadas al tratamiento de pacientes psicóticos, merced a la inducción de un estado de sueño profundo y prolongado. El pionero de estas técnicas fue el psiquiatra italiano Giuseppe Epifanio, asistente de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Turín, quien describió su técnica en un artículo publicado en 1915, que no trascendió a la comunidad científica internacional, al publicarse en una revista italiana, a mitad de la Gran Guerra (13). El 25 de marzo de 1913 administró Epifanio la primera dosis de Luminal® a una joven de 19 años (F.L.) afecta de psicosis maniáco-depresiva, prolongando el tratamiento durante 4 días. La paciente cayó en un “sueño profundo” que duró hasta el 9 de abril, siendo dada de alta a finales de junio, y permaneciendo en remisión dos años después. Con este caso se inicia lo que Manfred Bleuler calificaría en 1955 como “*la primera de las grandes terapias físicas*” de los trastornos mentales (14).

Sin embargo, la introducción clínica de estas técnicas está asociada, históricamente, a Jakob Klaesi, psiquiatra de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Zurich (Psychiatrischen Universitätsklinik, Burghölzli, Suiza). Sus “curas de sueño” (“*Dauerschlaf*”, “*Dauernarkose*”), propuestas en 1920 en el marco de la 59ª Asamblea de la Sociedad Suiza de Psiquiatría (28 de noviembre de 1920), gozaron de gran predicamento en su época e involucraban directamente a los barbitúricos. El propósito inicial de Klaesi con sus técnicas de inducción hipnótica profunda, tomadas de Epifanio, era facilitar la comunicación del paciente con el psicoterapeuta (“*alcanzar una relación mayor entre doctor y paciente*”) (4). Klaesi introdujo su método en Suiza y se basaba en una premedicación a base de morfina (0,01 c.c.) y escopolamina (0,001 c.c.), y la administración posterior, por vía intravenosa o subcutánea, durante al menos 6-7 días, del denominado “Somnifen®” (Fig. 5A), una mezcla de ácido dietil y dipropenil-barbitúrico y dietilamina (2-4 c.c.), preparado por la firma Hoffmann-LaRoche, bajo la dirección del profesor de Farmacología de la Universidad de Zurich, Max Cloëtta (Fig. 5B). Los porcentajes de mejoría aportados por Klaesi, en sus muestras de pacientes esquizofrénicos, oscilaban entre el 25-33%, un 10% superior a las tasas de remisión espontánea en este tipo de pacientes (15). Estas curas de sueño prolongadas (“*pro-*

*longed sleep therapy*”) adquirieron gran popularidad durante la década de los 20, con numerosas variaciones en cuanto a su metodología y sus indicaciones (esquizofrénicos agitados, *delirium tremens*, autismo, deshabitación morfínica, etc.), aunque la administración del Somnifen® siempre estaba presente (14). Sin embargo, no deja de llamar la atención un hecho recogido en la primera publicación sobre la eficacia del método en pacientes esquizofrénicos; tres de los 26 pacientes enrolados fallecieron durante el estudio, debido a una bronconeumonía o a hemorragias de la musculatura cardíaca (15).



Figura 5 | Ampolla de Somnifen®, elaborada por la firma Hoffmann-LaRoche (A), y Max Cloëtta (1868-1940) (B), farmacólogo de la Universidad de Zurich y responsable del desarrollo de los preparados barbitúricos empleados en las técnicas de sueño prolongado (Somnifen® y Cloetta®).

La herencia del Somnifen® fue recogida, también en la misma clínica suiza de Burghölzli, por el farmacólogo Max Cloëtta y el psiquiatra Hans W. Maier, sucesor de Eugen Bleuler en la dirección de la prestigiosa Clínica Psiquiátrica, quienes buscaron un compuesto que fuese mejor tolerado. En 1934 prepararon un compuesto a base paraldehído, hidrato de amileno, hidrato de cloral, alcohol, hidrocloreto de efedrina, digalen y ácido isopropil-alil-barbitúrico, al que llamaron “Cloetta®” o “Mezcla de Cloetta”, que se administraba por vía rectal (16). Este preparado fue ampliamente utilizado en pacientes esquizofrénicos, no sólo en la clínica de Zurich (Boss, Monnier), sino en otros lugares, como la Unión Soviética, de la mano de Ivan P. Paulov (14). El estudio más riguroso con esta mezcla fue efectuado en Burghölzli por Marcel Monnier, quien sobre una muestra de 125 pacientes esquizofrénicos, aplicó unos estrictos criterios de exclusión (ancianos y pacientes con trastornos renales y respiratorios) antes de aplicar el preparado. Sólo 84 pacientes

recibieron la Mezcla de Cloëtta, obteniendo una mejoría 53 de ellos (40 incluso pudieron abandonar el hospital). Sin embargo, durante el tratamiento, fallecieron dos pacientes por complicaciones respiratorias asociadas a la medicación (17).

Eliot Slater, del Maudsley Hospital (Londres), recordaba que las curas de sueño eran “el único tratamiento de que disponíamos en los tempranos años 30 que era de algún valor en las enfermedades psicóticas agudas” (18). A partir de estos momentos, el uso de las “curas de sueño” a base de barbitúricos comenzó a declinar, debido, en parte, a los problemas de seguridad, así como a la introducción clínica de otras nuevas terapias biológicas para el tratamiento de sujetos esquizofrénicos, como los choques insulínicos de Sakel, en 1935, o los choques cardiazólicos de von Meduna, en 1937. No obstante, según apunta Shorter (4), “la historia de la narcosis barbitúrica posee un corolario”. Este tuvo lugar con los trabajos de D. Ewen Cameron durante la mitad de la década de los 50 en el Departamento de Psiquiatría del Allan Memorial Institute de Montreal (Canadá). Con financiación de CIA, Cameron desarrolló su técnica de la “Conducción Psiquiátrica” (19), versión primigenia de lo que vulgarmente se conoce hoy como “lavado de cerebro”. Con esta técnica, en la que también se empleaban los barbitúricos, Cameron pretendía aprovechar el sueño prolongado para forzar a los pacientes a escuchar mensajes propagandísticos, que, en este caso, pretendían acelerar su recuperación terapéutica. A pesar de su finalidad, eminentemente clínica, estos trabajos fueron ampliamente criticados en los medios informativos de masas de la época.

### LOS BARBITÚRICOS EN NEUROLOGÍA: FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Con el fenobarbital, además de confirmarse el excelente efecto hipnótico de los barbitúricos, se demostró que estos agentes estaban dotados también de importantes propiedades anticonvulsivantes. El descubrimiento de estas propiedades tuvo lugar en 1912, el mismo año de su comercialización, y fue otro ejemplo más de “serendipity” en el ámbito de la psicofarmacología. Alfred Hauptmann (Fig. 6A), residente de psiquiatría en Freiburg, fue responsabilizado de la asistencia médica de una serie de pacientes epilépticos internados. Ante la imposibilidad de poder dormir adecuadamente por las continuas crisis convulsivas de sus pacientes, Hauptmann decidió administrarles algunos de los nuevos hipnóticos introducidos

en el mercado, entre ellos el fenobarbital. Sorprendentemente, Hauptmann observó que la incidencia de las crisis, en pacientes tratados con dosis bajas de fenobarbital, se redujo ostensiblemente, no sólo durante la noche, sino también durante el día (20). Entre las conclusiones aportadas por Hauptmann cabe destacar que el fenobarbital no ocasionaba sólo una mera reducción del número de crisis, sino que la intensidad de las mismas también era menor, lo que permitió a muchos pacientes ser desinstitucionalizados, e incluso volver a sus actividades laborales.



**Figura 6 | Figuras clave en la historia de la terapéutica barbitúrica. De Izda. a dcha. Alfred Hauptmann (1881-1948), descubridor de las propiedades antiepilépticas del fenobarbital. John S. Lundy (1894-1973), introductor en anestesiología del amobarbital sódico y del pentobarbital. Ralph M. Waters (1883-1979), pionero en el uso clínico, en anestesia, del pentobarbital sódico (Pentothal®).**

Sin embargo, la difusión internacional del fenobarbital como agente antiepiléptico se demoró ostensiblemente, debido, en primer lugar, a la escasa repercusión, fuera de sus fronteras, de la revista alemana en la que Hauptmann publicó su experiencia (*Münchener Medizinische Wochenschrift*), y en segundo lugar, al advenimiento de la I Guerra Mundial. De hecho, la fenobarbitona no fue comercializada en Gran Bretaña hasta 1923, por parte de la compañía Winthrop Chemical Company. En una de los primeros informes sobre el uso de la fenobarbitona en Inglaterra, Charles Brooks, que ocupaba el puesto de Colony Medical Officer en el Chalfont Centre (Londres), apuntaba su especial eficacia en casos de convulsiones graves y en cuadros epilépticos asociados a pacientes con deterioro mental. También apuntaba Brooks que si el barbitúrico no mostraba cierta eficacia en los primeros dos meses de tratamiento, el resultado de la terapéutica no sería satisfactorio, por lo que habría que buscar otra alternativa. En un informe posterior, Brooks fue perfilando el patrón de uso del fenobarbital, comprobando que su eficacia era superior a la de los bromuros, pero que no

resultaba excesivamente útil en pacientes con crisis de leve intensidad (21).

Precisamente, en el Chalfont Centre se publicó, a finales de la década de los 20, una de las primeras guías terapéuticas para pacientes epilépticos de nuevo ingreso, por parte de F. Haward (3). Según esta guía, el bromuro potásico constituía el tratamiento de primera elección, pero debía de ser sustituido por el fenobarbital si las crisis no remitían en un determinado periodo de tiempo. Si después de tres meses de tratamiento la mejoría aun no era evidente, se recomendaba el tratamiento combinado de Luminal® y bromuro potásico. Además, se establecían las pautas posológicas recomendables de la fenobarbitona; 1 "grain" (grano = 65 gramos) por la mañana y otro por la noche para pacientes adultos y 1/2 grano en el caso de los niños, incrementándose la dosis de forma paulatina, según la respuesta clínica, pero no superando en ningún caso los 6 granos al día. Al comienzo de la década de los 30, el uso del fenobarbital se impuso definitivamente a los bromuros en el tratamiento de las crisis epilépticas, a pesar de describirse los primeros casos de tolerancia farmacológica y el riesgo de crisis de retirada, cuando ésta se hacía de forma brusca. En la actualidad, es el fármaco anti-epiléptico más prescrito en el mundo, aunque en los países desarrollados ha pasado a un segundo escalón terapéutico, para el tratamiento de crisis parciales y generalizadas, debido a su perfil de efectos adversos.

En los años siguientes al descubrimiento de las propiedades anticólicas del fenobarbital, se estudiaron numerosos derivados barbitúricos en el ámbito de la epilepsia, destacando, en este sentido, el mefobarbital (Prominal®), y, sobre todo, el deoxibarbital o primidona (Mysoline®). La primidona fue sintetizada por Bogue y Carrington (Imperial Chemical Industries Ltd. -ICI-, Manchester, Inglaterra) en 1949, demostrándose su actividad antiepiléptica en pacientes con crisis generalizadas en 1952 (22). Inicialmente, la primidona despertó un gran interés terapéutico, al estimarse que su eficacia anticonvulsiva podría ser superior a la de los otros barbitúricos disponibles y carecer de efectos sedantes (23), pero este interés decayó pronto, al demostrarse que el propio fenobarbital era un metabolito de este fármaco, junto con la fenil-etil-malonamida. Los estudios clínicos comparativos realizados con el fenobarbital y su pro-fármaco, la primidona, no mostraron diferencias significativas entre ambos. En la actualidad, la primidona sigue considerándose un agente de cierta utilidad en crisis parciales y

*La adición de un grupo metilo a la molécula del butobarbital, por parte de los químicos Kropp y Taub, de la compañía Bayer, a principios de la década de los 30, dio lugar al hexobarbital, cuya sal sódica (Evipal®), introducida en la clínica anestésica en 1932, constituyó el primer agente barbitúrico inductor de la anestesia.*

secundariamente generalizadas, pero no de primera elección. A diferencia del fenobarbital, no puede emplearse en el *status* epiléptico, ya que no se ha desarrollado ninguna formulación galénica para su administración parenteral.

Los descubrimientos en 1938, por parte de Houston Merritt y Tracy Putnam (Boston City Hospital, EE.UU.), de las propiedades anticonvulsivantes de la fenitoína, agente que, por primera vez, puso de manifiesto que un antiepiléptico no tenía porqué ser necesariamente un hipnótico, en 1944 de la trimetadona, y a finales de la década de los 50 de la carbamazepina, fueron ampliando el abanico de agentes antiepilépticos, mermando el uso de los barbitúricos en estas indicaciones.

#### LOS BARBITÚRICOS EN ANESTESIOLOGÍA: AGENTES INTRAVENOSOS INDUCTORES DE LA ANESTESIA

Aunque existe alguna publicación sobre el uso del Somnifen® como anestésico general en fechas tan tempranas como 1921, por parte del anestesista francés Daniel Bardet, quien advirtió que los pacientes despertaban muy lentamente y con serias cefaleas, el primer barbitúrico que fue empleado sistemáticamente en anestesia fue el seco-butil-(2-bromo-alil)-barbiturato sódico (Pernocton®), introducido en este campo por el obstetra alemán Bumm, en 1927. Posteriormente, conforme se iban sintetizando nuevos barbitúricos para su administración oral como sedantes, se formulaban sales sódicas de los mismos, que podían ser administradas por vía intravenosa y ser utilizadas como anestésicos (9). Entre los pioneros en este campo, destacó John S. Lundy (Fig. 6B), de la Mayo Clinic (Rochester, EE.UU.), que introdujo en anestesia el amobarbital sódico (1929) y el pentobarbital (1930)

La adición de un grupo metilo a la molécula del butobarbital, por parte de los químicos Kropp y Taub, de la compañía Bayer (I.G. Farbenindustrie, Leverkusen), a principios de la década de los 30, dio lugar al hexobarbital, cuya sal sódica (Evipal®), introducida en la clínica anestésica en 1932, constituyó el primer agente barbitúrico inductor de la anestesia. Diez años después de su introducción, más de 10 millones de personas habían sido intervenidas con este agente (24). El hexobarbital exhibía una duración de acción más corta que sus predecesores, dada su mayor lipofilia, pero bajo su efecto tenían lugar algunos movimientos musculares. Este problema fue resuelto con la siguiente modificación de la estructura

química del núcleo básico de los barbitúricos, la adición de un grupo sulfuro al pentobarbital. Nacen, así, los agentes que revolucionarían la anestesia intravenosa, los tiobarbituratos, gracias a los trabajos de Volwiler y Tabern, de Abbott Laboratories (12). Estos agentes fueron estudiados como anestésicos por el grupo de John Lundy, de la Mayo Foundation (Rochester), quien denominó al derivado sulfuro del pentobarbital, Thionembutal®. Su sal sódica fue comercializada con el nombre de Pentothal®. El grupo de Ralph M. Waters (Fig. 6C), de la University of Wisconsin Medical School (Madison, EE.UU.), fue el primero en iniciar la administración clínica del Pentothal®, publicando sus resultados en 1936 (25). Este agente rápidamente desplazó como anestésicos al resto de barbitúricos, en parte debido a su rapidez de inicio y corta duración de acción, y sigue siendo, en la actualidad, un anestésico intravenoso de elección en numerosas intervenciones quirúrgicas. A pesar de su eficacia anestésica, tanto el hexobarbital como el tiopental, los agentes barbitúricos más empleados en cirugía a mitad del siglo XX, no se vieron libres de problemas clínicos, sobre todo después de involucrarse, aparentemente por malpraxis, en numerosos casos de muerte de pacientes intervenidos en estado de shock tras el bombardeo japonés de Pearl Harbour, en diciembre de 1941. Algunos autores calificaron a estos fármacos como "la forma ideal de eutanasia" (26).

Después de la II Guerra Mundial, continuó la búsqueda de nuevos barbitúricos anestésicos, introduciéndose en clínica algunos compuestos, como el tiobutobarbital, aunque el único que llegó a hacer sombra al tiopental fue el metohexital (Brietal®), desarrollado por el grupo de S.M. Chernish, de Lilly Research Laboratories (Indianapolis, EE.UU.), en 1956. En los ensayos clínicos, el metohexital se mostró más potente que el tiopental y más rápido en la recuperación del paciente, siendo recomendado para su uso como inductor anestésico en cirugía menor ambulatoria (27). El posterior desarrollo de otros agentes anestésicos por vía intravenosa (hidroxidiona, alfaxolona, etomidato, propofol, etc.), limitó el uso de los barbitúricos en esta indicación.

#### DECLIVE DE LA TERAPÉUTICA BARBITÚRICA

Durante las décadas de los 30 y de los 40 del pasado siglo fue cuando los barbitúricos alcanzaron su periodo de mayor popularidad y empleo, comparable, según opinión de Hollister (1), a la posición que actualmente ocu-

**A pesar de su amplia utilización durante la primera mitad del siglo XX, ningún barbitúrico logró eliminar los principales inconvenientes de estos fármacos, como fueron los fenómenos de dependencia y de muerte por sobredosis.**

pan las benzodiazepinas. Los barbitúricos más usados en esos momentos fueron el fenobarbital, el amobarbital sódico, el secobarbital sódico, el pentobarbital sódico y el tiopental sódico. Sus propiedades farmacocinéticas diferenciales permitieron establecer unas prácticas clasificaciones clínicas, fundamentadas en la duración de su acción farmacológica (1). Así, los barbitúricos denominados de acción corta e intermedia (secobarbital, amobarbital, pentobarbital) fueron empleados inicialmente como hipnóticos, mientras los de acción prolongada (fenobarbital) fueron usados ampliamente como ansiolíticos y anticonvulsivantes. Por su parte, los agentes de acción ultracorta, entre los que destacaba el tiopental sódico, fueron especialmente útiles como inductores anestésicos para intervenciones de cirugía menor (Tabla 1). De forma puntual, ciertos barbitúricos se han empleado en el tratamiento de otros trastornos. Tal es el caso del uso de la primidona en el manejo del temblor esencial o de las combinaciones de barbitúricos con analgésicos (salicilatos, codeína, etc.) en el tratamiento de las cefaleas y migrañas, y otros tipos de dolor, presentaciones éstas consideradas contraproducentes en la actualidad. Algunos barbitúricos, como el amital sódico o el pentotal sódico (este último conocido como el "suero de la verdad") tuvieron un amplio eco y uso como agentes coadyuvantes para el ejercicio del narcoanálisis, según desarrollo inicial de Bleckwenn en 1930. Sin embargo, una variedad de esta técnica adquirió un gran desarrollo durante y después de la II Guerra Mundial; consistía en la administración intravenosa de un barbitúrico de acción corta, que ocasionaba un efecto desinhibidor (potenciador de transferencias positivas) que facilitaba el ejercicio posterior de la psicoterapia (fenómeno denominado

"cathartic abreaction") (28). Esta técnica también fue denominada por otros autores "método crepuscular inducido".

A pesar de su amplia utilización durante la primera mitad del siglo XX, ningún barbitúrico logró eliminar los principales inconvenientes de estos fármacos, como fueron los fenómenos de dependencia y de muerte por sobredosis. Entre las paradojas del destino se encuentra la posible muerte por sobredosis de los dos científicos que introdujeron el primer barbitúrico, Fischer y von Mering, tras unos años de dependencia de estas sustancias (29). Para limitar estos problemas, desde una perspectiva legal, se promulgaron una serie de leyes que pretendían la regulación de la distribución y venta de barbitúricos. La primera de ellas entró en vigor en el estado norteamericano de California en 1929. Sin embargo, sus efectos fueron limitados, si tenemos en cuenta, por ejemplo, que la producción de barbitúricos en EE.UU. se incrementó más del 400% desde 1933, vendiéndose, en 1936, unas 70 toneladas de estos fármacos. El problema continuó durante la siguiente década, siendo necesaria la convocatoria de Conferencias especiales con todos los agentes involucrados, como la celebrada en Washington, bajo el auspicio de la American Pharmaceutical Association, el 12 de octubre de 1945 (*Conference on the Regulation of Use and Distribution of Barbiturates*). El uso de los barbitúricos en el periodo pre-benzodiazepínico fue tal que, sólo en EE.UU., la producción de estos fármacos en 1955 alcanzó la cantidad necesaria para el tratamiento de 10 millones de personas durante todo un año.

La capacidad de los barbitúricos para ocasionar dependencia llegó a describirse en la literatura

Tabla 1 | Clasificación y principales indicaciones clínicas de los barbitúricos más empleados antes de la II Guerra Mundial.

Barbitúricos		Indicaciones clínicas		
		Nombre comercial	Nombre químico	
<b>Acción prolongada</b>	<b>Fenobarbital</b>	Luminal	Ac. 5-etil-5-fenil-barbitúrico	Sedante
<b>Acción intermedia</b>	<b>Amobarbital</b>	Amytal	Ac. 5-etil-5-isopentil-barbitúrico	Hipnótico
<b>Acción corta</b>	<b>Pentobarbital Secobarbital</b>	Nembutal Seconal	Ac. 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico Ac. 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico	Hipnótico y anticonvulsivante Hipnótico
<b>Acción ultracorta</b>	<b>Tiopental</b>	Pentothal	Ac. 5-etil-5-(1-metilbutil)-tiobarbitúrico	Inductor de la anestesia

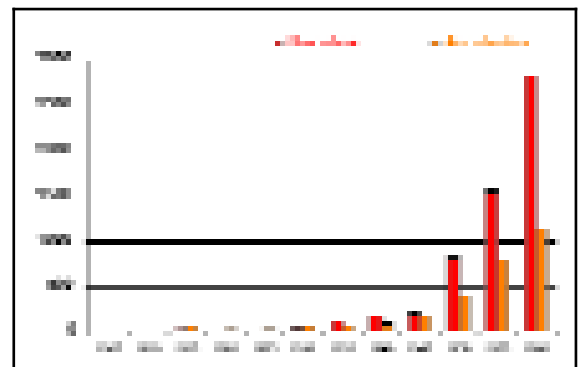
Modificada de Hollister (1)



médica incluso un año después de la comercialización del barbital (“*veronal habit*”), aunque la evidencia fehaciente de la potencialidad de generar abuso de estos fármacos no se constató hasta la década de los 50. De hecho, dosis 4 a 6 veces superiores a las dosis terapéuticas como hipnóticos de los barbitúricos de acción corta (400-600 mg/día de amobarbital, secobarbital o pentobarbital) ocasionaban, si la duración del tratamiento era lo suficientemente prolongada, auténticos síndromes de abstinencia tras su discontinuación. Para paliar estos efectos, el Comité de Expertos en Estupefacientes de la Organización Mundial de la Salud, recomendó, en sus sesiones de 7-12 de enero de 1952 y de 18-24 de octubre de 1956, que los barbitúricos fuesen expendidos bajo un sistema controlado de receta médica. A pesar de esto, según diferentes estimaciones, en 1965 existían 135.000 dependientes de barbitúricos en Inglaterra, mientras en EE.UU., en un comité especial creado por el presidente Kennedy en 1962 sobre drogodependencias, se declaró que podría haber 250.000 americanos adictos a los barbitúricos (29). Ciertos barbitúricos (amobarbital y pentobarbital) llegaron incluso a integrar la composición de preparaciones combinadas con derivados anfetamínicos (“*goofballs*”), como el Dexamy1®, una combinación de dextroanfetamina y amobarbital.

En relación a los frecuentes casos de muerte por sobredosis, dado el estrecho margen terapéutico de estas sustancias, hay que destacar que este fue un mecanismo utilizado habitualmente en el marco de intentos de suicidio. Baste recordar, en este sentido, el famoso caso de Marilyn Monroe, en cuyo certificado de fallecimiento se expresaba literalmente “envenenamiento agudo por sobredosis de barbitúricos”. El efecto letal de estos compuestos era tal, que incluso una mezcla de barbitúricos con otras sustancias fue empleada en algunos estados norteamericanos para la ejecución de las penas de muerte. Además, se han descrito clásicamente intoxicaciones con resultado mortal debidas a un “fenómeno de automatismo”, según el cual el paciente tomaba su dosis, pero olvidaba que la había tomado, dado el efecto amnésico de estas drogas, y volvía a tomarla de nuevo, repitiéndose este proceso varias veces (30). La *Figura 7* muestra la evolución en el número de muertes (accidentales o suicidios consumados) por sobredosis de barbitúricos en Inglaterra y Wales durante el periodo 1905-1960. En este sentido, y sólo en la ciudad de Nueva York, en el periodo 1957-1963 hubo 8469 casos de intoxicación por barbitúricos, con 1165 muertes (8), mientras en el Reino Unido se produjeron,

entre 1965 y 1970, 12354 muertes atribuidas directamente a los barbitúricos (32). Estos datos no deben extrañar, ya que, sólo en 1968, se efectuaron en el Reino Unido 24,7 millones de prescripciones de barbitúricos (33). Ante estos alarmantes datos, las Administraciones Sanitarias británicas (*Advisory Council Campaign*) tomaron cartas en el asunto, limitando la prescripción de estos fármacos. Simultáneamente, los barbitúricos sedantes de acción prolongada fueron muy contestados, mediante campañas de movilización ciudadana como el CURB (*Campaign on the Use and Restrictions of Barbiturates*), especialmente activo durante la década de los 70.



**Figura 7 | Muertes por sobredosis de barbitúricos en Inglaterra y Wales durante el periodo 1905-1960 (Registrar-General's Statistical Review for England and Wales). Se recogen tanto las muertes accidentales como las muertes por suicidio que tuvieron lugar en cada quinquenio. Modificada de Glatt (31).**

Sin embargo, el inicio real del declive terapéutico de los barbitúricos tuvo lugar en la década de los 50, precisamente cuando el uso de estos agentes se encontraba en su momento más dulce, debido a la introducción en clínica de las primeras herramientas farmacológicas específicamente dirigidas al tratamiento de los trastornos psiquiátricos y epilépticos. Esta “revolución psicofarmacológica” se inició con el descubrimiento y la introducción en terapéutica, en 1952, de la clorpromazina (34) y culminó con la comercialización de la carbamazepina y de la primera benzodiazepina, el clordiazepóxido, en 1960 (5).

## LOS BARBITÚRICOS EN LA ACTUALIDAD

En la actualidad, el empleo de barbitúricos está circunscrito a indicaciones terapéuticas muy concretas (35). Así, el fenobarbital y el butobarbital son empleados aun como sedantes en casos de trastornos funcionales gastrointestinales y asmáticos, así como para antagonizar los efectos adversos estimulantes centrales de

algunos fármacos, como la efedrina, la dextroanfetamina o la teofilina. Al fenobarbital también se recurre en casos de síndromes de abstinencia a agentes hipnosedantes. En el ámbito de la neurología, los barbitúricos (fenobarbital y primidona) aún se emplean, no solo en el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia (crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas), sino también en el manejo, en urgencias, de algunos tipos de convulsiones, como las asociadas al tétanos, eclampsia, hemorragias cerebrales, *status epilepticus* o diferentes envenenamientos. Como inductores anestésicos por vía intravenosa se emplean los barbitúricos de acción ultracorta, fundamentalmente el tiopental y el metohexital, este último también por vía rectal en niños o como sedante antes de algunas prue-

bas diagnósticas de imagen. Dosis anestésicas de barbitúricos pueden atenuar los edemas cerebrales postquirúrgicos y actuar positivamente en casos de isquemia cardiaca y cerebral, disminuyendo el tamaño de la zona infartada. A nivel diagnóstico, el amobarbital, a dosis bajas, puede ser inyectado directamente en la arteria carótida antes de la neurocirugía, para identificar el hemisferio cerebral dominante. Finalmente, el fenobarbital es capaz de mejorar el transporte hepático de bilirrubina en pacientes con ictericia hemolítica, por lo que se puede utilizar en neonatos para tratar la hiperbilirrubinemia y el kernicterus. La Tabla 2 recoge las indicaciones terapéuticas de los barbitúricos que perviven en el arsenal farmacológico actual.

Tabla 2   Barbitúricos empleados en la actualidad e indicaciones terapéuticas.		
Barbitúrico	Vías de administración	Uso clínico
Amobarbital	Oral, IM, IV	Insomnio. Sedación preoperatoria. Control de convulsiones en urgencias
Aprobarbital	Oral	Insomnio
Butabarbital	Oral	Insomnio. Sedación preoperatoria
Fenobarbital	Oral, IM, IV	Epilepsia. <i>Status epilepticus</i> . Sedación diurna
Mefobarbital	Oral	Epilepsia. Sedación diurna
Metohexital	IV	Inducción / mantenimiento anestesia
Pentobarbital	Oral, Rectal, IM, IV	Insomnio. Sedación preoperatoria. Control de convulsiones en urgencias
Primidona	Oral	Epilepsia
Secobarbital	Oral, Rectal, IM, IV	Insomnio. Sedación preoperatoria. Control de convulsiones en urgencias
Tiopental	Rectal, IV	Inducción / mantenimiento anestesia. Sedación preoperatoria. Control de convulsiones en urgencias

Modificada de Charney y cols. (35).

## RESUMEN

En el presente trabajo, se analiza la evolución histórica de la terapéutica barbitúrica, desde la síntesis de la malonilurea por von Baeyer en 1864, hasta el periodo de declive de estos fármacos en los años 60 del siglo XX, pasando por el descubrimiento de las propiedades sedantes del barbital, por von Mering y Fischer en 1903, la posterior síntesis del fenobarbital en 1911, y la incorporación clínica paulatina de distintos barbitúricos (butobarbital, amobarbital, secobarbital, pentobarbital, tiopental, etc.). También se describen los diferentes usos terapéuticos de los barbitúricos; su tradicional empleo como agentes sedantes e hipnóticos, su uso en

pacientes esquizofrénicos, en el marco de las denominadas “curas de sueño” (Klaesi, Cloetta), el descubrimiento de las propiedades anticomiciales del fenobarbital (Hauptmann) y su empleo en el tratamiento de la epilepsia, o la introducción de los tiobarbituratos en anestesia intravenosa (Lundy, Waters). Finalmente, se analizan, desde la perspectiva histórica, los problemas de seguridad (fenómenos de dependencia y muertes por sobredosis) que acabaron por eclipsar, junto a la introducción de una pléyade de psicofármacos en la década de los 50, el uso de los barbitúricos, salvo en algunas indicaciones puntuales, como la inducción anestésica y el tratamiento de determinados tipos de crisis epilépticas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hollister LE. The pre-benzodiazepine era. *J Psychoactive Drugs*, 1983; 15: 9-13.
- Sneader W. Drug discovery: the evolution of modern medicines. John Wiley & Sons, Chichester, 1985.
- Shorvon SD, Sander JWAS. Historical introduction. The treatment of epilepsy at the National Hospital; Queen Square, 1857-1939: a mirror of the first phase of the modern history of medical and surgical therapy. En: Shorvon SD, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds.), *The Treatment of Epilepsy*. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1996, pp. xvii-xliv.
- Shorter E. A history of psychiatry. From the era of the asylum to the age of Prozac. John Wiley & Son Inc., New York, 1997.
- Alamo C, López-Muñoz F, Echániz T, Cuenca E. Fármacos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos. En: López-Muñoz F, Alamo C (eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del Sistema Nervioso Central*. Ediciones Eurobook S.L., Madrid, 1998, pp. 245-268.
- Carter MK. The history of barbituric acid. *J Chem Educat*, 1951; 28: 525-528.
- Cohen WAT. Chemisch-Historische Aanteekeningen. De nomenclatuur van enkele organische zuren. *Chemisch Weekblad*, 1943; 40: 176.
- Sharpless SK. The barbiturates. En: Goodman LS, Gilman A (eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4ª edición. The MacMillan Company, New York, 1970, pp. 98-120.
- Dundee JW, McLlroy PDA. The history of the barbiturates. *Anaesthesia*, 1982; 37: 726-734.
- Fischer E, von Mering J. Über ein neue Klasse von Schlafmitteln. *Therapie Gegenwart*, 1903; 44: 97-101.
- Von Husen H. Über Veronal. *PNW*, 1904; 6: 57-61.
- Tabern DL, Volwiler EH. Sulfur-contained barbiturate hypnotics. *J Am Chem Soc*, 1935; 57: 1961-1963.
- Epifanio G. L'ipnosi farmacologica prolungata e sua applicazione per la cura di alcune psicopatic. *Riv Patol Nerv Mentale*, 1915; 20: 273-308.
- Windholz G, Witherspoon LH. Sleep as cure for schizophrenia: a historical episode. *Hist Psychiatr*, 1993; 4: 83-93.
- Klaesi J. Über die therapeutische Anwendung der "Deuernarkose" mittels Somnifens bei Schizophrenen. *Zeitsch Gesamte Neurol Psychiatrie*, 1922; 74: 557-592.
- Cloëtta M, Maier AW. Über eine Verbesserung der psychiatrischen Dauernarkosebehandlung. *Zeitsch Gesamte Neurol Psychiatrie*, 1934; 164: 146-162.
- Monnier M. Die Dauerschlafbehandlung der Schizophrenen mit Narkosenmischung von Cloetta an der Psychiatrischen Klinik Burghölzli – Zürich. *Nervenarzt*, 1936; 9: 14-29.
- Slater E. Psychiatry in the thirties. *Contemp Rev*, 1975; 226: 70-75.
- Cameron DE. Psychic Driving. *Am J Psychiatr*, 1956; 112: 502-509.
- Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Münch Med Wochenschr*, 1912; 59: 1907.
- Brooks C. Report of the Medical Officer. The National Society for Epileptics. *Thirty-first Annual Report*, 23, 1923.
- Handley R, Stewart ASR. Mysoline: a new drug in the treatment of epilepsy. *Lancet*, 1952; 262: 742.
- Bogue JY, Carrington HC. The evaluation of Mysoline – a new anticonvulsant drug. *Br J Pharmacol*, 1953; 8: 230-235.
- Adams RC. Intravenous anesthesia. Hoeber, New York, 1944.
- Pratt TW, Tatum AL, Hathaway HR, Waters RM. Sodium ethyl (1-methyl butyl) thiobarbiturate: preliminary experimental and clinical study. *Am J Surg*, 1936; 31: 464-466.
- Halford FJ. A critique of intravenous anesthesia in war surgery. *Anesthesiology*, 1943; 4: 24-30.
- Taylor C, Stoelting VK. Methohexital sodium – a new ultrashort acting barbiturate. *Anesthesiology*, 1960; 21: 29-34.
- Lehmann HE. Before they called it Psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 1993; 8: 291-303.
- Escototado A. Historia elemental de las drogas. Editorial Anagrama, Barcelona, 1996.
- Richards R. Symptoms of poisoning by hypnotics of barbituric acid groups. *Br Med J*, 1934; i: 331.
- Glatt MM. The abuse of barbiturates in the United Kingdom. *UNODC Bulletin on Narcotics*, 1962; Issue 2: 19-38.
- Barraclough BM. Are there safer hypnotics than barbiturates. *Lancet*, 1974; i: 57-58.
- Plant M. What aetiologies? En: Edwards G, Busch C (eds.), *Drug problems in Britain. A review of ten years*. Academic Press, London, 1981, pp. 245-280.
- López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 2004; 28: 205-208.
- Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. En: Hardman JG, Limbird LE (eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª edición. MacGraw-Hill, New York, 2001, pp. 399-427.

La Sociedad Española  
de Farmacología  
convoca el:

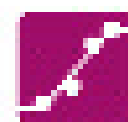


# Premio Farmacología 2005

## Bases

1. Podrán participar en el concurso todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacología.
2. Tendrán que ser el primer autor los proyectos de investigación en Farmacología u afines y se inscribirán en España durante el período 2005-2006.
3. La dotación del premio será de 5.000 €.
4. Los autores que deseen inscribir el proyecto en español y en inglés, al Centro de Investigación de Almirall indicando en el sobre "Sociedad Española de Farmacología 2005" (C.I. Almirall, S.L., 08034 Barcelona). La fecha límite de recepción de los proyectos será el 1 de junio de 2005.
5. La extensión del proyecto, que constará de objetivos y metodología, una síntesis de los posibles resultados, conclusiones y el grado de desarrollo, no deberá exceder de 10 páginas sin contar.
6. El jurado calificador será constituido por tres miembros designados por el C.I. de Almirall.
7. El fallo del jurado se considerará inapelable y será conocido por los autores en el mes de mayo. El premio será entregado durante el congreso Anual de la Sociedad Española de Farmacología de 2005.
8. El premio podrá declararse desierto si, a juicio del jurado, los proyectos presentados no alcanzan el mérito necesario, quedando acumulado para el año siguiente.
9. Cualquier publicación que se origine como resultado del proyecto de investigación debe salir a la luz en el período correspondiente.
10. Los resultados del proyecto presentados podrán ser difundidos públicamente durante el congreso de la Sociedad Española de Farmacología por el C.I. de Almirall.
11. La participación en el concurso implica la total aceptación de todas las bases.

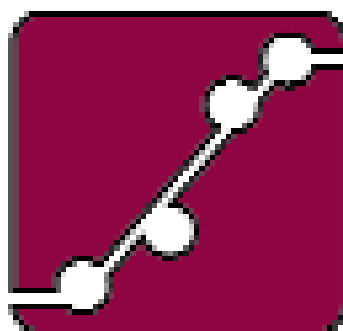
Al mejor proyecto en el área de Farmacología a realizar principalmente en España con el fin de promover la investigación.



Sociedad Española  
de Farmacología



**Almirall**  
almirall.com/espana



## 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](mailto:socesfar@socesfar.com)

<http://www.socesfar.com>

# Hazte socio de la SEF

## SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

### Sociedad Española de Farmacología

#### 1. DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

##### BANCO O CAJA DE AHORROS:

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

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

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA.**

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

#### CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

##### Cuotas anuales:

Socio ..... 30 Euros

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

##### Remitir a:

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

**27-30 Septiembre 2005**

27 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Girona

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

**25-29 Junio 2005**

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

**17-21 Septiembre 2005**

European Respiratory Society Meeting, Copenhagen, Dinamarca

[http://www.ersnet.org/ers/default.aspx?id\\_dossier=8400&id\\_langue=3.](http://www.ersnet.org/ers/default.aspx?id_dossier=8400&id_langue=3)

**11-12 Abril 2005**

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

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

**2-7 Julio 2006**

XVth World Congress of Pharmacology 2006, Beijing, China.

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

**11-14 Abril 2005**

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

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

**2008**

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

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

**20-25 Mayo 2005**

American Thoracic Society INTERNATIONAL CONFERENCE San Diego, CA, USA

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

**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>

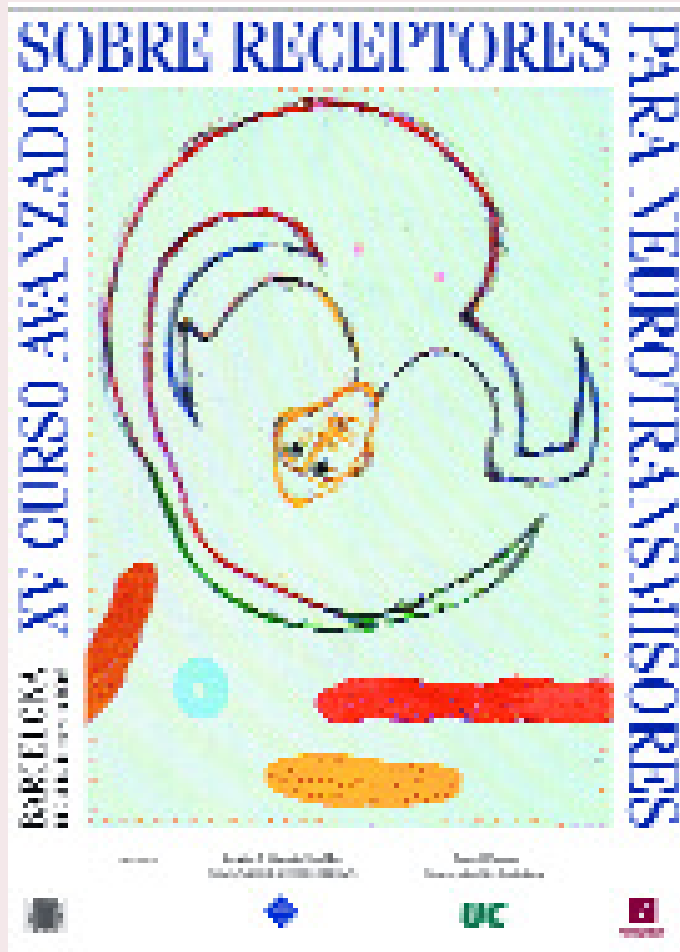
# Cursos y Másters

## CURSOS Y MÁSTERS

<b>18- 21 Abril 2005</b>	<b>9-14 Mayo 2005</b>
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.
<a href="http://www.socesfar.com">www.socesfar.com</a>	<a href="http://www.socesfar.com">www.socesfar.com</a>
<b>Bilbao 8 y 9 de junio 2005</b>	<b>10/04/05 al 30/06/05.</b>
Seminario de Formación sobre "Cómo redactar un artículo Científico". 4ª y 5ª ediciones. Fundación Dr. Antonio Esteve.	Curso de posgrado "Farmacología de las Drogas de Abuso"
<a href="http://www.socesfar.com">www.socesfar.com</a>	<a href="http://www.campusvirtualceu.com/masters/otros cursos/farmacologia.htm">http://www.campusvirtualceu.com/masters/otros cursos/farmacologia.htm</a>

### 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





# XXVII Congreso de la SEF

## PROGRAMA DEFINITIVO

### COMITÉ ORGANIZADOR

**Presidente:** Pere Berga

**Vicepresidente:** Julián García Rafanell

**Secretario:** Lluís Gómez

**Vocales:** Inés Álvarez, Amadeu Gavaldà, Luís 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, Jesús Llenas, Àngel Menargues

### SECRETARÍA DEL CONGRESO

#### MANNERS

C. Manresa 8, 1º 1ª

08003 Barcelona

Tel. 93 319 63 23

Fax 93 310 33 77

E-mail: sefgirona@manners.es

www.socesfar.com/girona

### PROGRAMA PRELIMINAR

#### Martes 27 de septiembre

13.30 - 18.30 h Recogida de documentación

14.30 - 18.00 h SESIÓN 1:

#### DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Situación actual del programa de convergencia europea: implicaciones para docencia de la farmacología en el grado y el posgrado.

Dr. Josep Eladi Baños

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Estrategias para la adaptación de la docencia de la farmacología al sistema de transferencia de créditos europeos (ECTS).

Dra. Maria Victòria Clos

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

¿Quo vadis, doctores? Análisis de la inserción profesional de los farmacólogos.

Dra. Inmaculada Bellido

Departamento de Farmacología y de Terapéutica Clínica, Universidad de Málaga, Málaga

19.00 - 21.00 h Visita de la ciudad de Girona

21.00 h Recepción de bienvenida en el Ayuntamiento

#### Miércoles 28 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 2:

#### AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

Nuevas dianas terapéuticas en diabetes

Dr. Antonio Zorzano

Universidad de Barcelona, Parque Científico, Barcelona

IKK inhibition: new therapeutic approach to diabetes

Dr. Jurgen Eckel

Instituto Alemán para la Investigación sobre la Diabetes, Dusseldorf, Alemania

Adiponectina, inflamación y resistencia a la insulina

Dr. J. M. Fernández-Real

Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

Modelos animales de resistencia a la insulina

Dra. Fátima Bosch

Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 11.45 h Inauguración oficial

11.45 - 13.30 h SESIÓN 3:

#### AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Nuevas dianas terapéuticas en obesidad

Dr. Antonio Vidal-Puig

Departamento de Bioquímica Clínica, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

Modelos animales de obesidad

Dr. Patrick Hardy

Charles River, Lyon, Francia

Moduladores PPAR en obesidad

Dra. Dolors Balsa

Salvat, Barcelona

Ligandos del receptor NPY-Y5. Efectos sobre la ingesta

Dra. M. Ángeles Fisas

Esteve, Barcelona

Discusión

13.30 - 15.30 h Almuerzo

15.30 - 17.00 h INNOVACIÓN TERAPÉUTICA - 1

17.00 - 17.30 h Pausa café

17.30 - 19.00 h Visita pósters

### Jueves 29 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 4:

AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA ONCOLÓGICA

Principios de terapia biológica en oncología

Dr. Joan Albanell

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona

Aplicaciones clínicas actuales de la terapia biológica

Dr. Ramon Colomer

Servicio de Oncología, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

La farmacogenómica en oncología

Dr. Julio Rodríguez Villanueva

Glaxo-Smithkline, Madrid

Modulación farmacológica de la angiogénesis tumoral

Dr. Jaume Piulats

Laboratorio de Bioinvestigación, Merck Farma y Química, SA, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 13.00 h SESIÓN 5:

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

Moderador: Dr. Juan Tamargo

Universidad Complutense de Madrid, Madrid

Aportación de la metodología tradicional

Dr. Jesús Florez

Universidad de Cantabria, Santander

Aportación de las nuevas tecnologías

Dr. Carlos Martínez Alonso

CSIC, Madrid

Limitaciones de la metodología tradicional

Dr. Esteban Morcillo

Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia

Limitaciones de las nuevas tecnologías

Dr. David J. Roberts

Laboratorios Almirall, Barcelona

Discusión

13.00 - 15.00 h Almuerzo

15.00 - 16.30 h INNOVACIÓN TERAPÉUTICA - 2

16.30 - 17.00 h Pausa café

17.00 - 18.30 h Sesión paralela de presentación oral de pósters seleccionados

### Viernes 30 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 6:

RELACIONES FARMACOCINÉTICAS-FARMACODINÁMICAS

Consideraciones PK/PD en la evaluación de la potencia y actividad intrínseca de fármacos

Dr. Iñaki Trocóniz

Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, Pamplona

Aplicación de las técnicas de modelación y simulación en el desarrollo clínico de nuevos fármacos

Dr. Juan José Pérez Ruixo

Johnson&Johnson Pharmaceutical Research, Bélgica

Descripción y predicción de la evolución temporal de la respuesta neutropénica en la terapia antitumoral

Dr. Josep María Cendrós

Ipsen Pharma, SA, Barcelona

Papel de los modelos PK/PD en el desarrollo industrial de nuevos fármacos: Obalance entre requerimientos legales y ciencia básica

Dr. Rossend Obach

Ipsen Pharma, SA, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 13.00 h SESIÓN ESPECIAL: CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A LA FARMACOLOGÍA EN ESPAÑA

13.00 - 15.00 h Almuerzo

15.00 - 17.00 h Asamblea SEF

19.00 h Visita al Museo Dalí y cena de clausura

# XXVI CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

## COMUNICACIONES ORALES PREMIADAS

### *Pharmacological characterization of functional $\alpha 9/\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors in chromaffin cells from the rat adrenal medulla*

*L.A. Olivos, M.V. Barahona, L.M. Solís-Garrido, C. Montiel, A.R. Artalejo*

*El reciente descubrimiento de receptores nicotínicos formados por las nuevas subunidades  $\alpha 9$  y  $\alpha 10$  en las células de los epitelios sensoriales del sistema vestibular y auditivo, ha motivado su búsqueda en estructuras del sistema nervioso autónomo, como las células cromafines de la médula adrenal, en las que podrían participar de forma singular -vía colocalización con canales de potasio activados por calcio de baja conductancia iónica, canales SK- en el acoplamiento excitación-secreción de catecolaminas.*

Las células cromafines de la médula adrenal comparten origen embriológico y características morfológicas y funcionales básicas con las neuronas simpáticas postganglionares, por lo que, al igual que éstas, generan potenciales de acción dependientes de la actividad de canales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles al potencial de membrana y almacenan catecolaminas, ATP y neuropéptidos en vesículas de secreción denominadas gránulos cromafines. El contenido de los mismos es vertido al torrente sanguíneo en respuesta a la acetilcolina liberada por las terminaciones del nervio esplácnico (Aunis y Langley, 1999). Una vez en la hendidura sináptica, la acetilcolina se combina con receptores nicotínicos y muscarínicos de la membrana plasmática produciendo la despolarización celular y la descarga de potenciales de acción con la consiguiente entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de canales dependientes de voltaje. La subsiguiente elevación de la concentración citosólica de  $\text{Ca}^{2+}$  desencadena la fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática y la liberación exocitótica del contenido vesicular (Artalejo, 1995). Estas características, junto con la facilidad de cultivo y la posibilidad de utilizar técnicas amperométricas (Chow et al., 1992) y de medida de la capacitancia celular (Neher y Marty, 1982) para el estudio de la exocitosis, han convertido a las células cromafines en un modelo ampliamente utilizado en estudios sobre neurosecreción. Además, la posibilidad de realizar registros electrofisiológicos en rodajas de tejido adrenomedular (Moser y Neher, 1997) permite el análisis de la sinapsis esplacno-suprarrenal y la utilización de esta preparación también como modelo en estudios de la neurotransmisión.

Los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChRs) son canales iónicos activados por ligando -el ligando endógeno es la acetilcolina- que median la transmisión sináptica rápida de las neuronas colinérgicas centrales y periféricas. En la periferia, los nAChRs intervienen en la generación de los potenciales sinápticos excitadores responsables de la transmisión en los ganglios autónomos y en la placa motora; a nivel central, los nAChRs han sido implicados en procesos de aprendizaje y en diferentes patologías como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, algunas formas de epilepsia y la conducta adictiva (Perry y Perry, 2004).

Los nAChRs están formados por cinco subunidades dispuestas en forma de roseta alrededor de un poro iónico. Cada subunidad consta de una única cadena polipeptídica que origina cuatro segmentos transmembrana. Los receptores neuronales contienen dos tipos de subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ . Se han descrito 9 subunidades  $\alpha$  diferentes ( $\alpha 2 - \alpha 10$ ) y 3  $\beta$  ( $\beta 2 - \beta 4$ ) que se asocian en múltiples combinaciones para formar receptores funcionales homoméricos (sólo las subunidades  $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$  y  $\alpha 9$ ) o heteroméricos (Millar, 2003). El sitio de unión de los agonistas abarca la subunidad  $\alpha$  y una subunidad adyacente,  $\alpha$  o  $\beta$ . La activación del receptor y la apertura del canal requiere la unión de al menos dos moléculas del agonista.

Los nAChRs más recientemente identificados son los formados por las subunidades  $\alpha 9$  (Elgoyhen et al., 1994) y la subunidad accesoria  $\alpha 10$  (Elgoyhen et al., 2001). Si bien las subunidades  $\alpha 9$  pueden constituir receptores homo-

**Olivos L.A.**  
**Barahona M.V.**  
**Artalejo A.R.**  
Dpto. Toxicología y  
Farmacología. Facultad de  
Veterinaria. Universidad  
Complutense de Madrid.

**Solís-Garrido L.M.**  
**Montiel C.**  
Dpto. Farmacología.  
Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de  
Madrid.

méricos al ser expresadas en ovocitos de *Xenopus laevis*, la coexpresión con la subunidad  $\alpha_{10}$  incrementa la funcionalidad de los mismos (Elgoyhen et al., 2001; Sgard et al., 2002). Hasta la fecha, las subunidades  $\alpha 9$  y  $\alpha 10$  han sido localizadas en el epitelio sensorial de los sistemas auditivo y vestibular, *pars tuberalis* de la adenohipófisis, ganglios raquídeos, queratinocitos y linfocitos, estando ausentes del sistema nervioso central (Elgoyhen et al., 2001; Lips, Pfeil y Kummer, 2002). Los receptores  $\alpha 9/\alpha 10$  presentan una farmacología peculiar entre los nAChRs. Así, son bloqueados de manera reversible por la  $\alpha$ -bungarotoxina ( $\alpha$ -Bgtx) y por antagonistas muscarínicos como la atropina, glicinérgicos como la estricnina, o gabérgicos como la bicuculina. Contrariamente a lo que sucede con el resto de los nAChRs, los receptores heteroméricos  $\alpha 9/\alpha 10$  son activados por el agonista muscarínico oxotremorina M (Oxo-M), y bloqueados por la nicotina (Elgoyhen et al., 2001; Sgard et al., 2002; Baker et al., 2004).

Las células cromafines de la médula adrenal poseen una población heterogénea de receptores nicotínicos. Diversos estudios farmacológicos, inmunocitoquímicos y de biología molecular (hibridación in situ, PCR-RT), han aportado evidencia de la expresión de las subunidades  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 7$   $\beta 2$  y  $\beta 4$  (Campos-Caro et al., 1997; Mousavi et al., 2001; Di Angelantonio et al., 2003), que se combinarían para dar lugar preferentemente a receptores heteroméricos  $\alpha 3\alpha 5\beta 4$  y  $\alpha 3\alpha 5\beta 2$ . El objetivo fundamental de nuestro trabajo ha sido el de establecer la presencia y, en tal caso, caracterizar funcionalmente el receptor  $\alpha 9/\alpha 10$  en las células cromafines de la médula adrenal de la rata.

Con ese propósito, hemos empleado cultivos primarios (1-7 días) de células cromafines obtenidas de la glándula adrenal de ratas Sprague Dawley de 8-10 semanas de edad, y recurrido a la configuración de célula entera de la técnica de "patch-clamp" para registrar las corrientes iónicas generadas por la activación de los receptores nicotínicos del conjunto de la membrana celular. Además, hemos utilizado un dispositivo de administración rápida de fármacos, dotado de válvulas de apertura electrónica controladas desde un ordenador y capaz de recambiar en 30 ms la solución que baña a una célula, para realizar aplicaciones sucesivas de pul-

sos breves (100 ms) de agonistas nicotínicos con nula desensibilización de las respuestas.

La acetilcolina y la nicotina, dos agonistas no selectivos de los diferentes subtipos de nAChRs indujeron corrientes de entrada ( $V_{in}$ , -70 mV) en las células cromafines con  $CE_{50}$  de 63 y 24  $\mu$ M, respectivamente. Asimismo, la colina, un agonista selectivo de los subtipos  $\alpha 7$  y  $\alpha 9/\alpha 10$  y la Oxo-M, un potente agonista del  $\alpha 9/\alpha 10$ , activaron corrientes que, respectivamente, alcanzaron magnitudes máximas del 13% ( $CE_{50}$ , 2393  $\mu$ M) y 27% ( $CE_{50}$ , 507  $\mu$ M) de la inducida por acetilcolina. Estos resultados, al tiempo que confirmaban la heterogeneidad de los nAChRs presentes en las células cromafines de la rata, sugerían –como aspecto novedoso– la presencia de los subtipos  $\alpha 7$  y  $\alpha 9/\alpha 10$  en dichas células. Si bien la metillicaconitina, un antagonista de los receptores  $\alpha 7$  bloqueó a concentraciones micromolar ( $CI_{50}$ , 1.98  $\mu$ M) las corrientes activadas por acetilcolina (50  $\mu$ M), el hecho de que el agonista selectivo de los receptores  $\alpha 7$ , GTS-21 (1-10  $\mu$ M), no indujera corriente alguna en el 90% de las células estudiadas (n=34) indicó que dicho receptor no constituye un componente mayoritario de la población de nAChRs de las células cromafines de la rata. Por otra parte, la  $\alpha$ -BgTx bloqueó parcialmente ( $E_{max}$ , 40,  $00 \pm 5,74\%$ ;  $CI_{50}$ , 3.13 nM) y de manera reversible ( $p < 0.05$ , n=5) las corrientes inducidas por Oxo-M (300  $\mu$ M), sugiriendo nuevamente la existencia de receptores  $\alpha 9/\alpha 10$ , en nuestro modelo celular. Finalmente, la capacidad de distintos fármacos antagonistas de receptores colinérgicos (d-tubocurarina, atropina) y gabérgicos (estricnina), y de la nicotina para inhibir las corrientes inducidas por Oxo-M sirvió para confirmar la participación de los receptores  $\alpha 9/\alpha 10$  en estas respuestas nicotínicas.

Estos resultados constituyen la primera prueba a favor de la presencia de nAChRs  $\alpha 9/\alpha 10$  funcionales en estructuras del sistema nervioso autónomo como son las células cromafines de la médula adrenal, al tiempo que plantean su posible implicación en el acoplamiento excitación-secreción de catecolaminas por la médula adrenal.

Este trabajo está financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (BFI2002-01093).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Artalejo, A.R. Electrical properties of adrenal chromaffin cells. En: The Electrophysiology of Neuroendocrine Cells. Herscheler, J. and Scherubl, H. (ed.). pp. 259-299. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995.
2. Aunis D & Langley K. (1999) Physiological aspects of exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla. *Acta Physiol Scand.* 167:89-97.
3. Baker, E.R., Zwart R., Sher, E. and Millar, N.S. (2004) Pharmacological properties of  $\alpha_9/\alpha_{10}$  nicotinic acetylcholine receptors revealed by heterologous expression of subunit chimeras. *Mol. Pharmacol.* 65: 453-460.
4. Campos-Caro A., Smillie F.I., Domínguez del Toro E., Rovira J.C., Vicente-Agullo F., Chapuli J., Juiz J.M., Sala S., Sala F., Ballesta J.J. and Criado M. (1997). Neuronal nicotinic acetylcholine receptors on bovine chromaffin cells: cloning, expression, and genomic organization of receptor subunits. *J. Neurochem.* 68: 488-497.
5. Chow R.H., von Ruden L. and Neher E. (1992) Delay in vesicle fusion revealed by electrochemical monitoring of single secretory events in adrenal chromaffin cells. *Nature* 356: 60-63.
6. Di Angelantonio S., Matteoni C., Fabbretti E. and Nistri A. (2003) Molecular biology and electrophysiology of neuronal nicotinic receptors of rat chromaffin cells. *Eur J Neurosci.* 17: 2313-22.
7. Elgoyhen, A.B., Johnson, D.S., Boulter, J., Vetter, D.E. and Heinemann, S. (1994) Alpha9: an acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. *Neuron* 79: 705-715.
8. Elgoyhen, A.B., Vetter, D.E., Katz, E., Rothlin, C.V., Heinemann, S. and Boulter, J. (2001) alpha10: A determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 3501-3506.
9. Lips, K.S., Pfeil, U. and Kummer, W. (2002) Coexpression of  $\alpha 7$  and  $\alpha 9/\alpha 10$  nAChRs in rat chromaffin cells.

# XXVI CONGRESO NACIONAL DE LA SEF COMUNICACIONES ORALES PREMIADAS

## *Interacciones entre hemo oxigenasa-1 y óxido nítrico en inflamación aguda y crónica*

*M.J. Alcaraz, P. Fernández, A.M. Vicente, F. Gomar y M.I. Guillén*

*La vía de hemo oxigenasa (HO) da lugar a la formación de un número de mediadores que participan en numerosos procesos fisiopatológicos. La expresión de HO-1 puede tener un papel citoprotector frente al estrés oxidativo. El interés terapéutico de la modulación de esta proteína, especialmente en relación con enfermedades cardiovasculares, el trasplante de órganos y procesos inflamatorios ha sido destacado recientemente (1) por el Prof. Abraham (New York Medical College), Dr. Perrella (Harvard Medical School), Dr. Alam (Ochsner Clinic Foundation), Dr. Ishikawa (Fukushima Medical University) y el Dr. Motterlini (Northwick Park Institute for Medical Research).*

La actividad HO cataliza la degradación del grupo hemo, liberando hierro, que es secuestrado por ferritina, y generando CO y biliverdina, que es reducida a bilirrubina por la actividad biliverdina reductasa. Varios productos derivados de la actividad HO poseen una interesante actividad biológica. Por ejemplo, biliverdina y bilirrubina tienen propiedades anti-oxidantes e inhibidoras de la adhesión leucocitaria al endotelio. Además, el CO es un transmisor gaseoso con una actividad similar al óxido nítrico (NO) en algunos aspectos, como es la activación de guanilato ciclasa y la generación de GMPc. El CO produce vasodilatación así como inhibición de la agregación plaquetaria y de la apoptosis en diversos tipos celulares. Existen tres isoenzimas de HO: HO-2 y HO-3 son constitutivas, mientras que HO-1 es inducida en respuesta a estímulos como estrés oxidativo, citoquinas, endotoxinas, radiaciones, etc. La inducción de HO-1 depende de varios factores de transcripción, especialmente Nrf2, cuya activación lleva a una rápida síntesis de HO-1 (2). Dicha activación puede ser producida por estrés oxidativo y por fármacos (3). Estudios previos han destacado que el NO y las especies reactivas derivadas,

como peroxinitrito son potentes inductores de HO-1 en un amplio número de tipos celulares (4-6).

Hemos estudiado las interacciones entre el NO y HO-1 *in vivo*, en un modelo de inflamación, la bolsa de aire en ratón inyectada con zimosán, así como *in vitro*, empleando células primarias humanas procedentes de pacientes de osteoartritis y artritis reumatoide.

El modelo de bolsa de aire en ratón permite evaluar la formación de exudado inflamatorio y la migración celular (7,8). También podemos cuantificar los niveles de mediadores en los exudados, como metabolitos derivados del NO (fluorimetría), etc. Por otro lado, permite estudiar la expresión de proteínas como HO-1 y NO sintasa inducible (NOSi) por western blot, en las células presentes en los exudados. Así, hemos demostrado que el NO participa en la inducción de HO-1 en este modelo de inflamación, por la secuencia temporal de expresión y formación de metabolitos y por las reducciones en la expresión de HO-1 que producen los inhibidores de la actividad NOSi. En este modelo, el aumento de la expresión de

**M.J. Alcaraz,  
P. Fernández  
A.M. Vicente**  
Dpto. de Farmacología,  
Universidad de Valencia,  
Spain.

**F. Gomar**  
Dpto. de Cirugía,  
Universidad de Valencia,  
Spain.

**M.I. Guillén**  
Dpto. Química, Bioquímica  
y Biología Molecular. Univ.  
Cardenal Herrera-CEU.  
Valencia.

HO-1 que se consigue por la administración de hemina, tiene efectos antiinflamatorios, inhibiendo la acumulación de exudado y la migración leucocitaria. La producción de NO está inhibida en estas condiciones, lo que podría ser consecuencia de la modulación de la expresión o de la actividad de NOSi por HO-1. Para determinar este extremo, se realizaron estudios de expresión de la proteína y de la actividad enzimática NOSi, determinando la conversión de arginina en citrulina por el método radiométrico. De esta forma observamos que el aumento de la actividad HO-1 tiene como consecuencia la disminución de la actividad NOSi *in vivo*. Estos resultados apoyan un modelo de interacción NO-HO-1 en el que un aumento en la producción de NO como ocurre durante un proceso inflamatorio, en el que existe inducción de NOSi, tiene como consecuencia la expresión de HO-1, cuya actividad lleva a su vez a la disminución de la actividad NOSi y por tanto, de la excesiva producción de NO. Podría representar un mecanismo protector para limitar la citotoxicidad de los niveles elevados de NO.

Se han realizado cultivos primarios de condrocitos procedentes de pacientes de osteoartritis y de artritis reumatoide. Las muestras de cartílago se trataron con hialuronidasa y después con colagenasa en medio DMEM/Ham's F-12 para aislar los condrocitos. Los experimentos se realizaron con células en cultivo primario. En estas células existe un nivel basal de expresión de HO-1, superior al presente en líneas celulares. También hemos observado la expresión de HO-1 en cartílago intacto mediante técnicas de inmunohisto-

química. *In vitro*, hemos demostrado que NO aumenta la expresión de la proteína HO-1 (western blot) y de su ARNm (northern blot) y por tanto se comporta como inductor de HO-1 en células primarias humanas procedentes de situaciones en las que existe inflamación crónica. En estas células, hemos realizado ensayos de inducción de NOSi mediante la incubación con citoquinas como interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Las citoquinas proinflamatorias son mediadores de gran importancia en la progresión y mantenimiento de los procesos inflamatorios crónicos, participando en los mecanismos implicados en la degeneración articular. Por otro lado, hemos modulado la expresión y actividad de HO-1 tanto en condiciones basales como tras estimulación con IL-1 $\beta$ . Para ello hemos utilizado fármacos inductores de HO-1, como cobalto-protoporfirina e inhibidores como tin-protoporfirina y cromo-mesoporfirina. De esta forma se ha observado que el aumento de HO-1 tiende a disminuir la actividad y/o expresión de NOSi, mientras que la inhibición de HO-1 produce el efecto contrario. Los resultados de estos ensayos apoyan por tanto la hipótesis de una regulación negativa de NOSi por HO-1.

En resumen, HO-1 puede ser inducida durante procesos inflamatorios como un mecanismo de protección celular. El resultado de la inducción de HO-1 es la disminución de la expresión y/o actividad de enzimas como NOSi y de la formación de mediadores inflamatorios. En algunos casos, esta inducción podría estar relacionada con los fenómenos de reparación tisular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alcaraz, M. J. Modulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target. *Curr. Pharm. Des.* 2004, 9.
- Alcaraz, M. J., P. Fernandez, and M. I. Guillen. Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase-1 pathway. *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9:2541-2551.
- Alcaraz, M. J., A. M. Vicente, A. Araico, J. N. Dominguez, M. C. Terencio, and M. L. Ferrándiz. Role of nuclear factor-kappaB and heme oxygenase-1 in the mechanism of action of an anti-inflammatory chalcone derivative in RAW 264.7 cells. *Br. J. Pharmacol.* 2004, 142:1191-1199.
- Alcaraz, M. J., A. Habib, C. Créminon, A. M. Vicente, M. Lebre, S. Lévy-Toledano, and J. Maclouf. Heme oxygenase-1 induction by nitric oxide in RAW 264.7 macrophages is upregulated by a cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Biochim. Biophys. Acta* 2001, 20370:1-4.
- Alcaraz, M. J., A. Habib, M. Lebre, C. Créminon, S. Lévy-Toledano, and J. Maclouf. Enhanced expression of haem oxygenase-1 by nitric oxide and anti-inflammatory drugs in NIH 3T3 fibroblasts. *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130:57-64.
- Vicente, A. M., M. I. Guillen, and M. J. Alcaraz. Modulation of haem oxygenase-1 expression by nitric oxide and leukotrienes in zymosan-activated macrophages. *Br. J. Pharmacol.* 2001, 133:920-926.
- Posadas, I., M. C. Terencio, I. Guillén, M. L. Ferrándiz, J. Coloma, M. Payá, and M. J. Alcaraz.

# XXVI CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

## PREMIO AL MEJOR POSTER

*Respuestas vasculares inducidas por activación de receptores de 5 HT en riñón aislado. Cambios producidos por la diabetes experimental.*

**Mónica García, Asunción Morán, María Luisa Martín, Luis San Román, Jean-Jacques Helwig, Mariette Barthelmebs**

*La 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) es un neurotransmisor a nivel central y periférico, que posee importantes acciones a nivel vascular. Durante el desarrollo de la Diabetes Mellitus se han visto alteraciones tanto en los niveles de la 5-HT como a nivel renal (nefropatía diabética).*

Muchos estudios han analizado el efecto de la 5-hidroxitriptamina en el sistema cardiovascular, habiéndose descrito acciones vasoconstrictoras y vasodilatadores, bradicardia o taquicardia, hipotensión o hipertensión. Estas respuestas dependen de muchos factores entre los que se encuentra la especie animal a estudiar, el tono vascular basal, el lecho vascular que se esté estudiando, la dosis empleada, las condiciones experimentales y en mayor grado la naturaleza de los receptores involucrados, así como la presencia de otras sustancias vasoactivas en el medio. (1, 2 y 3).

A nivel renal, concretamente en lecho vascular autoperfundido de rata *in situ* nuestro grupo ha descrito efectos serotoninérgicos vasoconstrictores locales mediados por la activación de receptores 5-HT<sub>2</sub> con un incremento de la formación de angiotensina II, ya que como mecanismo indirecto, 5-HT induce una mayor actividad enzimática de la ECA (4).

La Diabetes se ha asociado con un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares, que pueden afectar a diversos órganos tales como los ojos, el riñón, alteraciones cardíacas y arterioesclerosis. La etiología de estas complicaciones a nivel vascular es bastante compleja y ya se han descrito, entre dichas complicaciones, cambios a nivel de la expresión de receptores de serotonina (5) o de las respuestas vasculares a la misma (6, 7, 8 y 9).

En base a todo lo anteriormente expuesto el objetivo en este trabajo fue evaluar las respuestas vasculares producidas en riñón aislado perfundido por la activación de receptores 5-HT y analizar los cambios que se producen durante la Diabetes experimental.

La técnica utilizada fue la preparación de riñón aislado perfundido de rata (10), utilizándose ratas Wistar macho (250-350 g), que se dividieron en dos grupos, un grupo control y otro de animales tratados, que se hicieron diabéticos por medio de una única inyección de estrepto-zotocina (60 mg/kg, i.v.); a los animales control se les administró tampón citrato pH=4.5 (vehículo en el que había sido disuelto la estreptozotocina) y ambos grupos permanecieron estabulados durante 28 días. Una vez transcurrido este tiempo los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.) se diseccionaron extrayendo el riñón derecho y colocándolo en una bandeja termostatazada, e inmediatamente después se sacrificaron. El riñón derecho extraído se perfundió a través de un catéter colocado en la arteria mesentérica superior. El circuito de perfusión era un circuito abierto en el que se recogía el exudado por la vena renal derecha. El medio de perfusión utilizado fue una solución Tyrode a 37°C y oxigenada (95% O<sub>2</sub>/ 5% CO<sub>2</sub>), de composición (mM): NaCl 137, KCl 2.7, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl<sub>2</sub> 1.1, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42, NaHCO<sub>3</sub> 12, glucosa 10, pH 7.4. Durante el periodo de estabilización de 30 minutos, el flujo de perfusión renal se ajusta a 8 ml/min (que permite que el riñón tenga un flujo similar a la presión arterial del animal) (11). Una perfusión de KCl a concentración de 100 mM durante 10 minutos permite estabilizar las respuestas vasculares de la preparación. En algunos experimentos se añadió al medio de perfusión N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginina (L-NNA, 100 μM) para inhibir la actividad de la NO sintasa.

Una vez transcurrido el periodo de estabilización se procede a la perfusión de agonistas y antagonistas en la zona próxima al riñón, estableciéndose varios grupos de trabajo:

**Mónica García**  
Inserm E0015. Faculté de Médecine. Université Louis Pasteur. Strasbourg, France.  
Lab. Farmacognosia y Farmacología. Dpto. Fisiología y Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. España.

**Asunción Morán  
María Luisa Martín  
Luis San Román**  
Lab. Farmacognosia y Farmacología. Dpto. Fisiología y Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. España.

**Jean-Jacques Helwig  
Mariette Barthelmebs**  
Lab. Farmacognosia y Farmacología. Dpto. Fisiología y Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. España.

Realización de curvas dosis-respuesta a diversos agentes tanto en riñón de rata normoglucémica (control) como diabética.

Estudio de las respuestas vasoconstrictoras, valoradas mediante los cambios en la presión de perfusión renal para 5-HT (en presencia y ausencia de L-NNA),  $\alpha$ -metil-5-HT, DOI, BW723C86 y 1-fenilbiguanida (agonistas selectivos de receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, respectivamente).

Estudio de las respuestas vasodilatadoras, como porcentaje de reversión del tono inducido por fenilefrina, de 8-OH-DPAT y CGS-12066B respectivamente (en presencia y ausencia de L-NNA), agonistas selectivos de receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>.

Todos los datos fueron expresados como media  $\pm$  desviación estándar de al menos cinco experimentos. Los resultados fueron analizados por un ANOVA de dos vías y las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando  $P < 0.05$ .

la 5-HT indujo contracción concentración-dependiente en la vasculatura renal. Dicha respuesta fue reproducida por  $\alpha$ -metil-5-HT y en menor medida por DOI ( $EC_{50} = 338 \pm 45, 490 \pm 57$  y  $14 \pm 2$  nM;  $E_{max} = 193 \pm 10, 156 \pm 7$  y  $67 \pm 6$  mmHg respectivamente,  $n=5-8$ ), mientras que BW723C86 y 1-fenil-biguanida no produjeron ninguna respuesta vasoconstrictora.

Un mes después de la inducción de la Diabetes por estreptozotocina, las respuestas vasoconstrictoras renales a bajas concentraciones de 5-HT estaban en cierto modo potenciadas ( $EC_{50} = 133 \pm 26$  nM para diabéticas,  $P < 0.001$ ), como también lo estaban, e incluso en mayor medida, las respuestas a  $\alpha$ -metil-5-HT y DOI. Sin embargo la Diabetes tiene efectos variables sobre el máximo efecto constrictor ( $E_{max}$ ): disminuido para 5-HT ( $E_{max} = 136 \pm 8$  mmHg,  $P < 0.01$ ), no modificado para  $\alpha$ -metil-5-HT y aumentado para DOI.

La presencia de L-NNA (100  $\mu$ M) en el medio de perfusión desplaza la curva concentración-respuesta de 5-HT hacia la izquierda, tanto en riñones procedentes de animales diabéticos como normoglucémicos. La potenciación inducida por la diabetes sobre las respuestas constrictoras de 5-HT se mantiene en presencia de L-NNA, demostrando así que esta potenciación no está ligada a modificaciones en la síntesis de NO.

El efecto vasodilatador está mediado por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>, ya que se obtiene una vasodilatación que llega a ser del 80% para las concentraciones mayores utilizadas de 8-OH-DPAT (5  $\mu$ M,  $73 \pm 6$  % relajación,  $n=5$ ), agonista selectivo de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, y de CGS-12066B (1.5  $\mu$ M,  $83 \pm 1$  % relajación,  $n=8$ ), agonista selectivo de receptores 5-HT<sub>1B</sub>. La Diabetes Mellitus no modifica ninguna de las respuestas vasodilatadoras inducidas por estos agonistas.

Como conclusión del trabajo realizado, podemos decir que los receptores de serotonina están implicados en respuestas tanto vasoconstrictoras, mediadas principalmente a través de receptores 5-HT<sub>2</sub>, como vasodilatadoras, mediadas por receptores 5-HT<sub>1</sub> a nivel renal. Las respuestas vasoconstrictoras renales están aumentadas en ratas diabéticas y pueden contribuir al fallo renal progresivo que se produce en la nefropatía diabética.

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar las respuestas vasculares renales producidas por la activación de receptores de 5-HT y analizar las modificaciones durante la Diabetes.

Los experimentos se realizaron en riñón aislado perfundido de ratas Wistar controles y diabéticas (estreptozotocina, 60mg/kg, i.v.). Los riñones fueron perfundidos con solución Tyrode a flujo constante (circuito abierto). Las respuestas vasoconstrictoras fueron obtenidas para 5-HT y para agonistas selectivos de receptores 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha$ -metil-5-HT y DOI. Las acciones vasodilatadoras fueron evaluadas como porcentaje de reversión del tono inducido por fenilefrina y se estudiaron para los agonistas selectivos de receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> (8-OH-DPAT y CGS-12066B). La inducción de la diabetes potenció el efecto vasoconstrictor de 5-HT y de  $\alpha$ -metil-5-HT; sin embargo, la respuesta máxima es variable. Las respuestas vasodilatadoras a 8-OH-DPAT y a CGS-12066B no están modificadas en Diabetes. La potenciación de la respuesta a serotonina no está ligada a modificaciones en el NO ya que persisten durante la perfusión de L-NNA.

En conclusión, las respuestas vasoconstrictoras renales a 5-HT están aumentadas en Diabetes y pueden contribuir al fallo renal progresivo de la nefropatía diabética.

## BIBLIOGRAFÍA

- Houston, D.S., Vanhoutte, P.M.: Serotonin and the vascular system. Role in the health and disease, and implications for the therapy. *Drugs*, 1986; 31(2):149-163.
- Vanhoutte, P.M.: Cardiovascular effects of serotonin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1987; 10: S8-S11.
- Villalón, C.M., Terron, J.A., Hong, E., Saxena, P.R.: The cardiovascular effects of serotonin receptors agonists and antagonists (I). *Archivos del Instituto de Cardiología de México*, 1993; 63:441-447.
- Morán, A., Velasco, C., Martín, M.L., San Román, L.: Renal vasoconstrictor responses to 5-hydroxytryptamine in the in situ autoperfused rat kidney. Involvement of angiotensin II and the 5-HT<sub>2</sub> receptor activation. *European Journal of Pharmacology*, 1997; 330:205-211.
- Sandrini, M., Vitale, G., Vergoni, A.V., Ottani, A., Bertolini, A.: Streptozotocin-induced diabetes provokes changes in serotonin concentration and on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in the rat brain. *Life Science*, 1997; 60:1393-1397.
- James, G.M., Hodgson, W.C.: Attenuated 5-HT<sub>2</sub> receptor-mediated responses in hindquarters of diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 1995; 294(1): 109-115.
- el-Kasef, H.: Hyperglycemia increased the responsiveness of isolated rabbit's pulmonary arterial rings to serotonin. *Pharmacology*, 1996; 53(3) :151-159.
- Miranda, F.J., Alabadi, J.A., Llorens, S., Ruiz de Apodaca, R.F., Centeno, J.M., Alborch, E.: Diabetes-induced changes in endothelial mechanisms implicated in rabbit carotid arterial response to 5-hydroxytryptamine. *European Journal of Pharmacology*, 2000; 401(3):397-402.
- Bagwell, C.A., Brophy, C.: Enhanced arterial contractile responses in diabetic hypercholesterolemic pig carotid arteries. *International Journal of Surgery Investigation*, 2000; 1(6):477-481.
- Schmidt, M., Imbs, J.L.: The isolated perfused kidney. *Journal of Pharmacology*, 1981; 12(1):103-109.
- Bagate, K., Develioglu, L., Grima, M., De Jong, W., Simmons, W.H., Imbs, J.L., Barthelmebs, M.: Vascular catabolism of bradykinin in the isolated perfused rat kidney. *European Journal of Pharmacology*, 2000; 407(3):317-325.



# XXVI CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

## PREMIO AL MEJOR POSTER

### *La galantamina produce una señal de Ca<sup>2+</sup> en el núcleo y aumenta la secreción provocada por acetilcolina en células cromafines*

*J.J. Bravo-Cordero, R. Olivares, J.G. Eguiagaray, J.Fuentealba, A.G. García*

*El calcio (Ca<sup>2+</sup>) constituye hoy en día uno de los segundos mensajeros más importantes y más estudiados de los mecanismos intracelulares de señalización, su participación en un sinnúmero de ellos lo convierte en un catión imprescindible para el funcionamiento celular. Procesos como por ejemplo la expresión de proteínas, la diferenciación celular, la liberación de neurotransmisores (Berridge, 1998), u otros como la muerte celular (Mattson y col., 1991; Meier y col., 1997; Phillips y col., 1999) son finamente regulados por la señal espacio-temporal de Ca<sup>2+</sup> que se pueda generar en el citosol.*

Hoy no tenemos la capacidad de discriminar con que intensidad debe incrementarse el Ca<sup>2+</sup> citosólico para activar uno u otro de estos procesos; sin embargo, sabemos que elevaciones indiscriminadas del catión en el citosol, provocan la disrupción del potencial de membrana mitocondrial, la apertura del poro de transición mitocondrial, la liberación de citocromo C y la muerte celular por apoptosis. Paralelamente, sabemos que elevaciones discretas del Ca<sup>2+</sup> en el citosol son capaces de estimular la expresión de proteínas que previenen de la muerte por apoptosis (proteínas antiapoptóticas como es Bcl-2).

Dentro de este marco, el estudio de diversas moléculas capaces de prevenir la muerte por apoptosis de las células, frente a determinados estímulos tóxicos, constituyen un interesante modelo para estudiar su participación en los procesos de homeostasis intracelular del Ca<sup>2+</sup>. Desde este punto de vista nos interesó estudiar un fármaco que actualmente se emplea en el tratamiento de las fases leves de la enfermedad de Alzheimer, la galantamina (Arroyo y col., 2002).

Actualmente está claramente establecido que la galantamina es un modesto inhibidor de la acetilcolinesterasa (la enzima encargada de la hidrólisis de la ACh) y un modulador alostérico del receptor nicotínico de tipo neuronal (nAChR). Recientemente, en nuestro grupo hemos demostrado que la galantamina posee un efecto neuroprotector y antiapoptótico, al tiempo que incrementa la expresión de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  y de la proteína antiapoptótica Bcl-2 (Arias y col., 2004).

Sobre la base de que la regulación de la expresión génica de estas proteínas puede depender de una señal de Ca<sup>2+</sup> intracelular (Berridge, 1998) que viaje desde el citosol al núcleo con unas determinadas características (patrón espacio-temporal), quisimos indagar si el efecto antiapoptótico de galantamina estaba mediado por un mecanismo que involucrase cambios en el Ca<sup>2+</sup> intracelular.

Para realizar estos estudios, nos valimos de la microscopía confocal y de la sonda fluorescente sensible a Ca<sup>2+</sup>, Fluo-3 AM; y así estudiamos los cambios en los niveles intracelulares de Ca<sup>2+</sup> cuando las células se

---

*J.J. Bravo-Cordero, R. Olivares, J.G. Eguiagaray, J.Fuentealba, A.G. García*  
Instituto Teófilo Hernando,  
Departamento de  
Farmacología y Terapéutica,  
Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de  
Madrid.

---

**Correspondencia:**  
Departamento de  
Farmacología y Terapéutica  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de  
Madrid  
T: 34-914975384  
F: 34-914975380  
correo-e:  
jorge.fuentealba@uam.es

trataban con la galantamina. Empleamos como modelo celular las células cromafines bovinas, células que comparten un origen embrionario similar a las neuronas (ectodermal) y que poseen una gran similitud en sus estructuras de membrana (canales de calcio dependientes de voltaje, nAChR, etc). Cuando superfundimos las células con una solución enriquecida en  $\text{Ca}^{2+}$  (10 mM) en presencia o ausencia de concentraciones que habían demostrado ser neuroprotectoras en nuestro grupo (3  $\mu\text{M}$ ); observamos que cuando estaba presente la galantamina se producía un leve y discreto aumento tanto de la fluorescencia nuclear como de la fluorescencia citosólica, tras perfundir las células durante un periodo de 10 minutos con galantamina. Este incremento era significativo respecto de lo que ocurría cuando aplicábamos una solución rica en  $\text{Ca}^{2+}$  pero sin el fármaco.

Por otra parte, hemos encontrado que cuando incubábamos crónicamente poblaciones de células cromafines bovinas (5 millones) con galantamina 3  $\mu\text{M}$ , no observábamos un aumento significativo en la liberación de neurotransmisores (adrenalina, noradrenalina y dopamina) mediada por ACh; sin embargo cuando a éstas células incubadas durante 24 horas con el fármaco las estimulábamos con pulsos de ACh, manteniendo la galantamina, durante el pulso de ACh (aplicación crónica más aguda), sí era posible observar un aumento significativo en la liberación de catecolaminas.

Esto nos sugería, que la galantamina estaba generando un efecto directo sobre algún componente de la cascada de eventos de la secreción mediado por ACh, que en principio se vería favorecido por una facilitación en la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  tal como sugieren los experimentos de medición de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . ¿Cómo

enlazamos la posibilidad de que galantamina aumente discretamente la señal de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular con una mediación en el incremento de la respuesta secretora inducida por ACh en presencia de galantamina? Esta es la siguiente etapa de nuestra investigación. Comprender el funcionamiento de estos mecanismos abre una nueva vía de investigación en la búsqueda de fármacos neuroprotectores para tratar la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades de tipo neurodegenerativas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arias, E., Ales, E., Gabilan, N.H., Cano-Abad, M.F., Villarroya, M., García, A.G. and Lopez, M.G. (2004) Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, **46**, 103-114.
2. Arroyo, G., Aldea, M., Fuentealba, J. and García, A.G. (2002) [Nicotinic Receptor, galantamine and Alzheimer disease]. *Rev Neurol*, **34**, 1057-1065.
3. Berridge, M.J. (1998) Neuronal calcium signaling. *Neuron*, **21**, 13-26.
4. Mattson, M.P., Rychlik, B., Chu, C. and Christakos, S. (1991) Evidence for calcium-reducing and excitatory-protective roles for the calcium-binding protein calbindin-D28k in cultured hippocampal neurons. *Neuron*, **6**, 41-51.
5. Meier, T.J., Ho, D.Y. and Sapolsky, R.M. (1997) Increased expression of calbindin D28k via herpes simplex virus amplicon vector decreases calcium ion mobilization and enhances neuronal survival after hypoglycemic challenge. *J Neurochem*, **69**, 1039-1047.
6. Phillips, R.G., Meier, T.J., Giuli, L.C., McLaughlin, J.R., Ho, D.Y. and Sapolsky, R.M. (1999) Calbindin D28K gene transfer via herpes simplex virus amplicon vector decreases hippocampal damage in vivo following neurotoxic insults. *J Neurochem*, **73**, 1200-1205.

# Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

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

## Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Cómo enviar un artículo

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

- 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

