

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**

AFT VOL.10 Nº2

JUNIO 2012

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Farmacogenética

Farmacovigilancia

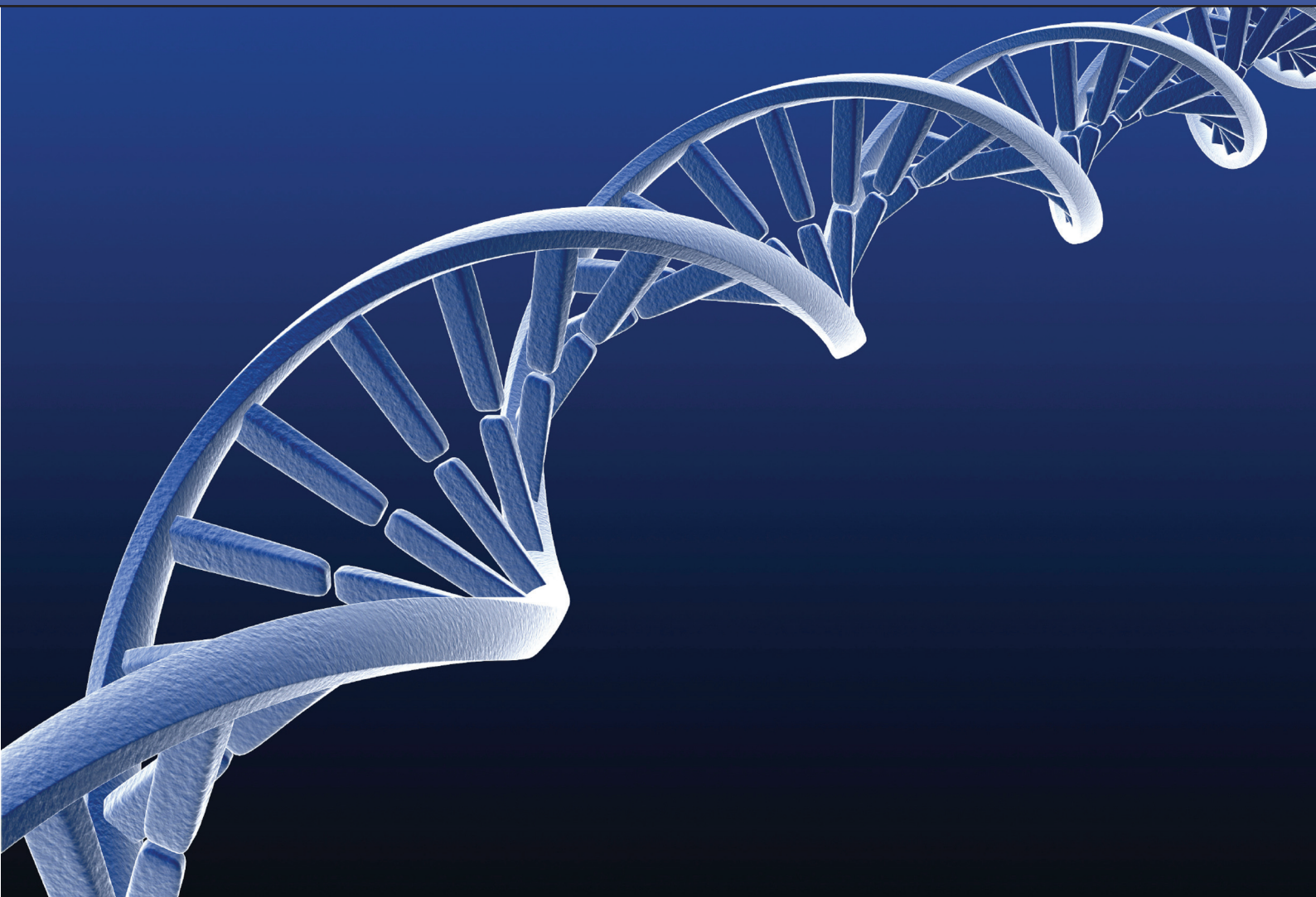
Casos farmacoterápicos

Ensayos clínicos comentados

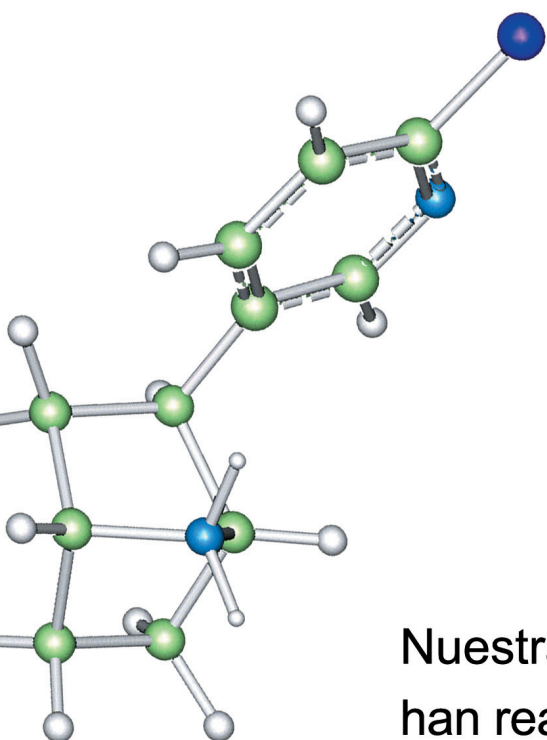
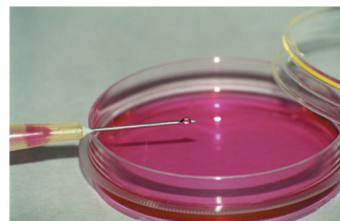
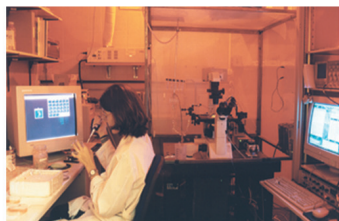
Farmacoeconomía

La SEF informa

*Cómo se establece la relevancia clínico-farmacológica
de polimorfismos*



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
Telf./fax: 914 973 120
ith@uam.es



**Instituto
Teófilo Hernando**
de I+D del Medicamento



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio González Correa

CONSEJO ASESOR:

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francisc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

DISTRIBUCIÓN

Eva María Pérez Sacristán

Teléfono: 914 973 720

Correo-e.: evamaria.psacristan@uam.es

PUBLICIDAD: CECILE PUBLICIDAD

Javier Area Usatorre

Teléfono: 915 013 543

Correo-e.: javierarea@cclpublicidad.com

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento y, preferentemente, AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas.

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Producción Gráfica: PyN Producción Gráfica

Imprime: PyN Producción Gráfica

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Trada: 3.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 3740

correo-e: ith@uam.es

<http://www.ifth.es>

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Clara Faura Giner

Teresa Millán Rusillo

Pilar D'Ocón Navaza

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

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:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Catalina Alarcón de la Lastra

Juan López Blemonte

Eric Patrouillard

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Saldaña Sánchez

Manuel Vázquez Carrera

Josep Verges Milano

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río Zambra (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Clara Faura Giner (Alicante), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga), Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (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 Saldaña Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

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



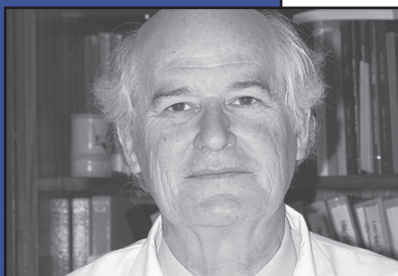
VOL 10 N°2

ÍNDICE



85

85 *Editorial de la Presidenta*
Actividades de la SEF



87

87 *Editorial del Director*
Biológicos en la Princesa

90 *Nota del Director*

91 *Farmacogenética*
Cómo se establece la relevancia clínico-farmacológica de polimorfismos

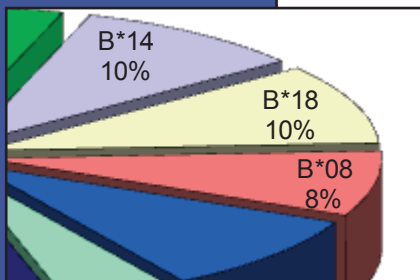
95 *Asociación del alelo HLA-B*5701 con reacciones de hipersensibilidad por abacavir*

98 *Farmacovigilancia*
Notas de la AEMPS

108 *Casos farmacoterápicos*
¿Podemos fiarnos de los genéricos de fármacos con estrecho índice terapéutico?



91



95

110 *Ensayos clínicos comentados*
Cirugía bariátrica para controlar la diabetes

112 *La combinación de dos fármacos antidepresivos no mejora la eficacia*



Sociedad Española
de Farmacología

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

119

115 *Farmacoeconomía*
Plan de actuación de ARA II en la Comunidad de Madrid



119 *La SEF informa*
120 *Programa EPHAR 2012*

120

137 *Normas para los autores*

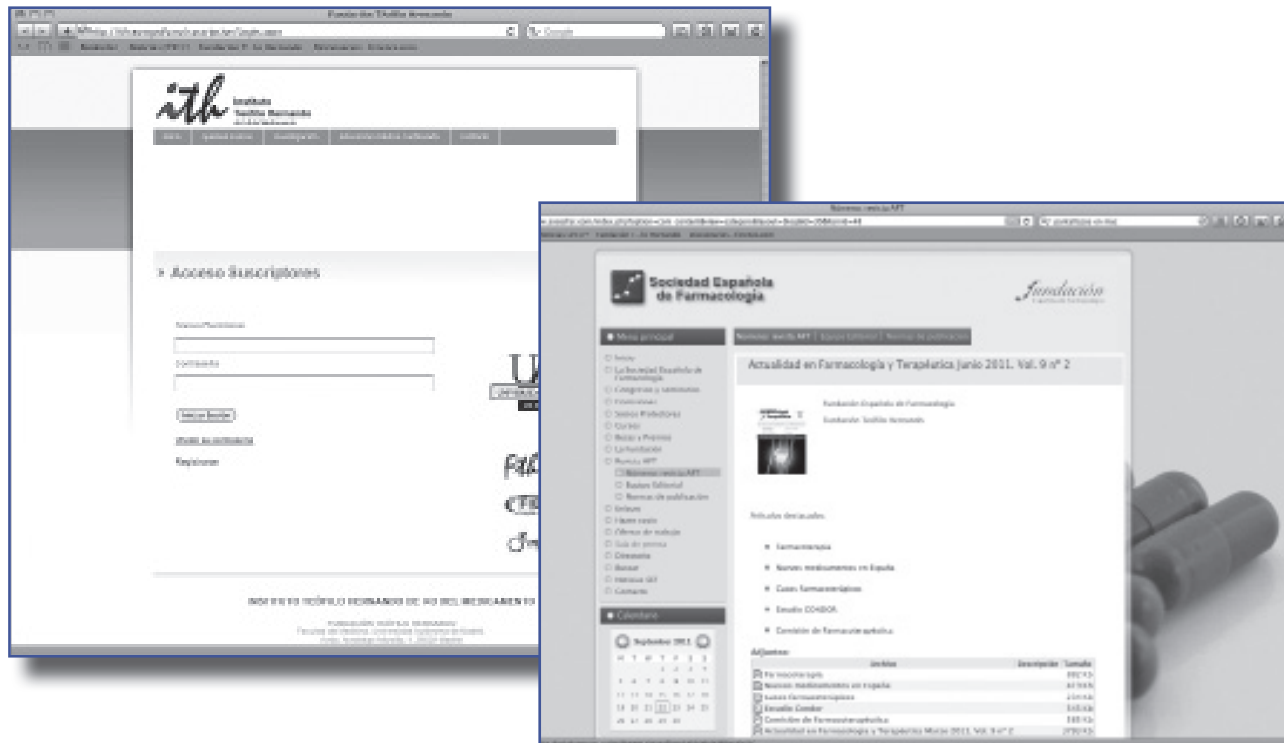
Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



Revista

Actualidad en Farmacología y Terapéutica

Dese de alta en las direcciones web www.socesfar.com y www.ifth.es/registro.aspx



Sus datos son de carácter personal y serán tratados de acuerdo con lo que dispone la normativa en vigor sobre Protección de Datos. Puede hacer uso de su derecho de oposición, acceso, rectificación, cancelación y revocación de sus datos enviando un correo-e a: ith@uam.es o dándose de baja en los portales de internet.



Mª Teresa Tejerina
Doctora en Medicina.
Catedrática del
Departamento de
Farmacología de
la Universidad
Complutense de Madrid.
Presidenta de la SEF.

Actividades de la SEF

La Sociedad Española de Farmacología en su filosofía de estar presente en la sociedad civil y apoyar a todos sus miembros, está organizando y apoyando actividades tanto dentro de la Sociedad como en colaboración con otras Sociedades Científicas.

Así estamos organizando un curso en colaboración con SEMERGEN que lo hemos denominado **“Actualización y Utilidad de nuevos fármacos en Atención primaria. Novedades en la Terapéutica”**. La aparición de nuevos fármacos y su utilización en la práctica clínica habitual, requiere un conocimiento farmacológico de los mismos para poder utilizarlos de forma eficiente.

Los médicos de familia, se encuentran en ocasiones bombardeados por nuevas moléculas para enfermedades que ya tiene tratamiento o pertenecen a una misma familia, siendo difícil conseguir conclusiones objetivas.

Por ello, es muy importante tener un buen conocimiento del fármaco, saber cual es su indicación, como actúan, que aportan con respecto a los conocidos y los beneficios que conlleva para el paciente.

Esta realidad con la que se enfrenta diariamente el médico de familia en su práctica diaria nos ha llevado a organizar un curso de actualización y utilidad de nuevos fármacos en atención primaria.

Los objetivos del curso:

- actualizar los conocimientos de los nuevos fármacos para el médico de atención primaria.
- realizar una utilización más eficiente de los fármacos.
- valorar las aportaciones en la clínica habitual de las nuevas moléculas.
- conocer las semejanzas y diferencias entre estas nuevas moléculas y las que ya están siendo utilizadas en la actualidad.
- valorar el coste-beneficio de estos nuevos fármacos.

La estructura del curso será de 2 sesiones al mes, de 4 horas de duración donde se valorarán 2 fármacos, con un total de 8-10 sesiones (4-5 días). En cada una de las sesiones habrá un ponente farmacólogo que explique los aspectos farmacológicos de la nueva molécula y por tanto responda a la pregunta ¿Qué aporta el fármaco? Y un segundo ponente que hable de los Aspectos Clínicos: y responda la pregunta ¿En qué cambia la práctica clínica?, seguirá un coloquio donde se puedan re-

solver las dudas planteadas por los asistentes. Creemos que los farmacólogos tenemos mucho que aportar en el conocimiento del fármaco y la SEF debe de ser una sus plataformas.

Por otro lado no nos olvidamos de los socios y como ya comentaba en la editorial anterior, la SEF otorgará 20 bolsas de viaje para la asistencia al congreso de jóvenes farmacólogos, hemos tenido un gran número de solicitudes, desafortunadamente no podremos atender todas la peticiones, esperamos que esto no desanime a nuestros jóvenes. De la misma forma hemos recibido un gran número de solicitudes que optan al Premio Joven investigador de la SEF. Sin duda alguna cada vez resulta más difícil la elección al concurrir jóvenes farmacólogos con una trayectoria científica espléndida, lo que por otra parte nos hace sentirnos muy contentos. Por otro lado, otorgará, como vie-

ne siendo habitual, premios a las mejores comunicaciones tanto en formato oral como en formato cartel. Contaremos también con el premio Almirall 2012, convocado por Laboratorios Almirall y la Sociedad Española de Farmacología, al mejor proyecto en el área de Farmacología, dotado con 9000 euros, y se otorgarán 3 Premios patrocinados por BIOIBERICA dotados con 1.000 euros cada uno las mejores comunicaciones en el ámbito de las patologías que cursan con dolor e inflamación.

Con el deseo de que nos veamos en la cita que tenemos en Granada y de que podáis disfrutar de un merecido descanso veraniego un abrazo.

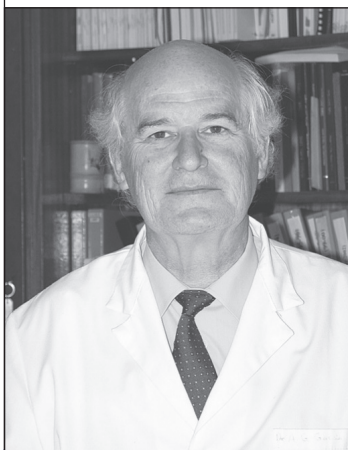
Un fuerte abrazo,

Teresa Tejerina.



No es el crítico el que cuenta, ni aquél que señala al fuerte que tropieza o cuándo el hacedor de proezas podría haberlas hecho mejor. El mérito pertenece a aquél que está realmente en el campo de batalla, cuyo rostro está desfigurado por el polvo, el sudor y la sangre; que se esfuerza valientemente; que yerra y se queda corto una y otra vez; que sabe de grandes entusiasmos, de gran devoción; que se dedica a una causa digna; que, en el mejor de los casos, conoce al final el triunfo del gran logro y, en el peor de los casos, si fracasa, al menos fracasa mientras se atreve, de manera que su lugar nunca estará entre aquellas temerosas almas que no conocen ni la victoria ni la derrota.

Theodore Roosevelt



Antonio García García

es Catedrático del Departamento de Farmacología. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid.

xxxxx

Biológicos en la Princesa

La Unidad de Terapias Biológicas (UTB) del Hospital Universitario de la Princesa (HUP) trabaja para buscar un equilibrio entre la sostenibilidad del uso de medicamentos biológicos y el máximo beneficio para los pacientes que sufren enfermedades crónicas incapacitantes entre otras, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple o la psoriasis. Así lo aseguró el doctor José María Álvaro-Gracia, del Servicio de Reumatología del HUP, en una atractiva sesión científica, celebrada la mañana del pasado 28 de marzo en el HUP.

En un salón de actos abarrotado de público, de dentro y fuera del HUP, el director gerente, Dr. Miguel Ángel Andrés Molinero, reconoció la notable aportación que la medicación biológica había supuesto, mejorando drásticamente la calidad de la vida de los pacientes. Matizó, sin embargo, que el coste de esta medicación es gravoso para el presupuesto del HUP. A pesar de ello, dejó claro que como cualquier otra, la medicación biológica debía prescribirse ateniéndose a los principios de eficacia, seguridad y calidad. En las distintas ponencias de la sesión, se presentaron datos de coste-efectividad. Por ejemplo, el Dr. Álvaro-Gracia comentó que en la artritis reumatoide los biológicos disminuyeron la pérdida de horas laborales de los pacientes en remisión; también reducen el coste

de la atención sanitaria asociado a la discapacidad. Los biológicos son, ciertamente, una medicación costosa; pero a largo plazo su utilización es coste-efectiva.

El número de medicamentos biológicos aumenta cada año, pues se van conociendo mejor las numerosas vías de señalización celular implicadas en los procesos inflamatorios crónicos. Ello facilita la identificación de una determinada diana con potencial terapéutico, y su posterior validación en modelos animales de inflamación crónica. Tal es el caso de los medicamentos anti-TNF α infliximab, etanercept o adalimumab, o del anti-IL-1 anakinra, y tantos otros.

A la vista del creciente número de medicamentos biológicos

disponibles, los ponentes plantearon el problema de la selección del medicamento más adecuado para cada paciente. En relación con este tema, en el coloquio surgieron comentarios sobre la disponibilidad de marcadores que permitieran orientar la selección de pacientes y la prescripción de un determinado fármaco biológico. El doctor Javier Gisbert comentó un ensayo clínico multicéntrico que se está iniciando en su Servicio de Digestivo, con el fin de identificar estos marcadores en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por su parte, el doctor Esteban Dauden (Servicio de Reumatología) comentó otro estudio que está llevando a cabo en colaboración con el doctor Francisco Abad (Servicio de Farmacología Clínica) para identificar polimorfismos relacionados con el TNF α , que pudieran ser predictores de la respuesta farmacológica no solo en su vertiente de eficacia, sino también en la toxicológica.

Y en relación con este tema, el doctor Ricardo Moreno (Servicio de Digestivo) planteó el tema del estado de inmunosupresión potencial al que se somete a los pacientes tratados con medicamentos biológicos y el riesgo de reactivar infecciones latentes (caso de los virus B y C de la hepatitis) o de la tuberculosis. Los ponentes comentaron que antes de iniciar un tratamiento con esta medicación, hacían serología para detectar el riesgo de padecer esas infecciones. Me dio la impresión de que el tan comentado tema de la inmunosupresión asociada a los tratamientos biológicos, no les

inquietaba en exceso.

Otro tema que surgió en la discusión fue el de la inmunogenicidad de los fármacos biológicos. Algunos pacientes crean anticuerpos neutralizantes que pueden ser causa de fracasos terapéuticos. Por ello, la propuesta de monitorizar los niveles plasmáticos de los biológicos y los posibles anticuerpos generados contra ellos reviste interés terapéutico, según aseguraron varios inmunólogos de los Hospitales Universitarios La Paz y Ramón y Cajal, que acudieron al simposio. La idea de cuándo intensificar, reducir o suprimir el tratamiento con un determinado medicamento biológico fue también objeto de discusión. Sin embargo, no parece estar claro cuándo se deben tomar esas importantes decisiones.

La creación de esta UTB pluridisciplinar es, sin duda, un acierto de la dirección médica que ha reclutado a miembros de los Servicios de Reumatología, Dermatología, Digestivo, Neurología, Farmacia y Documentación para:

1. Actualizar protocolos.
2. Estudiar patrones de uso.
3. Determinar costes reales.
4. Analizar la relación coste-efectividad.
5. Identificar indicadores de uso.
6. Establecer un marco de colaboración e intercambio de ideas entre los médicos de distintas especialidades para optimizar el uso de la medicación biológica.

Todo un acierto, como aseveró el doctor Pedro Sabando quien dijo que, en Reumatología, la terapia con medicamentos biológicos ha supuesto un cambio radical, modificando drásticamente el perfil de las enfermedades reumatológicas y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Hizo un curioso comentario sobre la dificultad de poner en común nuestros conocimientos ante los demás, pues tememos perderlos. Considera que esta idea no es aplicable a los miembros de la UTB del HUP ya que ellos han sumado conocimientos para beneficio de sus pacientes.

La viceconsejera de Asistencia Sanitaria de la Comunidad de Madrid dijo que la UTB del HUP tiene dos virtudes: ha brotado de la base y es pluridisciplinar. Esta iniciativa del HUP debe salir del hospital y extrapolarse a los demás hospitales de Madrid. De hecho, el salón de actos estaba lleno de profesionales de

otros hospitales madrileños.

Nuestro director médico, doctor Javier Aspa, tiene buenas ideas y como es decidido, las pone en práctica. Al presentar la UTB la comparó con la tragedia griega "Las bacantes" escrita por Eurípides 400 años antes de Cristo. Como la tragedia griega, el tema de los medicamentos biológicos tiene pocos personajes: Asclepio es el enfermo; Prometeo, que le robó el fuego a los dioses para proporcionárselo a los humanos, son los medicamentos biológicos; Pericles, que fue un estricto leguleyo, es la agencia reguladora del medicamento; y el coro, que en la tragedia griega nos recuerda lo que somos y donde estamos, es el Sistema Público de Salud.

Dentro de un año, cuando se presente de nuevo la "tragedia griega" UTB/HUP, conoceremos los frutos de esta interesante iniciativa.



Aléjate de las personas que tratan de menospreciar tus ambiciones. La gente pequeña siempre hace eso, pero los verdaderamente grandes te hacen sentir que tú también puedes ser grande.

Mark Twain

AFT, solo en soporte electrónico

Las dificultades económicas de la FEF (Fundación Española de Farmacología) y la FTH (Fundación Teófilo Hernando) nos obligaron a cerrar la edición en papel de nuestra revista (Actualidad en Farmacología y Terapéutica). Así, pues, los números de diciembre de 2011, marzo de 2012 y este número de junio, han salido solo en soporte electrónico.

La revista puede consultarse en las web de la SEF (Sociedad Española de Farmacología) y del ITH (Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid).

Sus contenidos seguirán en la línea de facilitar al lector los avances continuos que se producen en el mundo del medicamento y en la terapéutica farmacológica de las enfermedades humanas. Esta información será variada y se ofrecerá en un formato de comunicaciones breves, pero claras y rigurosas. AFT es una revista de educación médica y actualización continuada en farmacoterapia y por ello no incluirá artículos originales de investigación.

Aunque AFT es de libre acceso para cualquier lector en lengua española del mundo, AFT está ultimando un listado

de suscriptores, con carácter gratuito, a los que puntualmente se informará en sus direcciones de correo electrónico, de la salida de cada número de AFT.

Mis colaboradores del Consejo de Redacción, de la SEF, del ITH y yo mismo, esperamos que la edición altruista continúe siendo útil a los profesionales sanitarios que manejan medicamentos, así como a los investigadores implicados en la I+D del Medicamento, y les ayude a mantenerse informados, de forma amena y sucinta, en el cambiante mundo de las innovaciones farmacoterápicas, el manejo correcto de los medicamentos, sus nuevas indicaciones y los riesgos inherentes a su uso en la práctica clínica diaria.

Cómo se establece la relevancia clínico-farmacológica de polimorfismos

Rocio Prieto-Pérez; Teresa Cabaleiro; Francisco Abad-Santos.

La secuenciación completa del genoma humano, iniciada en la década de los 90 y concluida en 2003 [1], supuso una nueva era de investigación basada en la genómica que afectará crucialmente a la biología, a la salud y a la sociedad. El proyecto Internacional HapMap ha sido el siguiente gran paso tras la secuenciación del genoma humano; este es un “catálogo” de variantes genéticas comunes que se encuentran en el ADN humano cuya información es de acceso libre [2]. Describe cuáles son esas variantes, dónde ocurren en el ADN, sus frecuencias y correlaciones entre ellas, en muestras de ADN de poblaciones de diferentes partes del mundo (África, Asia, América y Europa). Este proyecto permite realizar estudios de asociación genotipo-fenotipo con la implicación que supone para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento personalizado de las enfermedades [3]. En este contexto es muy importante el desarrollo de la bioinformática, como herramienta que permita extraer toda información contenida en bases de datos para generar nuevos conocimientos. Así como el desarrollo de las llamadas “ómicas”: genómica, proteómica y metabolómica entre otras.

La mayoría de las enfermedades se deben a varios factores desencadenantes, donde están implicados múltiples genes e incluso factores ambientales. Por ello, es necesario analizar varios biomarcadores, para obtener un perfil molecular de una determinada enfermedad [4]. Los biomarcadores se pueden describir como biomoléculas, características específicas o indicadores de un cambio en cualquier estructura biológica que puede ser objetivamente medida en un organismo vivo [5]. Dentro de estos se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Existen aproximadamente 10 millones de SNPs que diferencian unos individuos de otros en la población. Recientes avances en tecnologías de genotipado a gran escala han proporcionado una oportunidad para identificar dichos SNPs [4].

La búsqueda de nuevos biomarcadores es necesaria para acelerar el desarrollo de nuevos fármacos e incluso para predecir la respuesta de estos en un determinado paciente, tanto a nivel de eficacia como de seguridad. De este último punto, se encarga la farmacogenética, que estudia la influencia que tienen los marcadores genéticos sobre el mecanismo de acción de los fármacos [6]. Entre las finalidades de la farmacogenética se encuentra predecir la respuesta de cada paciente a un determinado fármaco, de esta forma se puede

limitar la toxicidad al tratamiento, aumentando su eficacia y reduciendo la incidencia de efectos adversos [7].

Muchos han sido los esfuerzos para facilitar la búsqueda de biomarcadores, suponiendo una revolución en el campo de la farmacogenética el desarrollo de los llamados “microarrays” o biochips. Esta herramienta permite analizar miles de genes a la vez y reproducir los datos obtenidos [8]. Los microarrays pueden utilizarse para diversas aplicaciones, ya que además de permitir el análisis de secuencias específicas de ADN, como los SNPs, también son de utilidad para obtener información de perfiles de expresión génica bajo determinadas condiciones (por ejemplo, comparar un tejido sano con uno enfermo) o de cantidades de proteína, así como del grado que han sido modificadas por adición de otras moléculas [5]. Por tanto, el desarrollo de esta tecnología ha proporcionado una oportunidad para identificar biomarcadores de pronóstico y predictivos de la eficacia de un determinado fármaco en el tratamiento de una enfermedad. Marcadores genéticos que pueden ser utilizados para reajustar dosis de fármacos o excluir a aquellos pacientes que no van a responder a una determinada terapia e incluso a aquellos que tienen un alto riesgo a desarrollar efectos adversos graves a consecuencia del tratamiento [9].

Rocio Prieto-Pérez,
Teresa Cabaleiro,
Francisco Abad-Santos.
Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital
Universitario de la
Princesa, Instituto Teófilo
Hernando, Instituto de
Investigación Sanitaria
Princesa (IP), Madrid,
Spain.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LA FARMACOGENÉTICA

Existe un alto porcentaje de pacientes (entre el 50 y el 75%) que no responden a un determinado tratamiento [7]. Además de no responder muchos de ellos desarrollan efectos adversos a consecuencia de éste [10]. Por ejemplo, en EEUU se ha estimado que las reacciones adversas, muchas de ellas explicadas desde el modo de acción del fármaco, afectan a cerca de 2 millones de pacientes y causan la muerte de unas 100.000 personas cada año [11]. De ahí la importancia del desarrollo de test genéticos que identifiquen aquellos pacientes que son respondedores o no-respondedores a un determinado fármaco.

Uno de los ejemplos más característicos de la aplicación de la farmacogenética en la práctica clínica habitual es el caso del alelo HLA-B*5701 que está asociado a hipersensibilidad en pacientes VIH positivos tratados con abacavir [12]. Otro ejemplo, es la variabilidad de la respuesta a warfarina ligada en diversos estudios a las variantes del gen CYP2C9 y VKORC1 [13]. El conocimiento de polimorfismos en dichos genes unido a otras variables del paciente, como son la edad y el índice de masa corporal, pueden ayudar a seleccionar la dosis inicial de warfarina adecuada para cada paciente, logrando una mayor eficiencia del anticoagulante y disminuyendo el riesgo de efectos adversos [14]. Otros polimorfismos en el gen TPMT, que codifica la enzima tiopurina S-metiltransferasa, son responsables de deficiencia o baja actividad de dicha enzima aumentando el riesgo de mielotoxicidad tras el tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina [15]. Por otro lado, se ha demostrado que variaciones en genes involucrados en la respuesta inmune, como el gen de la IL28b, existe una fuerte asociación con la respuesta al tratamiento utilizado en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (interferon pegilado más ribavirina) [16]. Tanto la determinación del genotipo IL28b como de la TPMT son recomendados por la FDA, este último se utiliza para reajustar la dosis del fármaco y evitar efectos adversos a consecuencia del tratamiento [13]; ¿Pero cómo han llegado estos biomarcadores a la práctica clínica habitual?.

CÓMO LLEGA UN BIOMARCADOR A LA CLÍNICA

Una vez que los biomarcadores han sido descubiertos y seleccionados, es importante considerar no sólo la significancia estadística si

no también su potencial para resolver realmente un problema clínico y la relación coste-efectividad [17].

En el caso de los SNPs, para descubrir un biomarcador se pueden seguir dos estrategias diferentes. Por un lado, se encuentran los estudios de asociación de genoma completo (GWAS del inglés "Genome-wide association studies"), que como su propio nombre indica analizan el genoma completo sin ninguna predilección por determinadas regiones, genes o variantes de estos. Por tanto, en el caso de los GWAS no partimos de un gen candidato en concreto, lo cual ofrece la oportunidad de superar las barreras impuestas por la limitación del conocimiento que existe de la etiopatogenia de una determinada enfermedad [18]. En estos estudios generalmente se genotipan desde 300.000 hasta 1 millón de SNPs en más de 1.000 casos y 1.000 controles.

Por otro lado, para la mayoría de las enfermedades existe una gran cantidad de publicaciones que pueden ser utilizadas para identificar genes y regiones cromosómicas de interés. Estas publicaciones incluyen estudios de ligamiento, de genes candidatos y de la patogénesis de la propia enfermedad [19]. Por tanto, una revisión exhaustiva de los estudios de asociación de polimorfismos con una determinada enfermedad puede servirnos como punto de partida para la búsqueda de un biomarcador con posible aplicación clínica. En este caso, a diferencia de los GWAS, primero habría que seleccionar los SNPs candidatos. Posteriormente se genotiparían en una muestra de pacientes y controles determinada y se analizarían los resultados obtenidos. Además del análisis estadístico de dichos resultados, en un estudio farmacogenético debe cumplirse el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), que establece que las frecuencias alélicas en la población se mantienen estables de generación en generación. De este forma se garantiza que los resultados encontrados no se deben a mecanismos que ocasionan cambios en las frecuencias alélicas en la población, como son la selección, mutación, migración y la deriva genética [20]. Desviaciones en HWE pueden indicar fallos en uno o varios supuestos, como por ejemplo no aleatoriedad en el apareamiento, estratificación y selección parcial de la población o incluso puede indicar errores en el genotipado de las muestras. Si la desviación en dicho equilibrio es fuerte puede indicar que es necesario repetir o volver a chequear el genotipado realizado [21].

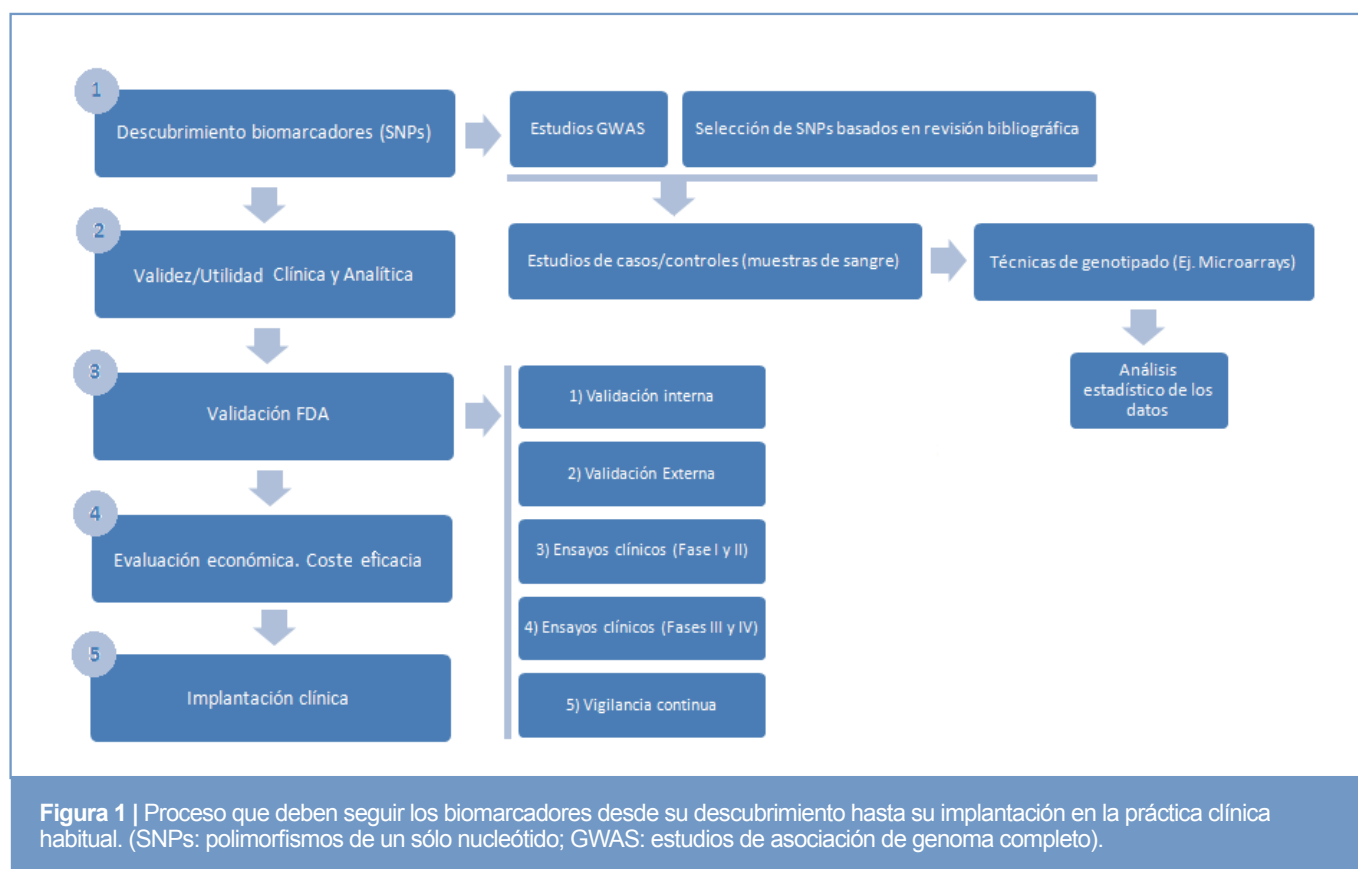
La decisión de continuar con el proceso de implantación de un biomarcador depende de su

utilidad en la práctica clínica habitual [17]. Por lo tanto, los biomarcadores han de pasar por un largo y complejo proceso de validación (Figura 1). De forma resumida, las fases por las que debe de pasar un biomarcador para ser aceptado son: validación interna (con una cohorte inicial, a menudo se evalúa en esta fase la sensibilidad y especificidad de un biomarcador seleccionado); validación externa (se utiliza el mismo tipo de plataforma y análisis estadístico o informático de la validación interna, pero en una segunda cohorte externa independiente); fases I y II de ensayos clínicos, seguidos por otros ensayos de mayor tamaño muestral (fase III y IV) y una vigilancia continuada [17].

La FDA (Food and Drug Administration) es la encargada de la validación y aprobación de los biomarcadores en la práctica clínica. En la última década se ha producido un incremento considerable en los biomarcadores que son requeridos o se recomienda que se analicen para tomar una decisión clínica. Según la FDA un biomarcador genómico puede ser de utilidad en la identificación de pacientes respondedores y no-respondedores, evitando la toxicidad y ajustando la dosis del fármaco para optimizar su

eficacia y seguridad. Los biomarcadores pueden ser clasificados en varias categorías: respuesta clínica y diferenciación, riesgo de identificación, selección de dosis, susceptibilidad, resistencia y diferente diagnóstico de la enfermedad y dianas de fármacos polimórficos. Sin embargo, son pocos los biomarcadores recogidos en la FDA en los que realmente se recomienda realizar un test genético a la hora de tomar una decisión terapéutica [13]. La FDA recoge la definición del término de biomarcador validado en la guía llamada "Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submission". Un biomarcador validado es descrito como "un biomarcador que es medido mediante un sistema analítico cuyo procedimiento está bien establecido y cuyo significado científico en el campo biológico, toxicológico, farmacológico o clínico está bien establecido" [22]. Actualmente en la página de la FDA hay 114 fármacos para los cuales se requiere, se recomienda o se proporciona información para la utilización de ciertos biomarcadores para predecir o reajustar la dosis de los fármacos en función del paciente [13]. Esta tabla se actualiza periódicamente.

En la actualidad es mucho mayor la tasa



de descubrimiento de biomarcadores que la velocidad a la que están siendo validados. Esta situación ha ralentizado el desarrollo y translación de los biomarcadores a la clínica. La FDA para intentar solventar esta limitación ha creado otra guía ("Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation"), donde se recogen los principios de los métodos de validación bioanalítica establecidos [17]. Los parámetros fundamentales que debe de cumplir un biomarcador para ser validado son precisión, selectividad, sensibilidad, reproducibilidad y estabilidad [23]. La reproducibilidad debe realizarse en laboratorios diferentes con distinto personal [5]. A la hora de evaluar un biomarcador también se tiene en cuenta su verdadera aplicación clínica, es decir, que verdaderamente solucione un problema al personal médico, si por si sólo es válido o hay que considerar otros biomarcadores, así como su valor predictivo [7]. De esta forma, los biomarcadores pueden ser una herramienta de utilidad en el diagnóstico clínico o en el tratamiento de una determinada enfermedad.

RETOS EN EL FUTURO

A pesar de los grandes avances conseguidos hasta el momento aún queda un largo camino por recorrer para que la aplicación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica habitual no sea tan limitada. De manera, que para conseguir una verdadera medicina personalizada aún queda por resolver retos

importantes.

Los test de genotipado son complejos y la interpretación de resultados requiere un alto nivel de conocimiento científico. Lo ideal es que la técnica que se utilice en clínica sea fácil de realizar y de la misma forma debería proporcionar resultados que puedan ser fácilmente comprendidos por el médico [7] o incluso que se proporcione una formación médica adecuada para la correcta interpretación de los resultados [14].

Además, para facilitar la implantación de biomarcadores en clínica, son necesarias mejoras en las técnicas genómicas utilizadas como la automatización, preparación de las muestras, rapidez de determinación y los costes necesarios para llevarlas a cabo [7].

Analíticamente un test debe tener la precisión adecuada, repetitividad y reproducibilidad para detectar los biomarcadores, independientemente del laboratorio en el que se analice [7]. Por tanto, es muy importante la estandarización de la metodología empleada. Además, otros retos relevantes son cambios en las políticas reguladoras y económicas así como en la legislación relacionada con la protección de datos. Sin olvidar que la integración de diferentes disciplinas es necesaria para el avance en el entendimiento de la etiopatogenia de cualquier enfermedad o de la respuesta a un determinado fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Hayashizaki, Y., Discovery of the "RNA continent" through a contrarian's research strategy. *Genes Genet Syst*, 2011. 86(4): p. 221-9.
- Página web HapMap. Available from: <<http://www.hapmap.org/index.html.en>>.
- International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*, 2003. 426(6968): p. 789-96.
- Robeson, R.H., A.M. Siegel, and T. Dunckley, Genomic and Proteomic Biomarker Discovery in Neurological Disease. *Biomark Insights*, 2008. 3: p. 73-86.
- Silberring, J. and P. Ciborowski, Biomarker discovery and clinical proteomics. *Trends Analyt Chem*, 2010. 29(2): p. 128.
- Rioux, P.P., Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *Am J Health Syst Pharm*, 2000. 57(9): p. 887-98; quiz 899-901.
- Spear, B.B., M. Heath-Chiozzi, and J. Huff, Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*, 2001. 7(5): p. 201-4.
- Bhasker, C.R. and G. Hardiman, Advances in pharmacogenomics technologies. *Pharmacogenomics*, 2010. 11(4): p. 481-5.
- Soh, T.I., W.P. Yong, and F. Innocenti, Recent progress and clinical importance on pharmacogenetics in cancer therapy. *Clin Chem Lab Med*, 2011. 49(10): p. 1621-32.
- Lazarou, J., B.H. Pomeranz, and P.N. Corey, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998. 279(15): p. 1200-5.
- Nakamura, Y., Pharmacogenomics and drug toxicity. *N Engl J Med*, 2008. 359(8): p. 856-8.
- Pirmohamed, M., Genetics and the potential for predictive tests in adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*, 2012. 97: p. 18-31.
- US Food and Drug Administration. Table of Valid Genomic Biomarkers in the context of approved drug labels. Accessed June 2012; Available from: <<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>>
- Amur, S., et al., Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice: a US regulatory perspective. *Biomark Med*, 2008. 2(3): p. 305-11.
- Krynetski, E.Y. and W.E. Evans, Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology*, 2000. 61(3): p. 136-46.
- Thomas, D.L., et al., Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009. 461(7265): p. 798-801.
- Lin, D., et al., Searching for "omic" biomarkers. *Can J Cardiol*, 2009. 25(Suppl A): p. 9A-14A.
- Kitsios, G.D. and E. Zintzaras, Genome-wide association studies: hypothesis-"free" or "engaged"? *Transl Res*, 2009. 154(4): p. 161-4.
- Xu, Z. and J.A. Taylor, SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res*, 2009. 37(Web Server issue): p. W600-5.
- Andrews, C., The Hardy-Weinberg Principle. *Nature Education Knowledge*, 2010. 1(8): p. 65.
- Salanti, G., et al., Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur J Hum Genet*, 2005. 13(7): p. 840-8.
- US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. March 2005; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf>
- US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. May 2001; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>

*Asociación del alelo HLA-B*5701 con reacciones de hipersensibilidad por abacavir*

Teresa Cabaleiro; Manuel Román; Francisco Abad-Santos.

*Existe una asociación entre alelos HLA y la predisposición a desarrollar reacciones adversas por fármacos (1-3). Hace 10 años se demostró el fuerte valor predictivo del alelo HLA-B*5701 para la hipersensibilidad por abacavir, un inhibidor de la transcriptasa inversa usado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (4). Estos autores estudiaron 18 pacientes VIH+ de origen caucásico con síndrome de hipersensibilidad inducido por abacavir, y revelaron que la frecuencia del alelo HLA-B*5701 en estos pacientes era significativamente mayor comparada con los sujetos control tolerantes a abacavir (n=167) (78% versus 2%).*

En 2008 se realizó un ensayo clínico prospectivo (2), que reveló que el test genético para la determinación del alelo HLA-B*5701 se asociaba a una reducción de la incidencia de la hipersensibilidad por abacavir del 7,8% al 2,7%. En base a los resultados obtenidos por dicho ensayo clínico, la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (Agencia Europea del Medicamento) actualizaron la ficha técnica del abacavir para incluir la recomendación de que todos los pacientes sean analizados para el alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento. Además, se ha demostrado que este test genético es coste-efectivo (5).

En el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa realizamos la determinación de la presencia del alelo HLA-B*5701 en pacientes VIH+ antes de ser tratados con abacavir. Esta tarea asistencial se inició en mayo de 2008, y desde entonces hasta ahora hemos analizado 445 pacientes. A partir de una muestra de sangre, se extrae el ADN,

se cuantifica, y mediante hibridación alelo-específica se determina la presencia/ausencia del alelo HLA-B*57. Si el paciente resulta positivo para el alelo HLA-B*57 se confirma que se trata del subtipo HLA-B*5701 mediante secuenciación. De los 445 pacientes analizados hasta la actualidad en el Servicio de Farmacología Clínica, 14 resultaron positivos para el alelo HLA-B*5701 (3,1%) (Tabla 1), frecuencia similar a la de otras poblaciones caucásicas (6). A estos pacientes se les recomienda que no debe prescribirse abacavir a menos que no exista otra opción terapéutica y bajo un estricto control clínico para detectar reacciones de hipersensibilidad.

Conclusión: Con el test genético HLA-B*5701 se logra una reducción del riesgo de desarrollar hipersensibilidad por abacavir, y el médico tiene la información necesaria para prescribir un fármaco alternativo.

*Teresa Cabaleiro;
Manuel Román;
Francisco Abad-Santos.*

*Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital
Universitario de la
Princesa, Instituto Teófilo
Hernando, Instituto de
Investigación Sanitaria
Princesa (IP), Madrid,
Spain.*

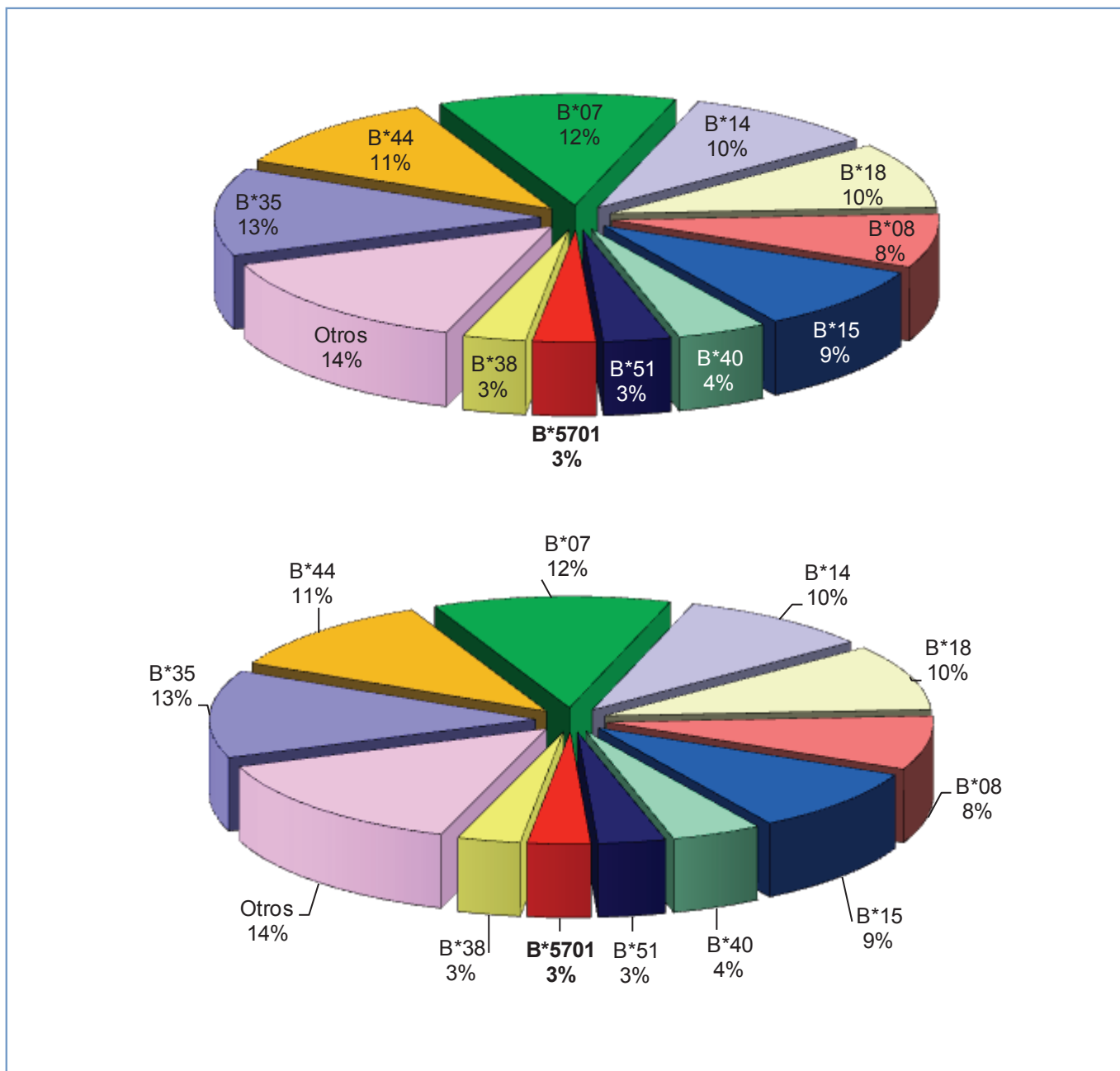


Figura 1 | Frecuencias alélicas del HLA-B. El alelo HLA-B*5701 asociado con hipersensibilidad a abacavir tiene una frecuencia del 3.1% en nuestra población de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.
2. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.
3. Donaldson PT, Daly AK, Henderson J, et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury. *J Hepatol* 2010; 53: 1049-53.
4. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
5. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008; 22: 2025-33.
6. Allele Frequency Database. Available at: <http://www.allele frequencies.net>.

Utilización de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: riesgo de metahemoglobinemia

(Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 15 de junio de 2012. Ref: MUH (FV), 08/2012)

Emla® es una crema anestésica compuesta por lidocaína (25 mg/g) y prilocaína (25 mg/g) que está indicada para la anestesia tóxica de:

- la piel intacta, en intervenciones menores como punciones e intervenciones quirúrgicas superficiales o procedimientos dermatológicos como por ejemplo la depilación láser.
- la mucosa genital en adultos, antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración.
- úlceras en extremidades inferiores, para facilitar la limpieza mecánica/desbridamiento.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano 11 casos de metahemoglobinemia en pacientes que se administraron Emla® sobre superficies extensas de piel. En 9 de estos casos se utilizó el medicamento antes de llevar a cabo una sesión de fotodepilación.

En los casos notificados se describen cuadros de sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica de aparición súbita, 1 o 2 horas después de utilizar Emla® crema, que motivaron en la mayoría de ellos el ingreso en servicio de urgencia hospitalaria. Algunos de estos casos se han publicado en la literatura científica (1-3).

La metahemoglobinemia es una entidad clínica que produce hipoxia tisular. Su principal manifestación clínica es la cianosis que no responde a suplementos de oxígeno a alto flujo, a pesar de confirmarse una baja saturación en sangre arterial. En fases avanzadas puede producir disnea, confusión, fracaso cardiopulmonar, crisis convulsivas, coma e incluso el fallecimiento del paciente. Dado que se trata de una entidad poco común y que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, es necesario un alto índice de sospecha para llegar a su diagnóstico.

Los anestésicos locales que forman parte de Emla® crema, si alcanzan concentraciones suficientemente elevadas en la circulación sistémica, pueden interferir con el mecanismo fisiológico compensador de formación de metahemoglobina.

Dada la gravedad de los casos notificados y debido al uso frecuente en nuestro medio de anestésicos locales en fotodepilación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desea recordar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Emla® crema es un medicamento de prescripción, por lo que sólo deberá dispensarse con receta médica.**
- La metahemoglobinemia es una reacción adversa descrita en la ficha técnica de Emla® crema.
- **Los facultativos que la prescriban para su uso en superficies extensas de piel y, en concreto, para fotodepilación deberán evitar el uso concomitante de otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de metahemoglobina** como sulfonamidas (sulfasalazina, sulfametoxazol, sulfatiazida...), antimicrobianos (cloroquina, dapsona, primaquina), nitritos y nitratos (nitroglicerina, nitroprusiato), anestésicos locales (benzocaína, lidocaína, prilocaína) y otros como flutamida, fenobarbital, quinina, metoclopramida, riluzol, entre otros.
- **En fotodepilación, Emla® crema se utiliza bajo vendaje oclusivo; éste aumenta la absorción sistémica del preparado, por lo que, en el caso de utilizarse en zonas extensas, puede existir un mayor riesgo de metahemoglobinemia.**
- Asimismo, los profesionales sanitarios que la prescriban o dispensen para su uso sobre superficies extensas y, en

concreto, para fotodepilación deberán instruir a los pacientes:

- Para que no utilicen una dosis superior a los 60 gramos de producto (2 tubos).
- Para que se la apliquen en un área máxima de 600 cm², esto es un área de 30 x 20 cm, aproximadamente 1 g/10 cm² durante un mínimo de 1 hora y un máximo de 5 horas.

- Para que acudan al médico inmediatamente, si tras la administración del medicamento presentan síntomas o signos sugestivos de metahemoglobinemia como taquicardia, disnea, síntomas neurológicos (en casos graves convulsiones, coma), sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica.

Para mayor información puede leer la ficha técnica de Emla® disponible en el centro de información de medicamentos de la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>).

Referencias

1. Román L, Buño Soto A, Alcalde Martín MJ, Fernández Calle P, Oliver Sáez P. Mujer de 18 años con metahemoglobinemia tras utilización de crema anestésica tópica. Rev Lab Clin 2011; 4 (1): 45-9.
2. Moreno Higuera M, López Robles MC, Giner Escobar MP, Cantero Hinojosa J. Metahemoglobinemia debida a la administración de anestésico local previa a depilación con láser. Med Clin (Barc) 2008; 131 (5): 198-9.
3. Pérez-Caballero Macarrón C, Pérez Palomino AS, Moreno Fernández L. Probable metahemoglobinemia tras la administración de EMLA®. An Pediatr (Barc) 2005; 63 (2): 179-80.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y riesgo de depresión

Algunos datos sugieren que el uso de análogos de GnRH se asocia con un incremento de riesgo de depresión, la cual puede ser grave. Se actualizarán las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos en Europa.

Tras el informe de un estudio en Japón en el que describían casos de depresión, incluyendo suicidio, en mujeres con endometriosis tratadas con análogos de GnRH (1), el titular de la autorización de comercialización de leuprorelina llevó a cabo un estudio epidemiológico con la base de datos GPRD (General Practitioner Research Database). Este estudio mostró un incremento de riesgo de nuevos casos de depresión en pacientes de endometriosis y cáncer de próstata y un incremento de riesgo de comportamiento suicida en pacientes de cáncer de próstata tratados con análogos de GnRH.

Por este motivo, las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea decidieron evaluar detalladamente la nueva evidencia disponible a este respecto, teniendo en cuenta el riesgo de este tipo de alteraciones en los pacientes con cáncer de próstata u otras alteraciones que constituyen las indicaciones de los análogos de GnRH. Por otra parte, es conocido que los pacientes de cáncer de próstata tratados con análogos de GnRH tienen mayor riesgo de desarrollar depresión o de em-

peoramiento de una depresión preexistente. Además, también existe un riesgo potencial de cambios de comportamiento y depresión en mujeres tratadas con análogos de GnRH para condiciones no neoplásicas hormono-dependientes.

Los principios activos incluidos en esta revisión han sido: buserelina, goserelina, histrelin, leuprorelina, nafarelin y triptorelin.

Los datos evaluados en esta revisión son los procedentes del estudio llevado a cabo con la base de datos GPRD y los de una evaluación previa de la seguridad de leuprorelina basada en datos publicados (2-11), así como los procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

Los resultados del estudio realizado con la base de datos GPRD mostraron una tasa de nuevos casos de depresión de 1 a 10 casos por 100 pacientes-año en hombres y mujeres tratados con análogos de GnRH.

En las pacientes con endometriosis tratadas con análogos de GnRH se observó un incremento de riesgo de aproximadamente el 50% (RR 1,46; IC 95%: 1,12-1,89), aunque el riesgo observado se solapa con el obtenido en pacientes no expuestas (RR 1,38; IC 95%: 1,29-1,48).

En este mismo estudio, para los pacientes con cáncer de próstata se obtuvo un RR de nuevos casos de depresión de 1,97 (IC 95%: 1,86-2,10), superior al incremento de riesgo asociado al cáncer de próstata en sí mismo (RR 1,45; IC 95%: 1,35-1,55). Se observó un incremento de riesgo de comportamiento suicida en estos pacientes tratados con análogos de GnRH, aunque el número reducido de casos y el carácter retrospectivo y observacional de este estudio, hacen que estos resultados deban interpretarse con cautela.

La revisión de los artículos publicados (2-11) y de los casos procedentes de notificación espontánea muestran que la depresión y los

cambios de comportamiento son riesgos conocidos relacionados con la reducción de los niveles de estrógenos/testosterona durante el tratamiento con análogos de GnRH.

La conclusión de esta revisión ha sido que el riesgo de depresión y cambios de comportamiento debe incluirse de forma consistente en las fichas técnicas de estos medicamentos. Las fichas técnicas y prospectos se actualizarán para incluir advertencias sobre el riesgo de depresión, que puede ser grave, así como sobre la necesidad de informar al paciente y establecer el tratamiento oportuno en caso necesario. Los cambios de comportamiento y depresión se incluirán en la sección de reacciones adversas.

Referencias

1. Japan Endometriosis Association publishes third national study. April 2007; available under: <http://endometriosis.org/news/support-awareness/japan-endometriosis-association-announces-significantly-adverse-effects-of-gnrh-use/>
2. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology*. 2009; 18: 237-247.
3. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 465-471.
4. Schmidt PJ, Berlin KL, Danaceau MA, Neeren A, Haq NA, Roca CA, Rubinow DR. The effects of pharmacologically induced hypogonadism on mood in healthy men. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 997-1004.
5. Rosenblatt DE, Mellow A. Depression during hormonal treatment of prostate cancer. *J Am Board Fam Pract*. 1995; 8: 317-320.
6. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 142: 53-56.
7. Steingold KA, Cedars M, Lu JK, Randle D, Judd HL, Meldrum DR. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol*. 1987; 69: 403-411.
8. Warnock JK, Bundren JC. Anxiety and mood disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Psychopharmacol Bull*. 1997; 33: 311-316.
9. Bloch M, Azem F, Aharonov I, Ben Avi I, Yagil Y, Schreiber S, Amit A, Weizman A. GnRH-agonist induced depressive and anxiety symptoms during in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2011; 95: 307-309.
10. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 720-725.
11. Toren P, Dor J, Mester R, Mozes T, Blumensohn R, Rehavi M, Weizman A. Depression in women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol Psychiatry*. 1996; 39: 378-82.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y riesgo de diabetes

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) pueden incrementar el riesgo de aparición de diabetes mellitus en pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad. Es necesario monitorizar a estos pacientes. El balance beneficio-riesgo de las estatinas se mantiene claramente favorable.

Después de la publicación de un metanálisis (1) en el que se observó que el tratamiento con estatinas se asociaba con un ligero incremento de la aparición de diabetes mellitus (DM), las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea han llevado a cabo una evaluación de este riesgo, basada en todos

los datos disponibles.

Diversos ensayos clínicos han analizado el riesgo de aparición de DM asociado al uso de estatinas con cierta inconsistencia en los resultados. Mientras algunos estudios mostraban una reducción de riesgo (2), otros sugerían un incremento del mismo (3-4). Un metanálisis de 13 ensayos clínicos (1) obtuvo resultados que mostraban un ligero incremento de riesgo (odds ratio 1.09; IC 95% 1.02-1.17), estimando sus autores la aparición de 1 caso adicional por cada 1.000 personas-año de tratamiento, lo que representa la aparición de 1 caso por cada 255 pacientes tratados durante 4 años.

Dado el amplio uso que tienen estos medicamentos, un ligero incremento de riesgo puede representar un número relevante adicional de casos de DM por año. Los principios activos incluidos en esta revisión han sido: atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Para cada uno de estos principios activos se han revisado los estudios clínicos y no clínicos disponibles.

Obtener una conclusión general sobre las estatinas como grupo a través de los resultados de los ensayos clínicos disponibles está sujeto a diversas limitaciones ya que los diferentes estudios analizados presentan variabilidad en cuanto a la inclusión de diferentes tipos de pacientes, duración del estudio y dosis empleadas. Adicionalmente, en la mayoría de los estudios, el diagnóstico de diabetes no constituía un objetivo del estudio y, por tanto, el criterio diagnóstico es variable.

Del análisis de los estudios clínicos y no clínicos disponibles, se ha concluido que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre el uso de estatinas y la aparición de DM. Sin embargo, este riesgo incrementado parece circunscribirse predominantemente a pacientes con riesgo de desarrollar DM. La glucemia en ayunas aumentada antes de iniciar el tratamiento se considera un factor clave en la identificación de la población en riesgo, otros factores de riesgo incluyen historia de hipertensión arterial, aumento de triglicéridos o incremento del índice de masa corporal (IMC).

Por otra parte, en todos los ensayos clínicos se mostró que el beneficio cardiovascular

de las estatinas es de la misma magnitud en los pacientes que desarrollaron DM que en aquellos en los que no apareció. Aunque se ha estimado la aparición de 1 caso de DM por cada 255 pacientes tratados con estatinas durante 4 años, se considera que con esta misma exposición a estatinas se evitarían 5,4 muertes o infartos de miocardio, además del mismo número de accidentes cerebrovasculares o revascularizaciones coronarias. Por lo tanto, la proporción estimada es de 9 a 1 a favor del beneficio cardiovascular.

A pesar de que se ha concluido que el riesgo de desarrollar DM está incrementado en pacientes susceptibles, los estudios disponibles muestran claramente que el beneficio del uso de estatinas en la reducción de acontecimientos cardiovasculares mayores, se mantiene en este tipo de pacientes. Por lo tanto, el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable, incluyendo aquellos pacientes con riesgo de aparición de DM o en aquellos con DM diagnosticada al inicio del tratamiento.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con estatinas se actualizarán, incluyendo una advertencia indicando que los pacientes en riesgo de sufrir DM (glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², nivel de triglicéridos aumentado o hipertensión arterial), deben ser monitorizados, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. DM se incluirá como una reacción adversa frecuente en la sección correspondiente de las fichas técnicas y los prospectos.

Referencias

1. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
2. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-62.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.

Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso

Los resultados procedentes de dos nuevos estudios epidemiológicos se muestran en línea con la evaluación a nivel europeo realizada en mayo de 2011 sobre este asunto y con la ficha técnica actualmente autorizada para estos medicamentos: el riesgo de tromboembolismo venoso con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen drospirenona, es superior al de los AOC que contienen levonorgestrel (AOC de segunda generación) y podría ser similar al de los AOC que contienen desogestrel o gestodeno (AOC de tercera generación).

Es bien conocido que el TEV constituye una posible reacción adversa asociada, aunque con una frecuencia de aparición baja ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes tratados), a la administración de AOC. Se estima que la incidencia de TEV en las mujeres que no están embarazadas y que no toman AOC se encuentra en torno a los 5-10 casos /100.000 mujeres-año. Esta cifra se eleva hasta aproximadamente 20 casos/100.000 mujeres-año entre usuarias de AOC a base de levonorgestrel y hasta 40 casos/100.000 mujeres-año entre usuarias de AOC formulados con desogestrel o gestodeno. Se estima además, que 60 de cada 100.000 mujeres embarazadas pueden sufrir un EV.

Los AOC compuestos por drospirenona fueron autorizados en la Unión Europea en el año 2000 y desde el momento de la autorización, su posible asociación con acontecimientos tromboembólicos ha sido objeto de continua evaluación y seguimiento. En mayo de

2011 se modificó la ficha técnica de los medicamentos compuestos por drospirenona para reflejar la información sobre TEV procedente de los estudios epidemiológicos disponibles hasta ese momento (1-7).

Desde entonces se han publicado dos nuevos estudios epidemiológicos (8,9) que han sido evaluados para determinar si, a la luz de estos nuevos datos, fuera necesario actualizar la información que actualmente figura en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona.

Tras la evaluación llevada a cabo se ha concluido que el riesgo de TVE asociado a cualquier tipo de AOC (incluidos aquellos que contienen drospirenona como progestágeno) resulta muy bajo. Los resultados de los dos nuevos estudios disponibles se encuentran en línea con la conclusión alcanzada durante la evaluación realizada en mayo de 2011 sobre este asunto, esto es, el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen drospirenona, es superior al de los AOC que contienen levonorgestrel (AOC de segunda generación) y podría ser similar al de los AOC que contienen desogestrel o gestodeno (AOC de tercera generación). Por este motivo no es necesario modificar la información que aparece en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona puesto que resulta consistente con la evidencia científica disponible hasta la fecha.

Referencias

1. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Br Med J.* 2009; 339: b2890.
2. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *Br Med J.* 2009; 339: b2921.
3. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *Br Med J.* 2011; 342: d2151.
4. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *Br Med J.* 2011; 342: d2139.
5. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 587-593.
6. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007; 75: 344-354.
7. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010; 36: 123-129.
8. Gronich N, Lavi I, Rennett G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 2011; 183: E1319-1325.
9. Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Staffa JA. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

Eribulina (Halaven®): riesgo de errores de dosificación

La monoterapia con Halaven® (eribulina) está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. Halaven está disponible en España como medicamento de uso compasivo.

En la ficha técnica autorizada en la UE, la dosis completa de 1,23 mg/m² y las dosis reducidas de 0,97 mg/m² y 0,62 mg/m² hacen referencia a la eribulina, el principio activo, y no al mesilato de eribulina que es la sal.

En el ensayo pivotal de fase III EMBRACE y en la publicación correspondiente, las dosis a las que se hacía referencia son las de la sal de mesilato de eribulina (1). La información de prescripción en determinadas regiones del mundo, como por ejemplo EE.UU. y

Suiza, también hace referencia a las dosis de eribulina como la sal de mesilato.

- Los médicos prescriptores y los farmacéuticos deben asegurarse de que prescriben y dispensan Halaven de acuerdo con ficha técnica que ha sido autorizada para el producto en la UE.
- La dosis recomendada de Halaven en la ficha técnica autorizada en la UE es de 1,23 mg/m² y se refiere a la base del principio activo eribulina.

1. Cortes J et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-23..

Referencias

Vernakalant (Brinavess®): reacciones de hipotensión grave

Vernakalant es un antiarrítmico indicado para la conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos, en las siguientes situaciones:

- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular ≤ 7 días de duración.
- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

Se han notificado casos de hipotensión y bradicardia graves, durante e inmediatamente después de la perfusión de vernakalant, incluyendo un caso de shock cardiogénico con un desenlace mortal procedente de un estudio clínico.

Por este motivo, se han reforzado las recomendaciones de monitorización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Estas recomendaciones son las siguientes:

- Los pacientes deben ser monitorizados durante la perfusión y al menos durante 15 minutos después de que haya finalizado la misma, para vigilar los signos y síntomas de una disminu-

ción súbita en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca. Si aparecen estos signos, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas, la perfusión de vernakalant debe suspenderse inmediatamente.

- Se recomienda una estrecha vigilancia de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardíaco durante la administración de vernakalant, y hasta 2 horas después de empezar la perfusión, hasta que los parámetros clínicos y el ECG se hayan estabilizado.
- No se administrará a los pacientes ningún fármaco antiarrítmico intravenoso (clase 1 o clase 3) en el intervalo de las 4 horas previas a la administración de vernakalant, así como durante o hasta 4 horas después de la administración de vernakalant.

Es importante utilizar vernakalant de acuerdo con las indicaciones autorizadas y en la correspondiente población de pacientes, tal y como se describe en la Ficha Técnica de Brinavess®, que se ha actualizado con información y recomendaciones sobre la hipotensión grave.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones pueden producir un modesto incremento del riesgo de fracturas óseas (vertebrales, de cadera y de muñeca), particularmente cuando se utilizan durante periodos prolongados de tiempo (más de 1 año), predominantemente en pacientes de edad avanzada o en aquellos con factores de riesgo conocidos.

Los IBP constituyen uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados con un importante número de medicamentos comercializados que incluyen diversos principios activos (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol).

Varios estudios epidemiológicos indican la asociación de la aparición de fracturas óseas y el uso de IBP, fundamentalmente en tratamientos prolongados y a dosis elevadas (1-10).

Tras la publicación de dos metaanálisis de estudios observacionales (11,12), las agencias nacionales de medicamentos de la UE han llevado a cabo una nueva revisión de la información disponible, para la que también se ha solicitado a los titulares de la autorización de comercialización los datos disponibles sobre fracturas óseas, procedentes de ensayos clínicos realizados a largo plazo con IBP.

La información procedente de ensayos clínicos a largo plazo (más de un año de duración) no indica el riesgo observado en los estudios epidemiológicos. Sin embargo estos ensayos clínicos no se diseñaron con el objetivo de conocer el efecto sobre alteraciones óseas o

fractura y, por lo tanto, pueden haber excluido pacientes con riesgo de fracturas.

La mayoría de los estudios observacionales, aunque no todos, indican un modesto incremento de riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca, existiendo cierta inconsistencia entre los estudios en relación con la magnitud de este riesgo y la duración del tiempo de tratamiento hasta la aparición de las fracturas, así como cierta variabilidad respecto a los factores de confusión para los que se ajustaron los resultados.

En tres estudios se observó un incremento de riesgo de fractura de cadera con la exposición a IBP durante, al menos, 1 año, 2 años y 7 años respectivamente (1,8,3). En un estudio que excluyó a pacientes con factores de riesgo para fracturas, no se observó asociación entre el uso de IBP y un incremento de riesgo de fracturas (4).

La incidencia observada para fracturas de cadera en uno de estos estudios (8) en el que se ajustó por diversas variables, fue de 2,14 casos/1.000 pacientes-año para la población no expuesta a IBP y 3,24 casos/1000 pacientes-año para la población expuesta al menos a un año de tratamiento con IBP.

En un estudio de cohortes prospectivo mediante cuestionario recientemente publicado (13), llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas, se observó una incidencia de fracturas de cadera de 2,02 casos/1.000 pacientes-año para usuarias de IBP en relación a 1,51 casos/1.000

Referencias

1. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc.* 2006; 296: 2947-2953.
2. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 76-83.
3. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J.* 2008; 179: 319-326.
4. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 951-959.
5. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83: 251-259.
6. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1989-1998.
7. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 765-771.
8. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010; 139: 93-101.
9. Lalmohamed A, Pouwels S, Cooper C, van Staa TP, Leufkens B, de Boer A, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture. *Bone.* 2009; 44(Suppl2): S396-S397.
10. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, Reid DM, Eastell R, Glüer CC. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 13-19.
11. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011; 48: 768-776.
12. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* 2011; 9: 257-267.
13. Hamed Khalili et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372.

pacientes-año en no usuarias de IBP.

Por último, en dos metaanálisis de estudios observacionales publicados (11,12) se observó un incremento de riesgo para cualquier fractura del 20% y 29% respectivamente. Adicionalmente, para fracturas de cadera el riesgo observado fue del 23% y 31% respectivamente, así como del 50% y 56% para fracturas vertebrales. La magnitud del riesgo observado se incrementó con la duración del tratamiento y el aumento de dosis utilizadas.

Tomando como base estos datos, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP,

ha recomendado que este modesto incremento de riesgo de fracturas se incluya en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos de prescripción autorizados que contienen IBP.

La evidencia disponible no se ha considerado suficiente para indicar que este riesgo también se asocia con los medicamentos con IBP que no son de prescripción médica, ya que estos se encuentran autorizados únicamente para el uso a corto plazo.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen IBP se actualizarán con esta nueva información.

Colorantes azules utilizados para mapeo linfático (ej. azul patente V, azul sulfán): riesgo de reacciones alérgicas graves

Los colorantes azules utilizados para realizar el mapeo linfático durante la cirugía de cáncer de mama pueden provocar reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas. Por este motivo, se recomienda tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

Acaba de concluir la evaluación que ha tenido lugar a nivel europeo, sobre el uso de los colorantes azules utilizados en la biopsia del ganglio centinela. Durante el proceso de evaluación llevado a cabo, se han revisado los datos de notificación espontánea, así como los precedentes del estudio ALMANAC (1) y del programa de formación para cirujanos NEW START (2).

Entre 1997 y 2011 se vendieron un total de 2.015.601 unidades del preparado comercial de azul patente V (no disponible en España). Durante ese periodo de tiempo se recibieron 186 notificaciones de reacciones adversas graves, 177 de las cuales fueron reacciones alérgicas en las que no puede excluirse la relación causal con el azul patente V.

En la revisión que se ha realizado se han tenido en cuenta las tasas de incidencia combinada de reacciones alérgicas relacionadas con el uso del azul patente V en el estudio AL-

MANAC y en el programa NEW START. Dicha tasa fue de 0,9% para el total de reacciones alérgicas y de 0,06% para las reacciones alérgicas graves. Sin embargo, se ha considerado que la tasa calculada para estas últimas podría estar infraestimada y se encontraría cercana al 0,1% teniendo en cuenta la tasa de incidencia de reacciones alérgicas graves con azul sulfán (colorante usado en los Estados Unidos).

Dado que los datos sobre notificación espontánea no se encuentran en consonancia con las tasas de notificación que cabría esperar si se tienen en cuenta las tasas de incidencia observadas en el estudio ALMANAC y en el programa NEW START, debe considerarse que también existe cierto grado de infranotificación subyacente.

Como resultado de la evaluación realizada sobre los datos disponibles y el uso de colorantes azules utilizados para la biopsia del ganglio centinela en la Unión Europea se ha considerado necesario informar a los cirujanos sobre el riesgo de aparición de reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas, en aquellos países en los que se encuentran comercializados. Se recomienda, por si fuese necesario, tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

Referencias

1. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 599-609.
2. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE; NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 399-403.

Lamotrigina: la evidencia disponible actualmente descarta el riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia con lamotrigina

Después de la revisión de toda la información disponible, no se confirma la relación causal del uso de lamotrigina con un incremento de riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia.

Tras la publicación de los resultados de un estudio observacional, las agencias de medicamentos de la Unión Europea han revisado la información disponible sobre la asociación del uso de lamotrigina con el incremento de riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP: sudden unexpected death in epilepsy).

Dicho estudio (1) sugería un incremento de riesgo de SUDEP en mujeres epilépticas tratadas con lamotrigina respecto a las no tratadas con este antiepiléptico. Este estudio se llevó a cabo después de la publicación por los mismos autores, de 4 casos de SUDEP en pacientes tratados con lamotrigina (2).

En esta revisión, además de estas dos publicaciones, se ha evaluado la información disponible en la bibliografía biomédica (3-7), la procedente de ensayos clínicos con lamotrigina y la de estudios in vitro suministrada por el titular de la autorización de comercialización original (innovador).

SUDEP hace referencia a la muerte súbita de una persona con epilepsia, que generalmente se presenta durante o inmediatamente después de una crisis tónico-clónica. La frecuencia de SUDEP depende de la gravedad de la epilepsia, pero en términos generales se considera que es 20 veces más frecuente que la muerte súbita en la población general.

Análisis previos de SUDEP en ensayos clínicos con lamotrigina indican una incidencia de 3,5 casos por 1.000 personas-año. Esta tasa es similar a la observada con otros antiepilépticos como levetiracetam, gabapentina y topiramato. En la bibliografía médica, existe una gran variabilidad de los datos de incidencia de SUDEP según la población epiléptica estudiada, variando de 0,09-0,35/1.000 personas-año en poblaciones no seleccionadas de nuevos ca-

sos de epilepsia (incidentes), 0,9-2,3/1.000 personas-año en población general con epilepsia, 1,1-5,9/1.000 personas-año en pacientes refractarios ó 6,3-9,3/1.000 personas-año en pacientes candidatos a cirugía.

Los estudios que motivaron esta revisión (1,2) tienen algunas limitaciones. En ambos casos se trata de observaciones casos-control en los que no se ajustó por otros factores clínicos asociados a SUDEP. En el caso del primer estudio (1), en el que se observó que SUDEP era más frecuente en mujeres que en hombres, esto podría estar motivado por el uso de anticonceptivos orales, los cuales se relacionan con la disminución (uso del anticonceptivo) o incremento (semana libre de anticonceptivo) de los niveles de lamotrigina, lo que puede afectar al control de las crisis. Este estudio fue llevado a cabo antes de que la información sobre esta interacción se incluyese en las fichas técnicas de lamotrigina. Por otra parte, los casos de SUDEP observados en ambos estudios fueron reducidos (26 casos en el primero y 4 casos en el segundo). Teniendo en cuenta estas limitaciones, la dimensión de esta señal podría estar sobreestimada.

Un meta-análisis recientemente publicado (5) que incluyó 112 ensayos clínicos que compararon tratamiento antiepiléptico complementario frente a placebo en pacientes con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas, mostró que el tratamiento antiepiléptico complementario a dosis efectivas, parece reducir en más de 7 veces la incidencia de SUDAP probable o definitiva en relación con placebo en pacientes con crisis no controladas. En este estudio se incluyeron 16 ensayos clínicos con lamotrigina como tratamiento complementario en epilepsia refractaria.

Otras dos publicaciones recientes (6,7) han analizado los datos procedentes de cuatro estudios caso-control, los cuales incluían pacientes epilépticos como controles. El análisis agrupado de estos estudios mostró que ninguno de los medicamentos antiepilépticos estudiados se asoció con un incremento de ries-

go de SUDEP en monoterapia o en politerapia cuando se tuvo en cuenta la frecuencia de las crisis generalizadas tónico-clónicas. Esto supone que el aumento de riesgo de SUDEP se relaciona más con el número de este tipo de crisis que con el medicamento antiepiléptico.

Por último, los datos procedentes de la base de datos de ensayos clínicos del laboratorio innovador muestran que la tasa de incidencia de SUDEP con lamotrigina se sitúa dentro del rango de la incidencia observada para la población con epilepsia refractaria. Se ha requerido al titular de la autorización de comercialización innovador que haga una nueva estimación de la tasa de SUDEP en los ensayos clínicos con lamotrigina. Los resultados se esperan para el último trimestre de 2012.

La conclusión de esta revisión ha sido que la evidencia disponible no confirma la señal de un incremento de riesgo de SUDEP asociado a lamotrigina y que en este momento no es necesario adoptar medidas reguladoras sobre el uso de este medicamento. Se considera como factor de riesgo importante la falta de control de las crisis tónico-clónicas generalizadas; y la politerapia, sexo masculino y edad temprana de inicio de la epilepsia como otros factores de riesgo adicionales.

pacientes-año en no usuarias de IBP.

Por último, en dos metaanálisis de estudios observacionales publicados (11,12) se observó un incremento de riesgo para cualquier fractura del 20% y 29% respectivamente. Adicionalmente, para fracturas de cadera el riesgo observado fue del 23% y 31% respectivamente, así como del 50% y 56% para fracturas vertebrales. La magnitud del riesgo observado se incrementó con la duración del tratamiento y el aumento de dosis utilizadas.

Tomando como base estos datos, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP, ha recomendado que este modesto incremento de riesgo de fracturas se incluya en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos de prescripción autorizados que contienen IBP.

La evidencia disponible no se ha considerado suficiente para indicar que este riesgo también se asocia con los medicamentos con IBP que no son de prescripción médica, ya que estos se encuentran autorizados únicamente para el uso a corto plazo.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen IBP se actualizarán con esta nueva información.

Referencias

1. Aurlen D, Larsen J, Tauboll E, Gjerstad L. Increased incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine in Rogaland County, Norway [abstract]. 2010; 64th Meeting of the American Epilepsy Society.
2. Aurlen D, Tauboll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy: increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand.* 2007; 115:199-203.
3. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011; 378: 2028-38.
4. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53: 227-33.
5. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 961-8.
6. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia.* 2011; 52: 1150-1159.
7. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser WA; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk?: a combined analysis. *Epilepsia.* 2012; 53: 249-52.

¿Podemos fiarnos de los genéricos de fármacos con estrecho índice terapéutico?

Sergio Daniel SÁNCHEZ ROJAS.

PREGUNTA

¿Las diferencias, si las hubiere, entre los genéricos y productos de la marca afecta a los resultados clínicos en fármacos de estrecho índice terapéutico?

RESPUESTA

Los médicos y los pacientes cuestionan a menudo la seguridad y eficacia de la sustitución de los productos farmacéuticos de marca por genéricos. La Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA) aprueba un genérico si ha demostrado ser "idéntico, o bioequivalente, a un medicamento de marca en forma de dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de funcionamiento, e indicación terapéutica (1). Un medicamento se considera bioequivalente si presenta propiedades de biodisponibilidad (velocidad y cantidad de absorción) similares al producto con el que se compara (2). La FDA exige que el intervalo de confianza del 90% de estas propiedades caigan dentro del rango 80-125% con respecto a la marca (2,3). La situación en Europa es similar (4).

La FDA proporciona un sistema de codificación, llamado el Libro Naranja, para ayudar a los profesionales a identificar (a efectos de sustitución) la equivalencia terapéutica de un producto, que se considera como tal cuando sea farmacéuticamente equivalente y cumpla con la misma seguridad y parámetros de eficacia (2). Los productos farmacéuticos que la FDA considera terapéuticamente equivalentes recibirán una calificación A (seguido de una letra que indica la forma de dosificación) si se cumplen dichos criterios. Una calificación AB indica que los productos tienen pruebas suficientes para resolver los problemas de bioequivalencia y por tanto se consideran terapéuticamente equivalentes. Sin embargo, también es importante te-

ner en cuenta que los productos genéricos sólo se comparan con los productos de marca y no con los genéricos de otros fabricantes.

Los medicamentos que se sabe presentan un índice terapéutico estrecho, tales como la levotiroxina y la warfarina, son de mayor preocupación, a pesar de que la FDA aprobó la equivalencia terapéutica entre la marca y los productos genéricos. Debido a que existen varias formulaciones de la tiroxina sintética (T4), su bioequivalencia ha sido cuestionada. Un estudio en particular demuestra que sólo unas pocas formulaciones genéricas fueron equivalentes, en comparación con el producto de marca original (5). Sin embargo, cuando la FDA aprobó la sustitución por genéricos de levotiroxina en el año 2004, varias organizaciones lanzaron una declaración conjunta recomendando a los pacientes que continúen tomando el medicamento prescrito por primera vez, debido a que los métodos utilizados para determinar la bioequivalencia no tuvieron en cuenta los niveles de T4 endógena (6). Además, recomiendan que si se realiza un cambio de formulación, los niveles séricos de la hormona estimulante del tiroides (TSH) deben ser reevaluados en 6 semanas, teniendo en cuenta que incluso pequeños cambios en los niveles de TSH pueden potencialmente resultar en efectos adversos (6).

Otro medicamento genérico de índice terapéutico estrecho, cuya bioequivalencia se ha analizado, es la warfarina. Una revisión sistemática y meta-análisis de 47 publicaciones revisadas por

Sergio Daniel SÁNCHEZ ROJAS
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain.

pares encontró que, en los estudios que comparan la warfarina genérica con su producto de marca, los resultados clínicos tales como el cociente internacional normalizado (INR), ajustes de la dosis, y los eventos adversos fueron similares (7). Un análisis retrospectivo, sin embargo, descubrió que el cambio entre las formulaciones parece estar asociado con un mayor riesgo, ya sea para un evento trombótico o sangrado en pacientes tratados con warfarina para la fibrilación auricular (8). Las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, incluyendo la exclusión del uso concomitante de medicamentos, la ausencia de medidas de la adherencia, y la frecuencia de monitorización no estandarizada, pueden limitar la interpretación de los resultados de este estudio. Sin embargo, cuando se plantea un cambio de un producto de marca a un genérico bioequivalente, o de un genérico a otro, se recomienda vigilar más estrechamente el INR de los pacientes de alto riesgo.

CONCLUSIÓN:

La FDA determina la equivalencia terapéutica de los productos genéricos a los productos de marca sobre la base de datos suministrados por los fabricantes de los productos genéricos. Muchos se consideran sustituibles por las formulaciones de marca. Sin embargo, es razonable tener cuidado al cambiar los medicamentos de estrecho rango terapéutico, en particular en ausencia de una amplia evidencia en la literatura que sugieran que los resultados clínicos se vean afectados. Por lo tanto, para estos medicamentos, incluyendo la levotiroxina y la warfarina, es especialmente importante la monitorización a intervalos regulares, al igual que se recomienda una monitorización intensa cuando hay otros factores que puedan alterar la respuesta, como cambios en la función renal, los hábitos de vida, la medicación concomitante o el cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- US FDA. Drugs. Generic drugs: questions and answers. <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/questionsanswers/ucm100100.htm> Accessed March 29, 2012.
- US Department of Health and Human Services. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Office of Pharmaceutical Science. Office of Generic Drugs. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 32nd ed. 2012. <http://www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf> Accessed March 29, 2012.
- Williams RL. Therapeutic equivalence of generic drugs: response to National Association of Boards of Pharmacy. April 16, 2007. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/Abbreviated-NewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073224.htm> Accessed March 29, 2012.
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bio-equivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**.
- Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277:1205-13.
- American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the US Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid*. 2004; 14: 486.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514-26.
- Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X, et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 701-12.
- Henderson JD, Esham RH. Generic substitution: issues for problematic drugs. *South Med J* 2001; 94: 16-21.

NOTA: Esta consulta ha sido adaptada de Medscape Pharmacists, publicado el 30 de abril de 2012. Respuesta de Respuesta de Jenny A. Van Amburgh, PharmD. Asistente del Decano de Asuntos Académicos y Profesor Clínico Asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Northeastern, Director del Equipo de Farmacia Clínica y Director del Programa de Residencia, Harbor Health Services, Inc., Boston, Massachusetts.

Cirugía bariátrica para controlar la diabetes

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al.

Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes.

N Engl J Med 2012 Apr 26; 366 (17): 1567-76

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 constituyen unas de las principales amenazas para la salud pública en los países occidentales. La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad mórbida. La mayoría de estos pacientes suelen tener asociada diabetes tipo 2, y su control suele mejorar cuando consiguen una reducción del peso corporal. Por este motivo, los autores realizaron este ensayo clínico aleatorizado, abierto, unicéntrico, para evaluar si la cirugía bariátrica es superior al tratamiento médico intensivo para controlar la diabetes en pacientes obesos.

Se incluyeron 150 pacientes obesos (índice de masa corporal de 27 a 43) con diabetes tipo 2 no controlada (HbA1c >7%) y se asignaron aleatoriamente a uno de tres grupos: tratamiento médico solo versus bypass gástrico en Y de Roux versus gastrectomía tubular. Ambos procedimientos quirúrgicos se realizaron por laparoscopia. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico intensivo de acuerdo a las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) que incluye consejos sobre los hábitos de vida, control del peso, monitorización frecuente de la glucemia, administración de fármacos antidiabéticos aprobados por la FDA, y tratamiento para la hipertensión y la hipercolesterolemia.

No había diferencias en las características basales de los pacientes. La edad media era de 49 años, el 66% eran mujeres y el 74% de raza blanca. La duración media de la diabetes era de 8,5 años y el 44% estaban recibiendo insulina. Casi todos tenían varios factores de riesgo cardiovascular: el índice de masa corporal era superior a 35 en el 66%, el 63% eran hipertensos, el 84% tenían dislipemia, y el 32% eran fumadores. La hemoglobina glicosilada basal (HbA1c) era muy alta (media de 9.2%) lo que indica el mal control de la diabetes, y estaba peor en los dos grupos de tratamiento quirúrgico, aunque no alcanzaba la significación estadística

(tabla 1).

El 93% de los pacientes completaron 12 meses de seguimiento. En el grupo de tratamiento médico abandonaron 9 pacientes que dejaron de acudir a las visitas trimestrales y en el grupo de gastrectomía tubular abandonó un paciente en el que no se hizo la cirugía. No hubo muertes ni complicaciones de riesgo vital. No obstante, 4 pacientes tuvieron que ser reintervenidos.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes que conseguían una HbA1c de 6% o menor a los 12 meses de seguimiento y se consiguió en el 39% de los pacientes operados frente a solo el 12% del tratamiento médico intensivo. En todos los grupos mejoró el control de la diabetes, bajando la HbA1c a 7,5% en el grupo de tratamiento médico y a 6,5% en los pacientes quirúrgicos. Esta mejoría se alcanzó a partir de los 3 meses y se mantuvo el resto del estudio. No se encontraron diferencias significativas entre las dos técnicas quirúrgicas excepto en la reducción del peso, que fue mayor en el grupo de bypass gástrico (-29.4 kg) que en el grupo de gastrectomía tubular (-25.1 kg) y en ambos muy superior al grupo de tratamiento médico (-5.4 kg). La utilización de fármacos para la diabetes, la hiperlipidemias y la hipertensión disminuyó en los pacientes de ambas técnicas

Tabla 1: Comparación de los tres grupos de tratamiento en los pacientes que completaron el estudio.

Parámetro	Tratamiento médico (n=41)	Bypass gástrico (n=50)	Gastrectomía tubular (n=49)
HbA1c basal (%)	8.9 ± 1.4	9.3 ± 1.4	9.5 ± 1.5
HbA1c a los 12 meses (%)	7.5 ± 1.8	6.4 ± 0.9*	6.6 ± 1.0*
Cambio de HbA1c (puntos porcentuales)	-1.4 ± 1.5	-2.9 ± 1.6*	-2.9 ± 1.8*
Pacientes con HbA1c ≤ 6% (%)	12	42*	37*
Pacientes con HbA1c ≤ 6% sin medicación para la diabetes (%)	0	42*	27*
Peso corporal basal (kg)	104.4 ± 14.5	106.7 ± 14.8	100.6 ± 16.5
Peso corporal a los 12 meses (kg)	99.0 ± 16.4	77.3 ± 13.0*	75.5 ± 12.9*
Reducción de peso (kg)	-5.4 ± 8.0	-29.4 ± 8.9*	-25.1 ± 8.5*#
Aumento de HDL-colesterol (%)	11.3 ± 25.7	28.5 ± 22.7*	28.4 ± 21.9*
Reducción de triglicéridos (%)	-14	-44*	-42
Reducción de proteína C reactiva (%)	-33.2	-84*	-80*
Pacientes que utilizan fármacos antidiabéticos al principio (%)	98	98	98
Pacientes que utilizan fármacos antidiabéticos a los 12 meses (%)	100	22*	49*
Pacientes que utilizan fármacos hipolipemiantes al principio (%)	83	86	78
Pacientes que utilizan fármacos hipolipemiantes a los 12 meses (%)	92	27*	39*
Pacientes que utilizan fármacos antihipertensivos al principio (%)	76	78	67
Pacientes que utilizan fármacos antihipertensivos a los 12 meses (%)	77	33*	27*

* p<0.01 con respecto a tratamiento médico intensivo; # p<0.05 con respecto a bypass gástrico.

quirúrgicas pero aumentó en los pacientes del grupo control (tabla 1). En definitiva, los pacientes intervenidos conseguían un mejor control de la diabetes sin necesidad de tratamiento médico; así, el 42% de los pacientes de bypass consiguieron una HbA1c ≤6% sin necesidad de medicación

También mejoraron otros factores de riesgo cardiovascular, como aumento de HDL, reducción de triglicéridos y reducción de proteína C reactiva, mejorando en todos los casos más con los tratamientos quirúrgicos (tabla 1). No obstante, no se encontraron diferencias entre los tres grupos en los niveles de colesterol ni en la presión arterial, si bien es verdad que se consiguió un control similar con menos medicación en los grupos de cirugía bariátrica.

En otro ensayo clínico reciente (N Engl J Med 2012 Apr 26; 366 (17): 1577-85) con 60 pacientes con índice de masa corporal superior a 35, también se demostró la superioridad de los procedimientos quirúrgicos: se consiguió la remisión de la diabetes a los 2 años en el 75% de los pacientes intervenidos con bypass gástrico y en el 95% de los intervenidos

mediante derivación biliopancreática, frente a ninguno con tratamiento médico.

El mecanismo por el que se produce una mejoría del control glucémico parece implicar una mejoría de la sensibilidad a la insulina, con una reducción marcada de los niveles de insulina y una atenuación de la inflamación crónica que se deduce de la reducción de la proteína C reactiva. El índice de masa corporal o la reducción de peso postquirúrgico no se correlacionaban bien con la mejoría del control glucémico, lo que nos indica que pueden influir otros factores. Los niveles de insulina en ayunas pueden ser un buen factor predictor de respuesta a esta cirugía, que algunos expertos empiezan a denominar cirugía metabólica. Incluso es posible que la cirugía sea útil para algunos pacientes diabéticos no obesos, pero se requieren estudios controlados que lo evalúen.

En definitiva, podemos concluir que estos ensayos clínicos demuestran que la cirugía bariátrica es eficaz para controlar la diabetes en pacientes obesos. Aunque todas las técnicas quirúrgicas consiguen

buenos resultados, estos estudios no tenían un tamaño muestral suficiente para demostrar diferencias entre ellas. Posiblemente la técnica más recomendable podría ser el bypass gástrico porque presenta menos complicaciones que la derivación biliopancreática y porque parece más eficaz que la gastrectomía tubular, pero según las características del paciente puede estar indicada una técnica diferente.

A pesar de estos buenos resultados, son necesarios más estudios para demostrar si se la cirugía bariátrica consigue reducir la morbimortali-

dad cardiovascular a largo plazo porque algunos pacientes intervenidos recuperan el peso con los años y el beneficio puede atenuarse. Por lo tanto, no podemos recomendar la cirugía bariátrica para todos los pacientes obesos con diabetes porque como cualquier procedimiento quirúrgico puede tener complicaciones, aunque sean muy poco frecuentes con intervención laparoscópica. Pero sí que debemos tener en cuenta la cirugía bariátrica para aquellos pacientes obesos con diabetes difícil de controlar con tratamiento médico.

Francisco ABAD SANTOS

La combinación de dos fármacos antidepresivos no mejora la eficacia

Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al.

Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study.

Am J Psychiatry 2011; 168: 689-701

La depresión mayor es una enfermedad grave, incapacitante, que presenta una alta prevalencia: 7-12% de los hombres y 20-25% de las mujeres la padecen a lo largo de su vida. Se caracteriza por episodios recurrentes que con frecuencia duran más de 2 años. Los fármacos antidepresivos tienen una eficacia limitada porque solo consiguen la remisión en el 30-35% de los pacientes.

Algunos estudios pequeños parecen indicar que la combinación de dos fármacos antidepresivos puede conseguir tasas de remisión más altas, aunque también podría aumentar la frecuencia de efectos adversos. Para evaluar esta hipótesis, se realizó este ensayo clínico, aleatorizado, simple-ciego, en 665 pacientes externos que padecían un trastorno depresivo mayor, moderadamente grave, crónico y/o recurrente. Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento antidepresivo con una de las siguientes combinaciones de fármacos: escitalopram (hasta 20 mg/día) asociado a placebo, bupropión de liberación sostenida (hasta 400 mg/día) asociado a escitalopram, o venlafaxina de liberación prolongada (hasta 300 mg/día) asociada a mirtazapina (hasta 45 mg/día). El estudio era simple ciego porque el primero de los dos fármacos era conocido por el paciente pero el segundo no; sin embargo, el psiquiatra conocía la medicación administrada a cada sujeto y podía ajustar la dosis en base al resultado de la escala de 16 ítem Quick Inventory of Depressive

Symptomatology – Clinician-Rated (QIDS-C) y a la aparición de acontecimientos adversos.

El 68% de los pacientes eran mujeres, el 67% de raza blanca y el 27% de raza negra. El 78% padecía una depresión recurrente y el 56% depresión crónica (en un tercio era crónica y recurrente a la vez).

La variable principal fue la tasa de remisión a las 12 semanas, medida con la escala de 16 ítem evaluada por el propio paciente: Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (QIDS-SR). Se consideraba que la depresión había remitido si en las dos últimas evaluaciones la puntuación era ≤ 5 en una y ≤ 7 en la otra. No se encontraron diferencias entre los tres grupos de tratamiento, ya que la tasa de remisión a las 12 semanas estaba entre 37.7% y 38.9% para todos ellos (ver tabla 1). Las tasas de respuesta medida como una reducción mayor o igual al 50% en la misma escala también fueron similares: de 51.6 a

Tabla 1: Comparación de los tres grupos de tratamiento antidepresivo (análisis por intención de tratar).

	Escitalopram + placebo	Bupropión + escitalopram	Venlafaxina + mirtazapina	p
Evaluación a las 12 semanas				
Pacientes incluidos	224	221	220	
Pacientes que completan el tratamiento agudo	181 (80.8%)	162 (73.3%)	166 (75.5%)	
Semanas de tratamiento	10 ± 3.9	9.6 ± 4.0	10 ± 3.8	ns
Remisión*	38.8%	38.9%	37.7%	ns
Respuesta#	51.8%	51.6%	52.4%	ns
Efectos adversos leves	51.6%	42.9%	36.2%	<0.05
Efectos adversos moderados	22.5%	26.2%	30.5%	<0.05
Efectos adversos graves	4.2%	10.0%	15.2%	<0.05
Evaluación a los 7 meses de tratamiento				
Pacientes incluidos	169	151	159	
Pacientes que completan el tratamiento agudo	151 (89.3%)	133 (88.1%)	137 (86.2%)	
Semanas de tratamiento	20.5 ± 10.3	19.1 ± 10.8	20.1 ± 10.4	ns
Remisión*	46.0%	46.6%	41.8%	ns
Respuesta#	59.4%	58.4%	57.4%	ns
Efectos adversos leves	50.2%	41.9%	35.2%	<0.05
Efectos adversos moderados	24.4%	28.6%	34.3%	<0.05
Acontecimientos adversos graves	5.2%	10.0%	15.7%	<0.05

* Se considera remisión si en las dos últimas evaluaciones de la escala QIDS-SR ≤ 5 en una y ≤ 7 en otra.

Se considera respuesta una reducción $\geq 50\%$ en QIDS-SR

52.4% (tabla 1). Tampoco se encontraron diferencias en la calidad de vida.

Los pacientes que había alcanzado una respuesta aceptable a las 12 semanas de acuerdo al criterio del psiquiatra, podían continuar el tratamiento hasta 28 semanas. Así, también se evaluó la respuesta a los 7 meses y tampoco se encontraron diferencias en ninguna de las variables de comparación (tabla 1).

Sí que se encontraron diferencias en el perfil de acontecimientos adversos que fueron más graves en el grupo de venlafaxina más mirtazapina, tanto a las 12 semanas como a los 7 meses (ver tabla 1). El grupo de escitalopram asociado a bupropión también presentó acontecimientos adversos más graves que los pacientes que recibieron solo escitalopram, pero no se alcanzó la significación estadística para estas diferencias. Esta mejor tolerabilidad de la monoterapia con escitalopram se traduce en una mayor número de pacientes que completan el tratamiento en

ese grupo en comparación con los pacientes que recibieron dos antidepresivos (ver tabla 1). Del mismo modo, muchos de los pacientes asignados a los grupos de combinación no llegaron a recibir las dosis previstas de antidepresivos por problemas de tolerabilidad.

Conclusión:

Este ensayo clínico muestra que la combinación de dos antidepresivos no aporta ningún beneficio para el tratamiento de la depresión mayor crónica y/o recurrente, y sin embargo, aumenta de forma importante la incidencia de acontecimientos adversos graves. No obstante, es posible que en algunos pacientes concretos, o con otras combinaciones diferentes de antidepresivos, se pueda alcanzar una mejor respuesta combinado dos fármacos, pero esto requiere realizar otros estudios para demostrarlo.

Francisco ABAD SANTOS

¿Farmacovigilancia en las redes sociales?

Cada vez es más frecuente que el Centro de Farmacovigilancia detecte sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos graves en las redes sociales, en los blogs o en buzones de sociedades científicas y parece que es un fenómeno en aumento. Esto se une al hecho de que en la base nacional de Farmacovigilancia (FEDRA) incorporamos más casos procedentes de revisión de la bibliografía biomédica que de notificación espontánea directa al Centro, procedentes de algunos hospitales de Madrid. Os rogamos a todos los profesionales sanitarios que trabajáis en la Comunidad de Madrid que, independientemente de que se comenten los casos en estos medios, no dejéis de notificar las sospechas de RAM al Centro de Farmacovigilancia utilizando la tarjeta amarilla. Los argumentos que podemos ofrecer son:

1. Por la validez, ya que permite recoger de forma sistemática la información individual de cada caso, y por tanto analizar posteriormente la latencia entre la administración del medicamento y la RAM, su pronóstico, los factores contribuyentes, posibles causas alternativas, posible dependencia de la dosis o de la vía de administración, la evolución temporal de la notificación de los casos...etc y evitar duplicidades.
2. Por la inmediatez, no se tarda más de unos 10 minutos en completar una notificación y llega al Centro en segundos si se notifica vía electrónica.
3. Por la repercusión real, pues permite transmitir, en menos de 15 días desde que el Centro la recibe, la información desde FEDRA a todas las bases internacionales de farmacovigilancia. Vuestros casos formarán parte de los sistemas de generación de señales europeos, de los de la FDA y de la OMS. La seguridad de los medicamentos una vez autorizados se evalúa en estas bases de datos, originando la información relevante que posteriormente se incluye en las fichas técnicas y en los prospectos o que puede incluso modificar las condiciones de autorización de los medicamentos.
4. Porque si se ha sentido la necesidad ética de compartir con sus compañeros esta sospecha, además, todos los profesionales sanitarios tienen a su disposición el Sistema Español de Farmacovigilancia, del que forman parte, como agentes implicados en su funcionamiento.

5. Por último, porque ayuda a las tres técnicas que trabajamos en el Centro, facilitándonos la tarea de recoger y validar la información, antes de evaluarla y transmitirla a FEDRA.

Carmen IBAÑEZ, Carmen ESTEBAN y Amparo GIL
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. ❖

Más del 70% de las mujeres diagnosticadas de osteoporosis incumple el tratamiento

La osteoporosis es una enfermedad crónica, progresiva y silenciosa, puesto que sólo da la cara cuando se produce una fractura. Afecta principalmente a las mujeres, ya que con la llegada de la menopausia tiene lugar una mayor pérdida de masa ósea. De hecho, la pérdida de densidad ósea es de 0,5-1% cada año. Así, una de cada dos mujeres mayores de 50 años puede sufrir una fractura ósea como consecuencia de la osteoporosis y una de cada tres con más de 80 años sufrirá una fractura de cadera. Presenta una alta prevalencia, debido fundamentalmente al progresivo envejecimiento de la población. En España, dos millones y medio de mujeres la padecen. Más de la mitad de las mujeres que reciben tratamiento farmacológico contra la osteoporosis tienen menos de 65 años, y más del 70% de ellas lo abandonan antes de los cuatro años. Estos datos se han obtenido en un estudio realizado en Murcia en el que han participado 199 mujeres en edad menopáusica, y cuyos resultados se han presentado en el 32º Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Apenas el 6% de las personas estudiadas completó el tratamiento farmacológico para la osteoporosis, que suele durar al menos unos cuatro años, y casi la mitad de las que lo dejan lo reiniciaron de nuevo. El tratamiento de calcio es el que se abandona más rápidamente, y, cuanto más joven es la paciente, antes lo hacen. Las medidas preventivas están enfocadas a mejorar la salud en general, mediante una dieta adecuada con la correcta ingesta de calcio, la realización de ejercicio físico y sobre todo, la eliminación de hábitos tóxicos.

Francisco ABAD SANTOS ❖

Plan de actuación de ARA II en la Comunidad de Madrid y consumo de medicamentos del sistema renina-angiotensina en la prescripción a través de receta del hospital

Ainhoa ARANGUREN y Esther RAMIREZ.

En la Comunidad de Madrid, la prevalencia de hipertensión arterial en la población adulta es del 30% y es la principal causa de la utilización de medicamentos. En conjunto, el gasto anual de los antihipertensivos es de más de 150 millones de euros siendo la mitad del gasto los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) y solo el 25% de los tratamientos, expresado en Dosis Diarias Definidas (DDD) en 2010.

Además, existen asociaciones fijas que contribuyen a incrementar el coste de los tratamientos de este grupo, especialmente la asociación de ARA-II con calcio-antagonistas, que tiene un coste medio superior al de los ARA-II.

Teniendo en cuenta datos de población, morbilidad y facturación de 2010 en la Comunidad de Madrid, se podría estimar que el gasto destinado a financiar un año de tratamiento con ARA-II, permitiría financiar el tratamiento de más de tres años con otros hipotensores de eficacia equivalente, para el mismo número de pacientes.

Debido a la importante repercusión presupuestaria de los ARA II y al escaso beneficio clínico adicional frente a otras alternativas de eficacia clínica demostrada, varias comunidades y países han priorizado diferentes estrategias de optimización terapéutica. La Comunidad de Madrid, desde la Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos, elaboró como estrategia de mejora un "PLAN DE ACTUACIÓN DE ARA-II". Sus objetivos generales son optimizar la eficiencia en la prescripción de los medicamentos del Sistema Renina Angiotensina y reducir la variabilidad no justificada de utilización de ARA-II en la práctica clínica. Estos objetivos generales se consiguen mediante tres objetivos específicos:

1. Facilitar herramientas para el intercambio y sustitución, de forma segura y en pacientes seleccionados, de ARA-II por principios

activos de equivalencia demostrada en la misma indicación.

2. Promover el conocimiento del documento "Criterios para establecer el lugar en la Terapéutica de los ARA-II en los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid" (Documento de Criterios). Para su elaboración se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica disponible. Se seleccionaron los principales ensayos clínicos y metanálisis que comparan ARA-II e Inhibidores de la Enzima Conversora de la Angiotensina (IECA) en términos de beneficio para la salud en sus diferentes indicaciones: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, nefropatía diabética o en alto riesgo cardiovascular. En general no se han demostrado diferencias significativas de eficacia en favor de los ARA-II en la mayoría de los estudios. Por tanto, el Documento de Criterios solo indica los ARA-II como tratamiento de elección en las siguientes situaciones:

- Pacientes diabéticos tipo II, hipertensos, con macroalbuminuria e insuficiencia renal (losartan e irbesartan).
- Como una alternativa terapéutica a IECA en caso de tos crónica, descartadas otras causas de tos.

Sin embargo, no se posicionan como buena

alternativa en pacientes que han experimentado angioedema por IECA, ya que se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes que lo habían presentado previamente con IECA.

En relación a la incidencia de hiperkaliemia, no se han demostrado diferencias entre ambos.

Este documento de criterios, se ha publicado en la intranet y se ha difundido en las distintas gerencias de atención especializada y atención primaria.

3. Promover la incorporación de las recomendaciones del Documento de Criterios en la práctica clínica, lo que implica:
 - a. Conocer los mecanismos que apoyan la resistencia al cambio en la prescripción de ARA-II, barreras y facilitadores.
 - b. Diseñar una estrategia de formación destinada a resolver todas aquellas barreras para el cambio que no están justificadas por la evidencia.
 - c. Facilitar herramientas de apoyo e indicadores de seguimiento.
 - d. Contar con la participación de las direcciones asistenciales de Atención Primaria y de las Gerencias de los Hospitales.

Se realizó un análisis de situación para identificar los conocimientos, actitudes y prácticas de los médicos en la prescripción de este grupo de fármacos. Se crearon grupos focales con médicos de atención primaria y especializada, a los que se les realizó una encuesta on-line, entrevistas y un procedimiento de expresión libre de ideas. Los resultados están siendo redactados en un informe escrito pendiente de difusión.

La Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid realiza jornadas periódicas para la presentación del Plan de actuación de ARA-II y del Documento de Criterios mediante la resolución de casos clínicos.

Periódicamente se realiza el seguimiento del cumplimiento de los objetivos y de indicadores cualitativos y cuantitativos asociados a la prescripción de ARA-II. Un indicador del Contrato Programa hace referencia al porcentaje de prescripción de ARA-II en relación a todo el Sistema Renina-Angiotensina. El objetivo propuesto para nuestro hospital para el año 2011 fue que este dato no superara el 44,2%. La siguiente tabla muestra el resultado obtenido tanto para el Hospital de la Princesa como para la media de hospitales grandes de la Comunidad de Madrid:

	% ARA II/Sist. Ren. Ang.			
	Objetivo	Resultado	Resultado Atención Especializada	Resultado Atención Primaria
Hospital Universitario de La Princesa	44,20%	47,85%	64,98%	47,56%
Total Hospitales Grandes CAM		43,61%	58,47%	43,42%

Los datos relativos a la prescripción a través de receta de los especialistas adscritos al hospital en DDD (dosis diaria definida), para el período enero – abril de 2012 se muestran en la figura 1. El porcentaje es de un 62% para ARA II y un 37% para IECA.

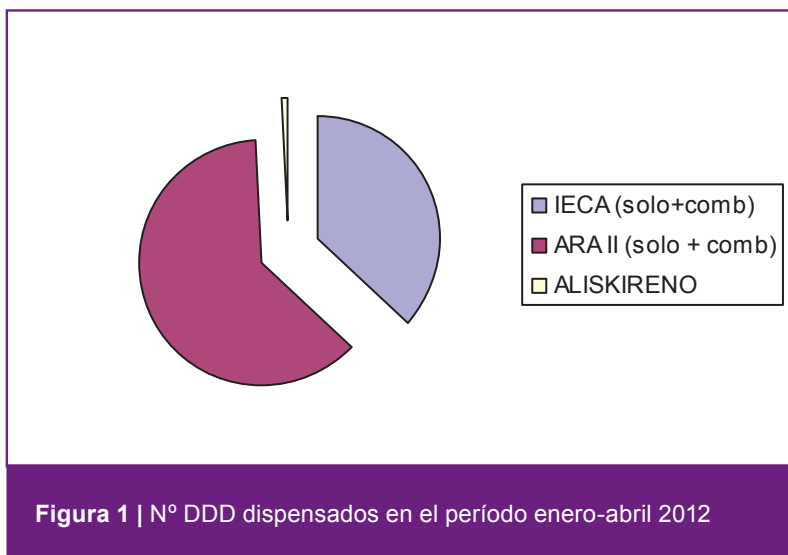
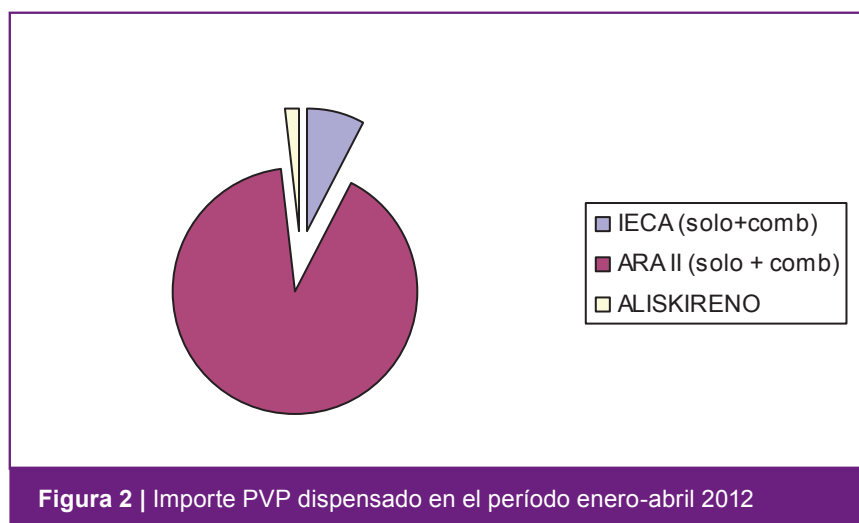


Figura 1 | N° DDD dispensados en el período enero-abril 2012

La figura 2 muestra el valor económico que suponen ambos grupos para el mismo período, siendo éste del 90% para ARA II, 8% para IECA y 2% para aliskireno.



Las siguientes figuras muestran, para el período enero-abril de 2012, el importe de la DDD para cada uno de los principios activos del Sistema Renina Angiotensina. La figura 3 muestra una idea del coste diario de IECA y la figura 4 de ARA II y aliskireno.

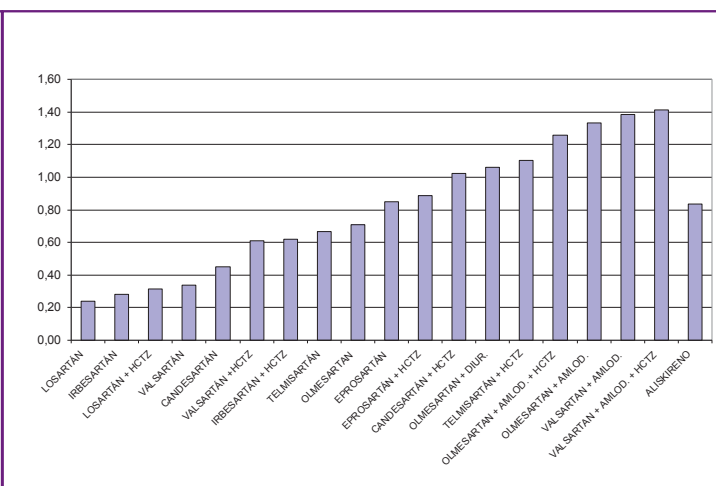
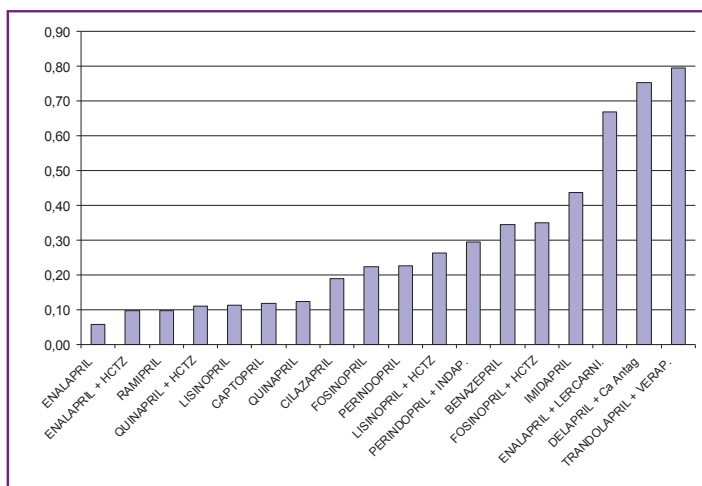


Figura 3 | Coste medio por DDD para IECA

Figura 4 | Coste medio por DDD para ARA II y aliskireno

Conclusión

Debido a su mayor costo con respecto a los IECA, los ARA II estarían indicados solo en las dos circunstancias siguientes (según un estudio de revisión de la Comunidad de Madrid):

- 1- Pacientes con diabetes tipo 2, hipertensos, con microalbuminuria e insuficiencia renal (losartán e irbesartán).
- 2- Como alternativa terapéutica a IECA en caso de tos crónica, después de descartar otras causas de tos.

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

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.	Nº CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA	
DNI			

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

- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

Socio Joven (hasta 30 años) :.....20 Euros

Remitir a: Sociedad Española de Farmacología. C/ Girona nº 52, pral. 2ª. 08009 - Barcelona.
(socesfar@socesfar.com)

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

FARMAINDUSTRIA · LABORATORIOS ALMIRALL · AMGEN ·
BIOIBERICA · ESTEVE · FARMAINDUSTRIA · GRUPO FERRER ·
INNOVACIÓN IPSEN · MSD · LILLY · LABORATORIOS ROVI

6th EUROPEAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY

PROGRAMA



Tuesday, July 17th 2012

Wednesday, July 18th 2012

Tuesday, July 17th 2012

20.30h-21.00h

Opening Session

Francisco González Lodeiro, Rector, University of Granada

Ulrich Förstermann, President, Federation of European Pharmacological Societies (EPHAR)

Teresa Tejerina, President of the Spanish Society of Pharmacology

Antonio Zarzuelo, Organizing Committee Chair of the 6th European Congress of Pharmacology

Juan Tamargo, Scientific Committee Chair of the 6th European Congress of Pharmacology

Wednesday, July 18th 2012

09.00h-10.30h

García Lorca Auditorium

Main Session

Biological and Therapeutic Roles of Glycine Receptors

Sponsor: British Pharmacological Society

Chairman:

Robert J. Harvey, Department of Pharmacology, The School of Pharmacy, London, UK

Speakers:

Pathomechanisms of glycine receptor channelopathies and regeneration of synaptic plasticity

Carmen Villmann, Institut für Biochemie, Universität Erlangen-Nürnberg, Germany

Glycine receptor $\alpha 2$ or $\alpha 3$ subtypes control pain, rhythmic breathing and locomotor activity

Robert J. Harvey, Department of Pharmacology, the School of Pharmacy, London, UK

A novel role for the glycine receptor $\alpha 4$ subunit in spinal and hindbrain control of startle and motility

Maximiliano Suster, Sars International Centre, Bergen, Norway

Mechanisms of glycine receptor $\alpha 1\beta$ subtype dysfunction in startle disease

Trevor G. Smart, Department of Neuroscience, Physiology & Pharmacology, University College London, UK

09.00h-10.30h

Manuel de Falla Auditorium

Main Session

Botulinum Toxin Type-A and Pain

Sponsor: Croatian Pharmacological Society

Chairman:

Zdravko Lackovic, University of Zagreb School of Medicine, Croatia

Speakers:

Clinical application of Botulinum toxin A in pain: where we are now?

Maja Relja, Movement Disorders Center Department, University of Zagreb, School of Medicine, Croatia

EPHAR 2012

JULY, 17-20 / GRANADA / SPAIN

Behavioural evidence for central origin of the antinociceptive action of Botulinum toxin type A

Lidija Bach-Rojecky, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Croatia

Modulatory action of Botulinum toxin type A on neuropathic pain: behavioral and immunohistochemical studies in animal models

Siro Luvisetto, Institute of Neuroscience Psychobiology and Psychopharmacology, Roma, Italy

Recent histochemical and physiological evidences for central effects of Botulinum toxin type A. what we know and what we don't know?

Zdravko Lackovic, Department of Pharmacology & Croatian Brain Research Institute, University of Zagreb, School of Medicine, Croatia

09.00h-10.30h
Andalucia I + II

Main Session

Novel Targets in the Control of Vascular function

Sponsor: University of Granada

Chairmen:

Ulrich Förstermann, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

Juan Duarte, University of Granada, Spain

Speakers:

Pharmacological approaches and mechanisms to prevent vascular oxidative stress

Ulrich Förstermann, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

From receptor modulators to microRNAs: new therapeutic targets for vascular function

Chantal Dessy, Université Catholique de Lovain, Bruxelles

Role of PPAR β in vascular tone in hypertension

Rosario Jiménez, University of Granada, Spain

Perivascular adipose tissue; an emerging target for blood vessel modulation

Arthur Weston, University of Manchester, UK

09.00h-10.30h
Andalucia III

Main Session

Pharmacogenetics: from Drug Development to Clinical Practice

Sponsor: Instituto Roche

Chairman:

Julio Benitez, University of Extremadura Medical School & Infanta Cristina University, Badajoz, Spain

Speakers:

Drug metabolism within the brain and drug response

Rachel Tyndale, Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Department of Pharmacology & Toxicology, Toronto, Ontario, USA

Rational study designs for pharmacogenetics in clinical research

Julia Stingl, University Ulm, Institute of Pharmacology of Natural Products and Clinical Pharmacology, Ulm, Germany

Pharmacogenomics and drug safety

Munir Pirmohamed, The Wolfson Centre for Personalised Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, UK

Pharmacogenetics role in clinical practice

Julio Benitez, University of Extremadura Medical School & Infanta Cristina University, Badajoz, Spain

Wednesday, July 18th 2012

6th European Congress of Pharmacology

Wednesday, July 18th 2012

10.30h-11.00h	Coffee Break and Poster Viewing
11.00h-12.00h García Lorca Auditorium	Oral Presentations on Receptors C001, C002, C003, C004, C005
11.00h-12.00h Manuel de Falla Auditorium	Oral Presentations on Pharmacology of Pain and Inflammation C016, C017, C018, C019, C020
11.00h-12.00h Andalucía I + II	Oral Presentations on Cardiovascular Pharmacology C011, C012, C013, C014, C015
11.00h-12.00h Andalucía III	Oral Presentations on Drug Safety and Toxicology C006, C008, C009, C010
12.00h-13.30h García Lorca Auditorium	Plenary Session Pharmacogenetics as a Tool to Predict Drug Response. Practical Applications in Cardiovascular Therapeutics Speaker: Simone Tabassome , Saint Antoine Hospital, Pierre et Marie Curie University (UPMC)
13.30h-15.00h	Lunch
15.00h-16.00h García Lorca Auditorium	Oral Presentations on Receptors C026, C027, C028, C029, C030
15.00h-16.00h Manuel de Falla Auditorium	Oral Presentations on Pharmacology of Pain and Inflammation C036, C037, C038, C039, C040
15.00h-16.00h Andalucía I + II	Oral Presentations on Cardiovascular Pharmacology C031, C032, C033, C034, C035
15.00h-16.00h Andalucía III	Oral Presentations on Neuro/Psycho Pharmacology C021, C022, C023, C024, C025
16.00h-16.30h García Lorca Auditorium	Main Session Recent Developments in Cys-loop Receptor Structure and Function <i>Sponsor: British Pharmacological Society</i> Chairmen: Sarah Lummis , University of Cambridge, UK John Peters , Neurosciences Institute, University of Dundee, Dundee, UK Speakers: Introduction: Cys-loop receptors in the 2 nd decade of the 21 st century Sarah Lummis , University of Cambridge, UK Structural revelations from pLGIC homologs Chris Ulens , University of Leuven, Belgium What single channels tell us about agonist efficacy? Lucia Silvilotti , University College London, UK Novel compounds to distinguish homo vs heteromeric 5-HT ₃ receptors Andrew Thompson , University Cambridge, UK Determinants of ion conduction in cys-loop receptors Tim Hales , University of Dundee, UK



16.00h-17.30h
Manuel de Falla
Auditorium

Main Session

Novel Targets for Treatment of Inflammatory Diseases

Sponsor: Italian Society of Pharmacology

Chairmen:

Carlo Riccardi, University of Perugia, Italy

Thomas Brunner, University of Konstanz, Germany

Speakers:

Anti-inflammatory GPCRs as novel targets to harness the resolution of inflammation

Mauro Perretti, William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine, UK

Nuclear receptors as new targets for inflammation

Salvatore Cuzzocrea, University of Messina, Italy

Anti-inflammatory effects of antibiotics

M^a Elena Rodriguez, CIBERehd-Department of Pharmacology, University of Granada, Spain

Local glucocorticoid synthesis as a regulatory mechanism and therapeutic target in inflammatory bowel disease

Thomas Brunner, University of Konstanz, Germany

16.00h-17.30h
Andalucía I + II

Main Session

Protective Agents Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

Chairmen:

Alain Berdeaux, Creteil, France

Juan Tamargo, Complutense University, Madrid, Spain

Speakers:

Twenty five years of pre/postconditioning: what lessons for a pharmacological approach of cardioprotection?

Alain Berdeaux, Creteil, France

The late sodium current as a new therapeutic target in myocardial ischemia and arrhythmias

Juan Tamargo, Complutense University, Madrid, Spain

Mitochondria as a pharmacological target for cardioprotection

David García-Dorado, Barcelona, Spain

Mild hypothermia and cardioprotection: Pharmacological and therapeutic applications

Renaud Tissier, Department of Pharmacology, Medicine faculty of Créteil and Inserm Unit U955, Paris-East University, France

16.00h-17.30h
Andalucía III

Main Session

Phytocannabinoid-Based Medicines: Promising Perspectives for Brain Disorders

Sponsor: Almirall

Chairmen:

Vincenzo Di Marzo, Institute of Biomolecular Chemistry, CNR, Pozzuoli, Italy

Javier Fernández-Ruiz, Complutense University, Madrid, Spain

Wednesday, July 18th 2012

6th European Congress of Pharmacology

Speakers:

Phytocannabinoids: Ancient compounds acting on novel targets
Vincenzo Di Marzo, Institute of Biomolecular Chemistry, CNR, Pozzuoli, Italy

Phytocannabinoid-based therapy in brain tumors
Manuel Guzmán, Complutense University, Madrid, Spain

Phytocannabinoid-based therapy in psychiatric disorders
Daniela Parolaro, University of Insubria, Italy

Phytocannabinoid-based therapy in neurodegeneration
Javier Fernández-Ruiz, Complutense University, Madrid, Spain

17.30h-18.00h

Wine and Poster Viewing

18.00-19.00

Manuel de Falla Auditorium

Workshop

Integration of Traditional and Modern Medicine

Chairs:

Prof. Michael Mulvany, Denmark

Prof. Arunabha Ray, India

Speakers:

Translational Research in Traditional Medicine : An experience in Bronchial Asthma

Dr. Kavita Gulati, Associate Professor in Pharmacology, V.P. Chest Institute, Faculty of Medicine, University of Delhi, Delhi, India

A potential of 3, 5, 7, 3', 4'-pentamethoxyflavone from kaempferia parviflora on treatment of erectile dysfunction: study in isolated human cavernosum

Dr. Chaweewan Jansakul, Associate Professor in Physiology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hatyai, Songkhla, Thailand

Neuroimmunomodulation by herbal adaptogens

Prof. Arunabha Ray, Department of Pharmacology, V.P. Chest Institute, Faculty of Medicine, University of Delhi, Delhi, India

18.00-19.00

Andalucia I + II

Workshop

A drug information tool in Spain: Bot PLUS

Organized by: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos



Thursday, July 19th 2012

09.00h-10.30h
García Lorca
Auditorium

Main Session

New Perspectives in the Treatment of Sleep Disorders

Sponsor: Ferrer

Chairmen:

Thomas Roth, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, Detroit, USA

Maria Antonia Quera Salva, Sleep Unit, Raymond Poincaré Hospital, Garches, France

Speakers:

Pathophysiology of sleep disorders

Luc Staner, Clinical Sleep Research Unit, Rouffach Hospital, France

Unmet needs in sleep disorders including comorbidities

Thomas Roth, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, Detroit, USA

Advancements made in the development of Orexin for sleep disorders

Luis de Lecea, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, USA

Evaluation of GABA agonists for the treatment of insomnia; The good, the bad & the newer generation

Maria Antonia Quera Salva, Sleep Unit, Raymond Poincaré Hospital, Garches, France

09.00h-10.30h
Manuel de Falla
Auditorium

Main Session

The Carotid Body: Target for New Drugs and Advanced Therapies

Sponsor: The Portuguese Society of Pharmacology

Chairman:

Maria Emilia Monteiro, University of Lisbon, Portugal

Speakers:

Oxygen sensing and metabolic disturbances

Silvia Conde, Nova University of Lisbon, Lisbon, Portugal

Hypertension in chronic intermittent hypoxia/obstructive sleep apnoea

Peter W de Leeuw, University Hospital Maastricht, The Netherlands

Cell therapy in Parkinson disease

Ricardo Pardal, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Universidad de Sevilla, Spain

Carotid body chemoreception in heart failure

Harold D. Schultz, Department of Cellular & Integrative Physiology, College of Medicine, University of Nebraska, Omaha, Nebraska, USA

09.00h-10.30h
Andalucía I + II

Main Session

Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis: What's the Evidence

Sponsor: Bioibérica Farma

Chairmen:

Maribel Lucena, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Spain

Antonio García, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Spain

Thursday, July 19th 2012

6th European Congress of Pharmacology

Speakers:

Welcome and introduction

Maribel Lucena and Antonio García

The pathophysiology of osteoarthritis and treatment

Pascal Richette, Rheumatology Department of Rheumatology Lariboisière Hospital Paris, Paris, France

Chondroitin sulfate: review of clinical efficacy

Antonio García, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Treatment of knee osteoarthritis in patients with moderate-to-severe pain

Jordi Monfort, Hospital del Mar de Barcelona, Barcelona, Spain

09.00h-10.30h
Andalucía III

Main Session

Mechanism of action of anti-TNFs in inflammatory bowel disease

Sponsor: University of Granada

Chairman:

Julio Galvez, Department of Pharmacology, University of Granada, Spain

Speakers:

The unfolded protein response and intestinal epithelial homeostasis

Gijs R Van den Brink, Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Amsterdam, The Netherlands

Therapeutic targets for chronic inflammatory intestinal diseases. Where are we and what is the future?

Eduard Stange, Department of Internal Medicine I, Robert Bosch Hospital, Stuttgart, Germany

Neutrophils at the interface between innate and adaptive immunity

Marco Cassatella, Department of Pathology and Diagnostics, Division of General Pathology, University of Verona, Italy

Educating the immune system with mesenchymal stem cells: a therapeutic opportunity for inflammatory bowel diseases

Mario Delgado, Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Neyra", CSIC. Granada, Spain

10.30h-11.00h

Coffee Break and Poster Viewing

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Neuro/Psycho Pharmacology

García Lorca

C041, C042, C043, C044, C045

Auditorium

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Cardiovascular Pharmacology

Manuel de Falla

C051, C052, C053, C054, C055

Auditorium

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Drug Safety and Toxicology

Andalucía I + II

C056, C057, C058, C059, C060

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Gastrointestinal/Respiratory Pharmacology

Andalucía III

C046, C047, C048, C049, C050



12.00h-13.30h
García Lorca
Auditorium

Main Session

Present and Future of Immunoglobulins in the Management of Neurological Diseases

Sponsor: Grifols

Chairman:

J. García Sevilla, Universitat de les Illes Balears, Spain

Speakers:

Benefits of the IVIGs in the management of neuromuscular diseases
Isabel Illa, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

IVIGs in chronic inflammatory demyelinating neuropathies, CIDP (ICE Study) Clinical implications

Hans Peter Hartung, Heinrich-Heinze-University, Düsseldorf, Germany

IVIGs in other inflammatory neuropathies

Eduardo Nobile-Orazio, Milan University, IRCSS Istituto Clinico Humanitas, Italy

12.00h-13.30h
Manuel de Falla
Auditorium

Main Session

Organic Nitrates from Molecular Mechanism to Clinic Implications

Organizer: Prof. Dr. Hartmut Kleinert.

Sponsor: Actavis Deutschland GmbH & Co. KG

Chairmen:

Ulrich Förstermann, University, Mainz, Germany

Hartmut Kleinert, University, Mainz, Germany

Speakers:

New insights into bioactivation and effects of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance

A. Daiber, Johannes Gutenberg University Hospital, 2nd Medical Clinic, Molecular Cardiology, Mainz, Germany

Mechanisms of action of organic nitrates: a clinician's perspective

T. Gori, Johannes Gutenberg University Hospital, 2nd Medical Clinic, Molecular Cardiology, Mainz, Germany

Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells

T. Thum, Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Nitric oxide pathway in hypertrophied heart: New therapeutic uses of nitric oxide donors

C. Delgado, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain

12.00h-13.30h
Andalucía I + II

Main Session

New Frontiers in Incretin Based Drugs for the Treatment of Diabetes Mellitus

Sponsor: Spanish Society of Pharmacology and Lilly

Chairmen:

Michaela Diamant, Amsterdam, The Netherlands

Javier Salvador, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Thursday, July 19th 2012

6th European Congress of Pharmacology

Speakers:

The Pharmacologic Basis of incretin action. Differences Among GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors

Michaela Diamant, Department of Internal Medicine, VU University Medical Center (VUMC) Amsterdam, The Netherlands

The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes treatment

Manel Puig, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Role of Incretin hormones in the central control regulation of energy balance and metabolism

Carlos Dieguez, Department of Physiology, School of Medicine, CIMUS-University of Santiago de Compostela, Spain

Extrapancreatic effects of incretin-based therapy

Javier Salvador, Endocrinology and nutrition Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

12.00h-13.30h
Andalucía III

Main Session

New Perspectives in the Role of Bronchodilators for the Treatment of Airway Diseases

Organizer: Amadeu Gavalda & Montse Miralpeix

Sponsor: Almirall

Chairmen:

Montse Miralpeix, Almirall, R&D Center, Barcelona, Spain **Maria G. Belvisi**, National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, UK

Speakers:

New long acting muscarinic antagonists (LAMA): from preclinical to the clinical setting

Clive Page, Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology, King's College, London, UK

Long acting beta2 adrenergic agonists (LABA): what is coming and future hurdles

Malcolm Johnson, Respiratory Science, GlaxoSmithKline, UK

The discovery of dual muscarinic antagonist & beta2 adrenergic agonist compounds (MABA): a path for the development of triple therapies for COPD

Montse Miralpeix, Respiratory Therapeutic Area-Discovery, Almirall, R&D Center, Barcelona, Spain

Potential novel bronchodilator mechanisms for the future **Maria G. Belvisi**, National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, UK

13.30h-15.00h

Lunch

15.00h-16.00h
García Lorca Auditorium

Oral Presentations on Neuro/Psycho Pharmacology

C061, C062, C063, C064, C065

15.00h-16.00h
Manuel de Falla Auditorium

Oral Presentations on Pharmacology of Pain and Inflammation

C066, C067, C068, C069, C070

15.00h-16.00h
Andalucía I + II

Oral Presentations on Endocrinology and metabolism

C071, C072, C073, C074, C075

Thursday, July 19th 2012



15.00h-16.00h
Andalucía III

Oral Presentations on Receptors
C076, C077, C078, C079, C080

16.00h-16.30h
García Lorca
Auditorium

Main Session
**Second Generation Antipsychotics and Serotonin
5HT 2A**

Sponsor: Rovi Laboratories

Chairman:

Javier Meana, University of the Basque Country, Spain

Speakers:

Imaging the pharmacology of antipsychotics in the human brain

Gerhard Gründer, RWTH Aachen University, Germany

Pharmacogenetic influence of 5-HT_{2A} receptors on antipsychotic response

María J. Arranz, King's College London, United Kingdom

Antipsychotic activity and 5HT_{2A}-mGlu₂ receptor complex signalling crosstalk

Javier Gonzalez-Maeso, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, United States

Atypical antipsychotics and Dopamine D₂ receptors occupancy: the role of pharmacokinetics

Ignacio Ayani, Department of Clinical Pharmacology, Laboratorios Farmacéuticos Rovi, SA. E, Spain

16.00h-17.30h
Manuel de Falla
Auditorium

Main Session
Novel Mechanism and Molecules for the Treatment of Inflammation

Sponsor: Finnish Society of Pharmacology

Chairman:

Eeva Moilanen, Finland

Speakers:

Pharmacology of JAK inhibitors in auto-immune conditions: qualitative and quantitative attributes

Pankaj Gupta, USA

MKP - 1 as an inflammatory factor and drug target

Riku Korhonen, Finland

PDE4 inhibitors for asthma and COPD

Richard Knowles, UK

Adipokines as inflammatory mediators

Katriina Vuolteenaho, Finland

16.00h-17.30h
Andalucía I + II

Main Session
**New Pharmacological Approaches to Complex Diseases:
Obesity, Metabolic Syndrome and T2DM**

Sponsor: University of Granada

Chairman:

Juan Carlos Laguna, Pharmacology Unit, School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Speakers:

BAT activation as a therapeutic strategy for obesity and associated complications?

Andrew Whittle, University of Cambridge, UK

FGF21 as a new drug-target for metabolic diseases

6th European Congress of Pharmacology

Francesc Villarroya, University of Barcelona, Spain
 New compounds raising HDL by interacting directly with CETP
Eric Niesor, Pharmaceutical Division, Hoffman la Roche, Switzerland
 New drugs for T2DM: SGLT2 inhibitors
Francisco Tinahones, Universidad de Málaga, Spain

16.00h-17.30h
 Andalucía III

Main Session **Rho/Rhi-kinase Signalling in Health and Diseases**

Sponsor: Turkish Pharmacological Society

Chairman:

Kansu Buyukafsar, Mersin University, Turkey

Speakers:

A deep insight into the smooth muscle cell contraction in terms of Rho/Rho-kinase pathway

Avril V. Somlyo, University of Virginia, USA

Role of Rho/Rho-kinase pathway in cardiovascular system **Hiroaki Shimokawa**, Tohoku University, Japan

Rho/Rho-kinase signalling in respiratory system

A. Tuncay Demiryurek, Gaziantep University, Turkey

Rho-family GTPases, Rac1 and Cdc42 in ovarian cancer

Angela Wandinger-Ness, University of New Mexico, USA

Importance of Rho/Rho-kinase pathway in gastrointestinal and urogenital systems

Kansu Buyukafsar, Mersin University, Turkey

17.30h-18.00h

Wine and Poster Viewing

18.00h-19.00h
 Andalucía I + II

I Meeting of the SEF Young Researchers



Friday, July 20th 2012

09.00h-10.30h
García Lorca
Auditorium

Main Session

Novel Targeting of the 5-HT₃ for Potential Therapeutic Benefit

Sponsor: British Pharmacological Society

Chairman:

Nicholas Barnes, University of Birmingham Medical School, UK

Speakers:

Background to 5-HT₃ receptors and therapeutic potential of this molecular target

John Peters, Neurosciences Institute, University of Dundee, Dundee, UK

Potential of 5-HT₃ receptor isoform-selective antagonists

Beate Niesler, Department of Human Molecular Genetics, University of Heidelberg, Germany

Partial 5-HT₃ receptor agonists

Nicholas Moore, AMRI Inc, Albany, New York, USA

Allosteric modulation of the 5-HT₃ receptor

Nicholas Barnes, University of Birmingham Medical School, UK

09.00h-10.30h
Manuel de Falla
Auditorium

Main Session

The Pharmacological Modulation of Adult Neural Stem/Progenitor Cells

Sponsor: Italian Society of Pharmacology

Chairmen:

Pier Luigi Canonico, University of Novara, Italy

Amelia Eisch, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

Speakers:

Modulation of epileptogenesis-associated neurogenesis **Michele Simonato**, University of Ferrara, Italy

Novel targets for modulation of adult neurogenesis by psychoactive drugs

Mariagrazia Grilli, University of Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara, Italy

CB1 cannabinoid receptor regulation of neurogenesis and its influence in emotional behaviour

Ismael Galve-Roperth, Complutense University, Madrid, Spain

New Horizons for New Neurons: Adult-generated Neurons and Implications for the Normal and Diseased Brain

Amelia Eisch, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

09.00h-10.30h
Andalucía I + II

Main Session

Antidiabetic Treatments and the Brain

Sponsor: Danish Society of Pharmacology and MSD Denmark

Chairman:

Jørgen Rungby, University of Aarhus, Denmark

Speakers:

Introcuton: Are there common denominators for metabolic diseases and neurodegeneration and can we treat them?

Friday, July 20th 2012

6th European Congress of Pharmacology

DPP-IV inhibitors and GLP-1 analogues, is the brain a target?

Carolyn F. Deacon, Univeristy of Copenhagen, Denmark

Insulin treatment and weight, can pharmacologically induced weight gain be avoided?

Manfred Hallschmid, University of Lubeck, Germany

Cerebrovascular disease and antidiabetic treatments

Kaare Haurvig Palnum, Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Denmark

09.00h-10.30h
Andalucia III

Main Session

Personalized Medicine: New Challenge in Osteoarthritis

Sponsor: Bioiberica Farma

Chairmen:

Josep Vergés, PharmaScience Bioibérica, Barcelona, Spain

Teresa Tejerina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain

Speakers:

Role of genetics in prediction of osteoporosis risk

Xavier Nogués, Hospital del Mar de Barcelona, Spain

Arthroschip: a DNA-based prognostic test for osteoarthritis

Josep Vergés, PharmaScience Bioibérica, Barcelona, Spain

Wet Biomarkers for osteoarthritis diagnostic and prevention

Yves Henrotin, Department University of Liege Institute of Pathology Bone and Cartilage Research Unit CHU, Liege, Belgium

Cell therapy: a novel pharmacological approach

Roke Iñaki Oruezabal, Andalusian Initiative for Advance Therapies, Sevilla, Spain

10.30h-11.00h

Coffee Break and Poster Viewing

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Cardiovascular Pharmacology

García Lorca
Auditorium

C081, C082, C083, C084, C085

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Pharmacology of Pain and Inflammation

Manuel de Falla
Auditorium

C096, C097, C098, C099, C100

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Endocrinology

Andalucia I + II

C091, C092, C093, C094, C095

11.00h-12.00h

Oral Presentations on Pharmacogenetics and Metabolism

Andalucia III

C086, C087, C088, C089, C090

12.00h-13.30h

Main Session

Past, Present and Future of Oral Single Tablet Regimen in Public Health Diseases. Toward the Standard of Care Based on Valuable Outcomes

García Lorca
Auditorium

Chairmen:

Antonio Portolés, SEFC President

Speakers:

HIV: Antonio Antela



Cardiovascular: Ginés Sanz
 Tuberculosis: Gunar Guenther
 Pharmacoeconomics: to be confirmed

12.00h-13.30h
 Manuel de Falla
 Auditorium

Main Session

Sigma-1 Receptors: A New Target for Pain Treatment

Sponsor: Esteve

Chairman:

José M. Baeyens, University of Granada, Spain

Speakers:

Potentials of selective or non-selective sigma-1 ligands in drug development programs

Tangui Maurice, INSERM U. University of Montpellier, France

Sigma-1 receptor blockade enhances opioid-induced antinociception

José M. Baeyens, University of Granada, Spain

Sigma-1 receptor agonists and central sensitization mechanisms

Jang-Hern Lee, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, South Korea

Selective sigma-1 receptor antagonists: an emerging strategy for the treatment of neuropathic pain

José M. Vela, Drug Discovery and Preclinical Development, Esteve, Barcelona, Spain

12.00h-13.30h
 Andalucía I + II

Main Session

New Therapies for Pulmonary Hypertension

Sponsor: Danish Society of Pharmacology

Chairmen:

Roger Wadsworth, Strathclyde University, Glasgow, Scotland **Ulf Simonsen**, Aarhus University, Denmark

Speakers:

Unmet needs for treatment of pulmonary hypertension

Ulf Simonsen, Aarhus University, Denmark

Role of impairment of endothelial cell function in pulmonary hypertension

Roger Wadsworth, Strathclyde University, Glasgow, Scotland

New therapies for pulmonary arterial hypertension: an update on current bench to bedside translation

Robert Najie, Free University of Brussels, Belgium

Treatment of right ventricular heart failure

Jan Harm Bogaard, VU Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands

12.00h-13.30h
 Andalucía III

Main Session

Teaching Pharmacology to Medical Students

Sponsor: EPHAR

Chairmen:

Ewan Macdonald, Kupio, Finland

Thomas Griesbacher, Graz, Austria

Speakers:

Teaching the WHO Guide to Good Prescribing

Emilio Sanz, Universidad de La Laguna, Spain

Friday, July 20th 2012

6th European Congress of Pharmacology

Prevention of medication errors: teaching and training

Robert Likic, Zagreb, Croatia

Teaching safe and effective prescribing to medical students **Simon Maxwell**, Edinburgh, UK

Integrating teaching of basic and clinical pharmacology

Ulf Simonsen, Aarhus, Denmark

13.30h-15.00h

Lunch

15.00h-16.00h
Manuel de Falla
Auditorium

Oral Presentations on Pharmacogenetics and Metabolism

C101, C102, C103, C104, C105

15.00h-16.00h
Andalucia I + II

Presentations on Gastrointestinal/Respiratory Pharmacology

C106, C107, C108, C109, C110

15.00h-16.00h
Andalucia III

**Oral Presentations on Teaching Pharmacology/Drug Safety/
Gastrointestinal Pharmacology**

C111, C112, C113, C114, C115

16.00h-17.30h
García Lorca
Auditorium

Main Session

TRP Channels

Sponsor: German Society of Pharmacology

Chairman:

Thomas Wieland, Germany

Speakers:

TRP channels as regulators of blood pressure and fertility

Marc Freichel, Department of Pharmacology, University of Heidelberg, Germany

A TR(i)P to Magnesium Homeostasis

Thomas Gudermann, Walther-Straub-Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universitaet Muenchen, Germany

Molecular regulation of TRPV4 channel

Miguel A. Valverde, Laboratory of Molecular Physiology and Channelopathies, Dept. Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Recent insights on the physiological role of TRPM4

Rudi Vennekens, Laboratory of Ion Channel Research, Division of Physiology, Department Moleculaire Celbiologie, KULeuven, Belgium

16.00h-17.30h
Manuel de Falla
Auditorium

Main Session

Inflammation: A Therapeutic Target in Numerous Diseases

Sponsor: Spanish Society of Pharmacology

Chairmen:

Juergen Eckel, German Diabetes Center, Duesseldorf, Germany

Josep Verges, BIOIBERICA, Barcelona, Spain

Speakers:

Inflammation and atherosclerosis, role of phosphodiesterases

Panayotis Fantidis, Unidad de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital San Pedro de Alcantara-Complejo Hospitalario de Cáceres, Spain

Inflammation and muscular insulin resistance: role of exercise



	<p>Juergen Eckel, Integrative Physiology, Paul-Langerhans-Group, German Diabetes Center, Duesseldorf, Germany. Inflammation and cancer, a target? Marita Hernandez, Instituto de Biología y Genética Molecular, CSIC-Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain Inflammation in osteoarthritis and the brain: role of NF-kappa β Josep Verges, BIOIBERICA, Barcelona, Spain</p>
16.00h-17.30h Andalucía I + II	<p>Main Session Respiratory Pharmacology and Pulmonary Surfactant <i>Sponsor: Chiesi Farmaceutici</i> Chairman: Jesús Pérez-Gil, Universidad Complutense, Madrid, Spain Speakers: From biophysics to pharmacology: understanding pulmonary surfactant mechanisms to treat respiratory pathologies Jesús Pérez-Gil, Universidad Complutense Madrid, Spain Rescuing premature babies with exogenous pulmonary surfactant: a tale of success Tore Curstedt, Karolinska Institut, Stockholm, Sweden Surfactant for treatment of acute respiratory distress and chronic interstitial lung diseases: rationale, proof of concept and clinical experience Daniel von der Beck, Giessen University, Germany Pulmonary surfactant and lung transplantation Cristina Casals, Universidad Complutense, Madrid, Spain</p>
16.00h-17.30h Andalucía III	<p>Main Session Standards for PhD Education in Biomedicine <i>Sponsor: EPHAR and ORPHEUS</i> Chairmen: Nick Goulding, London, UK Roland Johnsson, University of Bergen, Norway Speakers: PhD programmes in Spain Dolores Prieto, Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, Spain PhD programmes in Germany Katrin Offe, TUM Medical Graduate Center, Faculty of Medicine, Technical University Munich, Germany PhD programmes in Former Eastern Europe Zdravko Lackovic, University of Zagreb School of Medicine, Croatia ORPHEUS-AMSE- WFME Standards for PhD education Michael Mulvany, Dpt.of Pharmacology, Institute of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark</p>
17.30h-18.00h	Wine and Poster Viewing
18.00h-19.00h García Lorca Auditorium	Closing Ceremony













The programme includes the following sessions:

A **Plenary Session** is a session with no contemporary parallel. Typically with invited lecturers and no oral communications

A **Main Session** is organized by the sponsor in consultation with the Scientific Committee. They run in parallel and with invited lecturers and no oral communications

An **Oral Presentation Session** is generally composed by a variable number of selected oral communications from the same field.

A **Workshop** is a session organized by an external organization with invited speakers on a specific field followed by questions from the audience. The format is autonomously chosen by the organizers.

-  Cardiovascular
-  Clinic Pharmacology
-  Drug Safety and Toxicology
-  Endocrinology
-  Gastrointestinal/Respiratory Pharmacology
-  Neuro/Psycho Pharmacology
-  Pharmacogenetics
-  Pharmacology of Pain and Inflammation
-  Receptors
-  Teaching

Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20

c.e.: luis.gandia@uam.es

6th European Congress of Pharmacology

EPHAR 2012

JULY, 17-20 / GRANADA / SPAIN

www.ephar2012.org

www.ephar.org
EPHAR

VIAJES IBERIA
CONGRESOS

Technical Secretariat:
Viajes Iberia Congresos
Tel + 34 93 5101005 - Fax + 34 93 5101009
e-mail: ephar2012@viajesiberia.com