

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

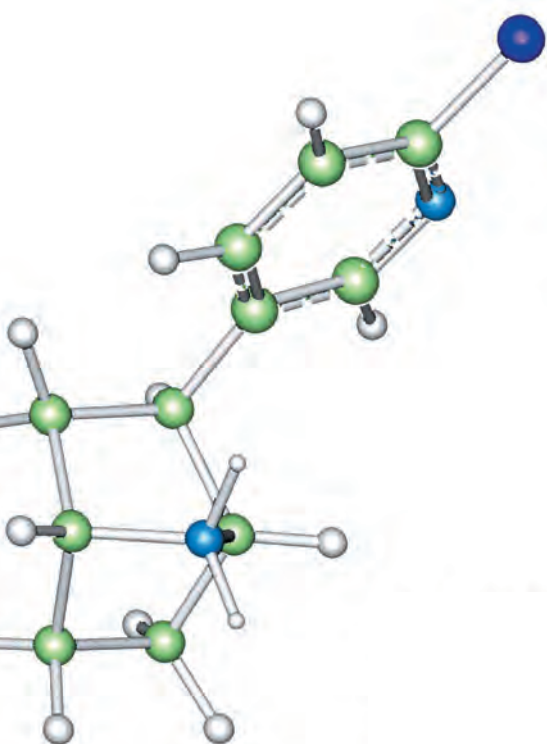
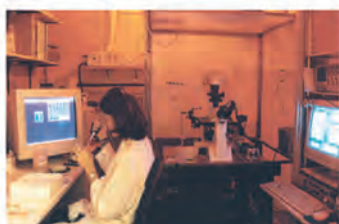
VOL.13 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

Nuevos medicamentos 2011-2014: Belatacept, Fidaxomicina,
Riociguat y Sofosbuvir



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

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 a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI 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

I F TEÓFILO HERNANDO

Nuevos medicamentos 2011-2014: Belatacept, Fidaxomicina, Riociguat y Sofosbuvir



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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 Gonzalez 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 Gavalda Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 911 923 700

Correo-e.: arturo.garcia@uam.es

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego

Teléfono: 911 923 700

Correo-e.: estrella.garcia@uam.es

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesar@socesar.com

http://www.socesar.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 / 3680

correo-e: ith@uam.es

http://www.ifth.es

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

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidente:

María Isabel Loza García

Secretario:

Ricardo Caballero Collado

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Mª Concepción Peiró Vallejo

María José García Barrado

Jesús Reviriego Fernández

María Álvarez de Sotomayor Paz

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidente:

María Isabel Loza García

Secretario:

Amadeu Gavalda Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Teresa Millán Rosillo

Catalina Alarcón de la Lastra

Josep Vergés Milano

Ricardo Caballero Collado

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Salaices Sánchez

Clara Faura Giner

Regina Múzquiz Vicente-Arche

Juan López Belmonte

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 Zambrana (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 Artelejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices 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). Geriátrica y Gerontología: José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz Torres (Madrid). Hematología: José María Fernández (Madrid); Manuel Fernández (Madrid). Hepatología: Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). Medicina Interna: José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Cyril 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).

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento, preferentemente.

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

ISSN: 1698-4277



Vol 12 Nº 3

Índice



07

07

EDITORIAL DE LA PRESIDENTA

36 Congreso de la SEF en Valencia y últimas novedades en la Sociedad

09

CUENTOS FARMACOLÓGICOS

Sin piedras no hay arco (1)



09

16

FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

26

CASOS FARMACOTERÁPICOS

26. Matar moscas a cañonazos

28. Uso de acetazolamida en pacientes EPOC



32

31

ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

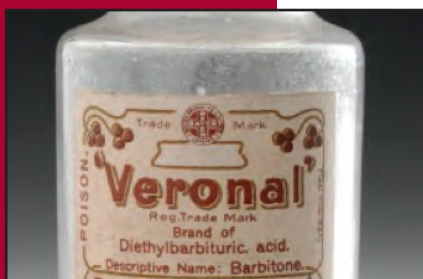
Estudio WISDOM: retirada de corticosteroides inhalados en EPOC

32

COMISIÓN DE FARMACOTERAPÉUTICA

Nuevos medicamentos 2011-2014: Belatacept, Fidaxomicina Riociguat, Sofosbuvir

Septiembre 2014



51

46

ERRORES DE MEDICACIÓN

Hazte socio de la SEF
SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

DATOS PERSONALES	
NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
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)

51

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

Algunas precisiones

sobre el origen nominal de los barbitúricos y del Veronal

64

54

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA



63

LA SEF INFORMA

64. La Comisión de Jóvenes Investigadores informan..

66. La Comisión de Jóvenes Investigadores opina..

67. 36º Congreso de la SEF

67

68

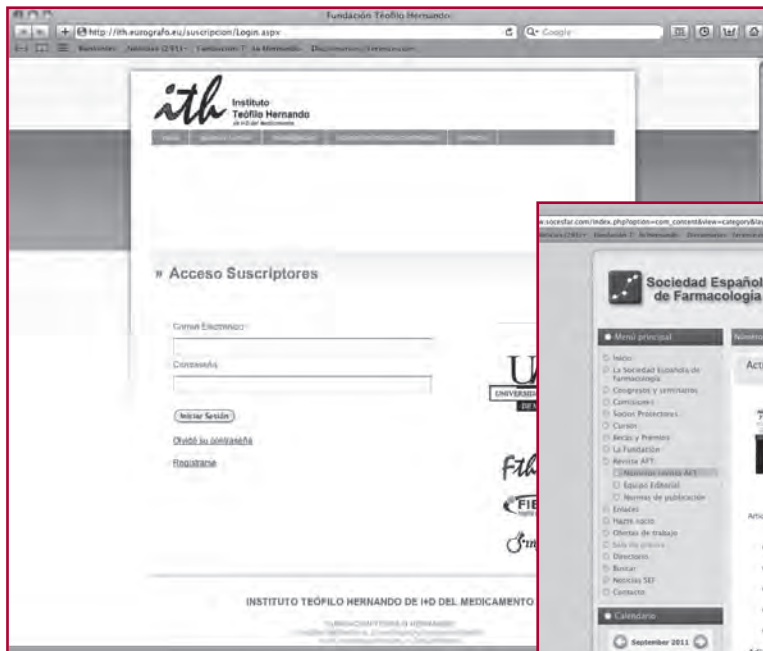
NORMAS PARA LOS AUTORES

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



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: ifth@uam.es o dándose de baja en los portales de internet.



Mª Jesús Sanz

Catedrática del
Departamento de
Farmacología. Universidad
de Valencia.

El XXXVI Congreso de la SEF que tendrá lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, del 16 al 18 de septiembre de 2015 ya está en marcha y en breve estará disponible la página web

36 Congreso de la SEF en Valencia y últimas novedades en la Sociedad

Aprovecho estas líneas para informaros de los avances que se están realizando en el seno de nuestra Sociedad.

En primer lugar comunicaros que el XXXVI Congreso de la SEF que tendrá lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, del 16 al 18 de septiembre de 2015, ya está en marcha y en breve estará disponible la página web. Anticiparos que relevantes ponentes de prestigio internacional en diferentes áreas del saber, ya han confirmado su asistencia. Abordaremos temas que irán desde el microbioma al cáncer, pasando por la Farmacología del Sistema Nervioso Central, la inflamación, el envejecimiento o la obesidad, entre otras áreas temáticas, intentando así abrir nuevos campos de investigación, colaboraciones y transferencia al sector productivo en el ámbito de la Farmacología. Mantendremos y actualizaremos las sesiones de innovación terapéutica y docencia. Asimismo, tratando de cumplir con uno de los objetivos que nos habíamos propuesto desde la nueva Junta Directiva, hemos creído conveniente dedicar alguna sesión a aspectos relacionados con la elaboración de solicitudes de proyectos para el Programa Horizonte 2020 o a la presentación de plataformas innovadoras. Esperamos una activa participación de todos los socios siempre con el objetivo de conseguir que el congreso y, en consecuencia, la SEF se convierta en un foro y un lugar de encuentro imprescindible para todos aquéllos que estén interesados en la Farmacología. También creemos

que esta reunión puede constituir una buena oportunidad de interacción y formación para los jóvenes investigadores y que contribuirá al desarrollo de su carrera y a abrir nuevas oportunidades futuras, sin olvidar tampoco el interés que pueda despertar en los socios no tan jóvenes. Por último, este año la SEF va a conceder por primera vez el Premio a la Trayectoria Científica en Farmacología que se entregará en una sesión especial del Congreso. Queremos que este premio se convierta en una tradición dentro de nuestra Sociedad y nuestras reuniones anuales. ¡Os esperamos en septiembre en Valencia!

Por otro lado, dentro de nuestro objetivo de internacionalización y de potenciación de relaciones con Latinoamérica, os informo de que la Sociedad Española de Farmacología va a participar activamente en el Congreso Internacional "Immunopharmacology 2015" organizado por la IUPHAR y la Sociedad Cubana de Farmacología que tendrá lugar en junio de este año en Varadero, Cuba. Se van a presentar tres ponencias desde la SEF en el área de arteriosclerosis. La inmunofarmacología es una importante área en nuestro campo, representada con sección propia en la IUPHAR, y, afortunadamente, contamos con un buen número de investigadores en nuestra Sociedad dedicados a distintos aspectos de esta disciplina.

En la última reunión de la Junta Directiva hemos creído conveniente que se proceda a la renovación de Comisiones

y Representantes de la SEF. Os daremos buena cuenta de ello a la mayor brevedad. También creemos importante crear alguna Comisión adicional como la de Página Web y Redes Sociales, ya que hay que renovar formato y contenidos con el fin de aumentar nuestra visibilidad, y la de Relaciones internacionales. Recordad que estas Comisiones están abiertas a todos los socios y, por tanto, os animamos a participar activamente en ellas.

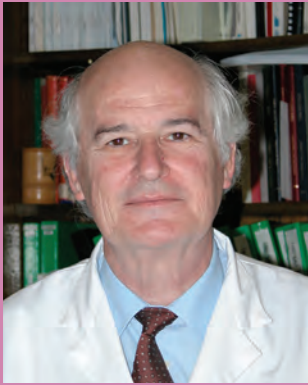
Comentamos asimismo que estamos en el camino de implementar el posible Proyecto de Acreditación de Farmacólogos en el seno de nuestra Sociedad. Aunque aún nos queda una ardua tarea para elaborarlo.

Finalmente, haceros saber que ya están disponibles en nuestra página web las convocatorias de becas y ayudas de la SEF para la Organización de Cursos y Reuniones Científicas, al amparo de la Fundación Española de Farmacología. Las resoluciones de las mismas se efectuarán en la próxima reunión de la Junta Directiva.

Un afectuoso saludo,

María Jesús Sanz

Sin piedras no hay arco (1)



Antonio García García

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

Los descubrimientos rompedores, que abren nuevos caminos para el avance del conocimiento científico, se apoyan en otros innumerables experimentos de cientos de investigadores, igualmente importantes

Una noche de 1937, Tracy Sonneborn se quedó tarde en su laboratorio de la Universidad John Hopkins haciendo un experimento que le obsesionaba. Mezcló sobre el portaobjetos del microscopio dos especies de paramecios y se puso a mirarlos pacientemente. Por entonces, varios investigadores intentaban abordar el estudio de la genética de organismos unicelulares protozoarios. Para ello hacía falta establecer las condiciones precisas para que dos tipos de paramecios formaran una especie de puente por el que pudieran intercambiar material genético.

Sonneborn llevaba un tiempo experimentando con varias parejas de paramecios para ver si lograba su conjugación. Mezclaba distintas especies una y otra vez hasta que, a altas horas de aquella noche, su última pareja de paramecios comenzó a formar agregados y a conjugarse entre sí. Continuó unos minutos contemplando esta espectacular reacción, como él mismo la denominaría días después, y presa de una excitación rayana en el delirio buscó por los laboratorios a algún colega par compartir con él tamaño acontecimiento. No encontró a nadie. Corrió al vestíbulo del edificio en que trabajaba y, literalmente, arrastró hacia su microscopio al vigilante para que observara aquél extraordinario fenómeno de la conjugación entre paramecios, tantos años perseguido y ahora revelado por vez primera al joven biólogo. Ignoro la reacción del vigilante pero seguro que sería de inquietud ante la posibilidad de que Sonneborn hubiera perdido el juicio.

Hace unos años el profesor José Ángel Fuentes, un excelente farmacólogo de la Facultad de Farmacia en la Universidad Complutense, me envió un extenso ensayo publicado por la Academia Nacional de las Ciencias de los EEUU. Lo había elaborado una comisión presidida por Francisco Ayala, formada por biólogos, físicos y filósofos y versaba sobre la práctica de la ciencia. En el prefacio, el presidente de la Academia, Frank Press, apuntaba que el ensayo iba

dirigido fundamentalmente a los jóvenes que inician una carrera científica. El documento incluye temas relacionados con el método científico, los valores de la ciencia, las hipótesis y la honestidad que debe presidir el análisis de los datos, la motivación para investigar, la frustración del experimento fracasado, el fraude científico, el crédito que debe darse a otros autores y, en suma, el mantenimiento de la integridad de la actividad científica. Este documento me recuerda, en cierto modo, el libro "Reglas y Consejos sobre Investigación Científica; los Tónicos de la Voluntad" de Santiago Ramón y Cajal. Ambos, documento y libro de Cajal se los he hecho llegar a las sucesivas promociones de doctorandos y posdoctorandos que han iniciado carrera científica en mi Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento. El documento de la Academia de Ciencias de los EEUU comienza con una introducción que, en su primer párrafo, cuenta la atractiva historia del joven Tracy Sonneborn. Obviamente, los grandes descubrimientos no se producen de la manera tan repentina que narra esta curiosa historia, ni el camino que conduce a ellos es solo de rosas; también está plagado de dolorosas espinas.

Grandes descubrimientos

Creo que existe consenso en tildar de grandes descubrimientos a la teoría de la gravitación universal de Isaac

Newton, a la teoría de la relatividad de Albert Einstein o a la teoría de la evolución de Charles Darwin. ¿Tienen esta dimensión la teoría neuronal de Cajal, el esclarecimiento de la estructura tridimensional del ADN por James Watson y Francis Crick o el concepto de la fermentación y producción de infecciones por microorganismos, esbozado por Louis Pasteur? ¿Y en entornos farmacológicos podría tildarse de igualmente grandes el descubrimiento de la insulina por Frederick Banting y Charles Best, el de la penicilina por Alexander Fleming o el de los beta-bloqueantes por James Black? Si tomáramos como indicador el conocimiento por la sociedad de estos científicos, es seguro que no encajarían en el mismo molde: Newton, Darwin y Einstein estarían por encima de Fleming, Black, Banting y Best; Cajal, Watson, Crick y Pasteur ocuparían una posición intermedia. Cabe, sin embargo, clasificar a estos grandes genios con otro indicador por ejemplo, el beneficio palpable que sus descubrimientos han aportado a la sociedad. Pocos dudarían en colocar en el puesto primero a Fleming, que abrió la era de los antibióticos y mejoró las expectativas de vida de forma espectacular. Por otra parte, dudo que los diabéticos sepan que la insulina que salva sus vidas la descubrieron Banting y Best; otro tanto cabe decir de los pacientes que sufren un infarto de miocardio y el descubridor del propranolol, James Black.

Descubrimientos no tan grandes

Un día de 1994 organicé un viaje turístico a Cuenca. Me acompañaron Erwin Neher, mi esposa Estrella y mi hermana Manolita. En el excelente ejercicio de su profesión de maestra, Manolita organizaba en el colegio CEU San Pablo de Molina de Segura, entre otras actividades, la edición de un periódico que confeccionaban los alumnos de primaria que tenía a su cargo. En varias ocasiones me invitó para que impartiera una charla práctica sobre investigación a los niños de su clase. Recuerdo que llevaba un microscopio y varias preparaciones de células para que los alumnos observaran las bellas prolongaciones de las neuronas. También les hacía una demostración de anestesia inducida por barbitúricos. Mi joven auditorio se peleaba entre sí por inyectar el anestésico a los hámsteres. Luego, regalaba a

los entusiasmados niños esos animalitos que, seguro, no fueron bien recibidos por sus madres en sus casas.

De camino hacia Cuenca, Manolita preguntaba a Erwin por las circunstancias que le habían conducido a la obtención del Premio Nobel, pues quería elaborar un artículo para el periódico del colegio. A mitad de camino paramos en el "Mesón del Cantarero", en Tarancón. Manolita preguntó a Erwin por los grandes y pequeños descubrimientos, así como su importancia relativa, para la construcción gradual del edificio de la ciencia. Erwin comentó que los descubrimientos rompedores, que abren nuevos caminos para el avance del conocimiento científico, se apoyan en otros innumerables experimentos de cientos de investigadores, igualmente importantes; sin éstos no habrían cristalizado aquellos. A propósito de esta idea les cuento la forma en que un gran descubrimiento solo fue posible haciendo uso de datos proporcionados por otros descubrimientos menores.

Sir Bernard Katz era un judío alemán que, como otros grandes científicos, pudo escapar de las garras de los nazis para continuar su trabajo en el University College de Londres. Allí creó uno de los departamentos de biofísica más afamados del mundo y se rodeó de científicos de gran talla entre otros, el salmantino José del Castillo y el mejicano Ricardo Miledi. Katz sentó las bases de la neurotransmisión colinérgica en la placa motora valiéndose de las clásicas técnicas de electrofisiología. Colocaba un microelectrodo en la placa motora y registraba los potenciales miniatura, generados por un cuanto de acetilcolina liberada espontáneamente de una sola vesícula sináptica. Cuando estimulaba el nervio motor se producía la liberación de acetilcolina simultáneamente de varias vesículas sinápticas; ello originaba el denominado potencial de placa, resultado de la estimulación de los receptores nicotínicos ubicados en la región subsináptica de la placa motora. Así provocaba la entrada de iones sodio por el poro del receptor nicotínico, dando lugar a la génesis de un potencial de acción propagado y a la contracción del músculo.

Un hallazgo curioso del laboratorio de Katz fue el que luego se acuñaría con el término

supersensibilidad posdenervación. Cuando el nervio motor se secciona, por ejemplo el ciático de una rana, a los pocos días se produce una respuesta contráctil exagerada al estimular el músculo con acetilcolina. Ello se debe a que al destruirse el elemento presináptico de la placa motora y faltar el neurotransmisor fisiológico acetilcolina, los receptores nicotínicos se expanden por toda la superficie de la fibra muscular. Parece como si este aumento extraordinario de la densidad receptorial intentara compensar la carencia de la acetilcolina, debido a la denervación del músculo producida por la sección del nervio ciático.

Bert Sakmann era un médico que en los años 70 del siglo XX trabajaba en el Instituto Max-Planck de Gotinga, junto con el físico Erwin Neher. Estaban empeñados en mejorar las técnicas electrofisiológicas al uso, que solo podían registrar la corriente que fluye por miles de canales. Ellos querían registrar la minúscula corriente que fluye cuando se abre un solo canal iónico. Para ello necesitaban mejorar miles de veces la resolución de los amplificadores de entonces y una preparación biológica que contuviera una gran densidad de canales iónicos. El físico andaba enfrascado en el primer objetivo y el médico se fue al University College de Londres para aprender la técnica de denervación del músculo estriado de la rana junto a Bernard Katz que, como se ha mencionado antes, ocasionaba una superexpresión de receptores nicotínicos esparcidos por toda la superficie del músculo. En esta preparación, la probabilidad de encontrar un canal iónico nicotínico, con la diminuta punta de una micropipeta, aumentaba notablemente.

A su regreso a Gotinga, Bert puso en marcha la preparación de músculo denervado y, por su parte, Erwin había logrado construir un amplificador de alta resolución. Pusieron, pues, manos a la obra. El objetivo era obtener un sello de altísima resistencia, un apretado beso entre la punta de una micropipeta pulida al fuego y la delicada superficie de la membrana de la fibra de un músculo denervado; se trataba de lograr que al menos un canal iónico nicotínico cayera en el parche de membrana circunscrito a la punta de la pipeta. Las pipetas de vidrio había que hacerlas el mismo día de su utilización. Las que no se utilizaban en el

día había que desecharlas, ya que una simple motita de polvo depositada en su punta impediría el establecimiento de un sello de alta resistencia, imprescindible para evitar el escape de corriente y poder así registrar la corriente iónica que fluye por un solo canal.

Una tarde de sábado, Erwin estaba utilizando una colección de micropipetas de vidrio que había hecho por la mañana. Después de los muchos intentos fracasados que había hecho a lo largo de aquel día, Erwin prolongó su jornada para aprovechar las pipetas que había preparado por la mañana. De repente, observó en su osciloscopio que el sello pipeta-membrana se había cerrado completamente y que tenía una resistencia de varios gigaohmios. ¡Era el primer sello de alta resistencia que le permitió registrar la corriente de un solo canal nicotínico, cuando se abría por la acetilcolina que, desde el interior de la micropipeta, aplicaba sobre la pequeña superficie del parche de membrana en registro! Erwin sintió una gran emoción que contuvo hasta que pudo reproducir el hallazgo consumiendo el resto de pipetas que le quedaban. Aquella tarde de aquel sábado dio comienzo la nueva y revolucionaria era de las técnicas electrofisiológicas de patch-clamp. Aquél sello valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Erwin Neher y Bert Sakmann en 1991.

¿Hubiera sido posible el gran descubrimiento del patch-clamp sin los pequeños descubrimientos de la mejora del burdo amplificador y del músculo denervado? ¡Claro que no! Pero ¿qué descubrimientos son más meritorios, aquél o estos? Erwin contestó taxativamente a Manolita: todos son igualmente meritorios; sin los unos no son posibles los otros. El edificio de la ciencia se construye por todos, todos los ladrillos son importantes, aunque las vigas maestras sirvan para sostenerlos.

Más espinas que rosas

Para ilustrar las motivaciones que mueven a un joven graduado a emprender el camino de la ciencia les cuento un proyecto de mi laboratorio que puso a prueba la voluntad y el empeño de algunos jóvenes investigadores. Carlos Fernández Castillo vino a verme a la Universidad de Alicante cuando en 1987 yo

¿Hubiera sido posible el gran descubrimiento del patch-clamp sin los pequeños descubrimientos de la mejora del burdo amplificador y del músculo denervado?

estaba haciendo las maletas para retornar a la Universidad Autónoma de Madrid, que había dejado en 1982. Me había escrito desde la Universidad del País Vasco con la idea de que le aceptara en mi laboratorio para hacer su tesis doctoral. Cuando le comenté que estaba organizando mi traslado a Madrid, Carlos no puso reparos para incorporarse a mi nuevo laboratorio.

A finales de los años 80 y principios de los 90 del siglo XX coincidieron en mi grupo de la UAM varias jóvenes cabezas bien amuebladas: Antonio Rodríguez Artalejo, María de los Ángeles Moro, Ricardo Pascual, Luis Gandía, Manuela García López, Pedro Michelena, Francisco Abad, Benito Garrido, Charo Maroto, Almudena Albillos, Rosalba Fonteriz, Jesús Frías, Fernando García Alonso, Cristina Rodríguez Artalejo y Carlos Fernández Castillo, entre otras. Nos visitaban con frecuencia científicos de otros países para hacer experimentos conjuntos, por ejemplo, Kurt Rosenheck (Israel), Aron Jurkiewicz (Brasil), Erwin Neher (Alemania), Keith Langley (Francia), Dominique Aunís (Francia), Emilio Carbone (Italia), Arun Wakade (EEUU), Martin Morad (EEUU), José María Trifaró (Canadá) o Yosihaki Kidokoro (Japón). Celebrábamos seminarios de datos y bibliográficos dos veces por semana y teníamos reuniones periódicas para diseñar experimentos relacionados con nuestras hipótesis de trabajo.

Por entonces una de nuestras hipótesis de trabajo se relacionaba con los receptores para las dihidropiridinas, prototipo de uno de los grupos de antagonistas del calcio, término acuñado por el farmacólogo alemán Albrecht Fleckenstein. Otro farmacólogo estadounidense, David Triggle, hablaba de un receptor para las dihidropiridinas y de un posible ligando endógeno para el mismo. En colaboración con mi amigo, el excelente bioquímico Antonio Sillero, decidimos emprender la incierta aventura de intentar aislar y caracterizar el modulador endógeno del receptor dihidropiridínico. Mis colaboradores Carlos Fernández Castillo y Mercedes del Valle se encargaron de hacer los experimentos a caballo entre mi laboratorio y el de Sillero; duraron la friolera de cuatro años.

La obsesión por la investigación del receptor

de dihidropiridinas la trasladé desde Alicante a Madrid. En Alicante habían trabajado un buen número de los colaboradores que allí tuve durante mis cinco inolvidables años de estancia en la universidad lucentina entre otros, Alfredo Orts, Salvador Viniegra, Juan Antonio Reig, Juan José Ballesta, Francisco Sala, Ricardo Borges, Carmen González, Luis Miguel Gutierrez o Mercedes Palmero. Allí habíamos hecho experimentos con radioligandos para caracterizar el receptor y experimentos funcionales para conocer la manera en que el canal de calcio del subtipo L, que se modulaba por distintos compuestos derivados de las dihidropiridinas, controlaba la liberación de catecolaminas en las células cromafines de la médula adrenal bovina.

En colaboración con Kurt Rosenheck, un excelente biofísico de membranas que pasó varios meses en mi laboratorio, Carlos Fernández Castillo logró obtener membranas plasmáticas muy purificadas, con una alta densidad de receptores de dihidropiridinas, partiendo de un homogenado de tejido adrenomedular bovino, que obteníamos del matadero de Colmenar Viejo. Al mismo tiempo, Mercedes del Valle fraccionaba ese tejido con técnicas de centrifugación diferencial. Con las membranas que preparaba Carlos, Mercedes estudiaba la actividad de las distintas fracciones subcelulares para desplazar, de su unión a dichas membranas, una dihidropiridina marcada radiactivamente. Pudo así identificar una fracción subcelular que poseía una potencia mayor para reconocer el receptor de dihidropiridinas. Ni qué decir tiene que a ese hallazgo se llegó tras 3 años de arduo trabajo. Ahora se trataba de identificar la sustancia del extracto que se unía al receptor de dihidropiridinas.

En la Universidad de Innsbruck, en Austria, Hans Winkler y sus colaboradores se habían dedicado durante décadas a la caracterización de los componentes de la mezcla que contiene cada una de las 15.000 vesículas de una célula cromafín. Para purificar las vesículas cromafines partía de un homogenado de médula adrenal de ternera. Con los años, quedó claro que además de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, las vesículas cromafines almacenaban en su interior una rica mezcla de péptidos opioides, ATP, las proteínas cromograninas y la enzima dopamina beta-hidroxil-

lasa, que sintetiza la noradrenalina a partir de su sustrato dopamina; dicha reacción necesita un microambiente intravesicular ácido, propiedad que le confiere la presencia de concentraciones altas de ácido ascórbico. De hecho, estas vesículas constituyen el mayor depósito de vitamina C del organismo.

Por entonces, en la noruega Universidad de Bergen, Karen Helle había observado que al liberarse con las catecolaminas al torrente sanguíneo, las cromograninas se hidrolizaban a pequeños péptidos que poseían propiedades reguladoras a nivel cardiovascular. Antonio Sillero, Carlos, Mercedes y yo especulamos con la posibilidad de que uno de esos pequeños péptidos fuera el modulador endógeno del receptor de dihidropiridinas. Al coliberarse con las catecolaminas, el modulador llegaría por la circulación a los distintos tejidos cardiovasculares para regular la contracción de corazón y vasos, controlando la entrada de calcio por los canales asociados al receptor de dihidropiridinas.

El cuarto año del proyecto, para el que Antonio Sillero y yo habíamos obtenido financiación específica del Ministerio de Educación y Ciencia, lo dedicamos a separar los componentes de las vesículas cromafines para ver cuál de ellos se unía con mayor eficacia al receptor de dihidropiridinas. Para ello, aprovechamos la dilatada experiencia de María Antonia Günter en técnicas cromatográficas de alta eficacia. Mercedes y Carlos estudiaron durante meses la capacidad de cada uno de los componentes vesiculares para unirse al receptor de dihidropiridinas. Estuvieron haciendo experimentos y cuando nos sentamos para analizarlos nos encontramos con el frustrante hallazgo de que la vitamina C vesicular era nuestro falso modulador endógeno. Ni qué decir tiene que este hallazgo nos causó una gran decepción ya que era hartamente improbable que una molécula liberada localmente en la glándula suprarrenal, el ascorbato, que se encuentra en la sangre y en los tejidos, fuera el modulador endógeno de los receptores de dihidropiridinas que andábamos buscando. ¡Cuatro años de trabajo, ilusiones y gastos tirados por la borda!

Cuando iniciamos el proyecto quizás no supimos evaluar adecuadamente los datos previos de nuestro laboratorio y de otros muchos gru-

pos en todo el mundo, que sugerían la existencia de un receptor de dihidropiridinas, huérfano de ligando endógeno. A día de hoy, esa orfandad persiste. Ya no se habla de receptor de dihidropiridinas sino de canales de calcio tipo L cuyos estados abierto y cerrado se modulan por fármacos dihidropiridínicos que se utilizan clínicamente en el tratamiento de las enfermedades coronarias y la hipertensión. La modulación de estos canales se ejerce a través de la vía de señalización del AMP cíclico y de su fosforilación por la proteína cinasa A.

A primera vista, la profunda decepción que sufrimos, agudizada por la típica actitud de los científicos que a veces nos empeñamos en seguir una hipótesis para probarla, y no para destruirla, podría habernos hecho cambiar de idea y abandonar esta línea de investigación. Sin embargo, Carlos, Mercedes, Antonio Sillero, María Antonia Günter y yo hicimos experimentos en paralelo al frustrado proyecto, sobre la coliberación de nucleótidos fosfatados, junto con las catecolaminas, o sobre la caracterización farmacológica de los receptores dihidropiridínicos, que vieron la luz en revistas científicas y en la tesis doctoral de Carlos. A día de hoy, continuo estudiando los canales de calcio L asociados al “receptor” de dihidropiridinas. Santiago Ramón y Cajal ya lo decía: << no hay ideas agotadas sino hombres agotados en las ideas >>.

Sin piedras no hay arco

Si Watson y Crick no hubieran conocido las fotografías de los estudios cristalográficos que sobre el ADN había obtenido Rosalind Franklin, no habrían sospechado que el ADN parecía tener forma helicoidal y no habrían descifrado su estructura. Tampoco Neher y Sakmann habrían llegado al descubrimiento de las técnicas de patch-clamp si no hubieran conocido los experimentos de Bernard Katz sobre el músculo denervado. Pero con ser importantes, estos experimentos no alcanzan el nivel de las grandes teorías que intentan explicar la naturaleza, la vida, el cosmos, el pensamiento humano. Sin embargo, ese abismo que existe entre los creadores de teorías generales y los que hacen “descubrimientos intermedios”, se convierte en una gran sima entre estos últimos y los “científicos de a pie”,

El mejicano Ricardo Miledi. Katz sentó las bases de la neurotransmisión colinérgica en la placa motora valiéndose de las clásicas técnicas de electrofisiología

entre los que me encuentro. Como muchos de mis antiguos jóvenes colaboradores, en las paradas del camino me he preguntado si valía la pena la investigación que, con gran esfuerzo y medios limitados, hacíamos los investigadores de a pie. Muchos de ellos tiraron la toalla prematuramente pero, afortunadamente, ha habido un buen puñado de mis amigos colaboradores que han continuado, y continúan haciendo buena investigación. ¿Qué nos mueve a ello, el afán de notoriedad, la fama, el deseo de convertirnos en benefactores de la humanidad, la mejora de nuestro currículo para promocionarnos? No puedo hablar por mis colaboradores. En cuanto a mi, a dos años de mi jubilación oficial, continúo con el mismo anhelo investigador que cuando hacía mi posdoctorado en Nueva York. Simplemente la investigación es un reto constante para mi cerebro y su práctica me mantiene atento, informado y divertido.

Los que describen la estructura de un nuevo gen, la regulación de un receptor farmacológico, un fármaco más selectivo para un determinado tejido; los que corroboran en su modelo biológico favorito lo que ya se sabe de otros tejidos, por ejemplo, que un canal iónico neuronal difiere en su cinética de apertura y cierre del otro cardíaco, que el transporte axoplásmico de materiales se bloquea por un nuevo compuesto que nos ha facilitado un colaborador químico; los que encuentran el virus o la bacteria causante de una nueva enfermedad, o los que sintetizan un híbrido molecular dotado de propiedades farmacológicas complementarias. ¿Cuál es la originalidad y el impacto de estos descubrimientos “menores”? ¿Por qué nos empeñamos en seguir investigando a sabiendas de lo difícil que es alcanzar una idea verdaderamente original?

Conozco científicos jóvenes y brillantes que al hacerse estas preguntas han tirado la toalla prematuramente; eso sí, después de haber alcanzado el inamovible status de funcionario. También conozco otros excesivamente competitivos, obsesionados por publicar decenas de artículos para acumular el mayor factor de impacto posible. Pero entre el cómodo escéptico y el feroz competitivo todavía abundan, por suerte, los científicos que pausadamente, sin prisas pero sin pausas, han hecho ciencia de calidad con aportaciones relevantes. Re-

cuerdo a William Douglas y los procesos de acoplamiento estímulo-secreción, a Robert Furchgott y su factor vasorrelajante de origen endotelial, a Henry Dale y la transmisión química del impulso nervioso, a Fernando de Castro y su descubrimiento del cuerpo carotídeo, a Sada Kirpekar y la neurotransmisión sináptica. Camilo José Cela aseguraba que la independencia y la creatividad nos acercan a los dioses. ¿Es este anhelo el que nutre la infatigable tarea del científico, que quiere caminar por caminos no recorridos por otros? El íntimo placer que produce subir un nuevo peldaño con un pequeño descubrimiento y la idea de que, paso a paso, se puede alcanzar el cielo de esos dioses creadores con un gran descubrimiento, aportan la energía necesaria para proseguir cada día, año tras año, los secretos de un determinado sistema biológico.

Durante una de sus visitas a mi laboratorio, llevé a Emilio Carbone a una excursión por la Sierra de Navacerrada y la Granja de San Ildefonso. Al caer la noche, nos dirigimos a Segovia; cuando llegamos a la ciudad, pasada una curva, apareció en todo su esplendor el iluminado Acueducto. Ante los centenares de arcos que, superpuestos unos sobre otros, componen esta milenaria obra de ingeniería romana, cabe preguntarse qué piedras graníticas son las más importantes para sostener cada arco y, lo que es más importante, el bellissimo conjunto formado por todos ellos. Haciendo un parangón entre el Acueducto y el edificio del saber científico, también cabe preguntarse por la contribución de los pequeños y grandes descubrimientos, a su mantenimiento y esplendor. La respuesta podríamos encontrarla en una escena que recogió al principio de su tesis doctoral Carlos Fernández Castillo quien, por cierto, más allá de la frustrante búsqueda del ligando endógeno para el receptor dihidropiridínico, hizo un excelente trabajo sobre su caracterización farmacológica y molecular. La escena que Carlos cuenta en el prefacio de su tesis doctoral pertenece al libro de Italo Calvino “Las ciudades invisibles”, y relata una conversación entre Marco Polo y Kublai Kan:

- ¿Pero cuál es la piedra que sostiene el puente?; pregunta Kublai Kan.
- El puente no está sostenido por esta o aquella piedra, responde Marco Polo, sino por la línea del arco que ellas forman.

El edificio de la ciencia se construye por todos, todos los ladrillos son importantes, aunque las vigas maestras sirvan para sostenerlos

Kublai Kan permanece silencioso, reflexionando.

Después añade:

- ¿Por qué me hablas de las piedras? Es solo el arco lo que me importa.
- Marco Polo responde:
- Sin piedras no hay arco.

Disfrutar de la ciencia

Un antiguo posdoctorando de mi instituto, Wilson da Costa Santos, farmacólogo de la Universidad de Río de Janeiro en Nitteroi, me envió hace unos meses un artículo editorial escrito por Luigi Anastasia, un químico orgánico que trabaja en la Universidad de Milán. El artículo se llama “Ser un científico hoy: ¿nos divierte todavía?” (Drug Discovery today 18: 107-109, 2013). Su contenido viene a colación para contrastar la ciencia que practicaba Tracy Sonneborn cuando en 1937 descubriera la conjugación entre paramecios y la práctica actual de la ciencia. Anastasia resume certeramente las actividades que actualmente desempeña un profesor de universidad: 50 correos electrónicos esperando respuesta, redacción de un proyecto de investigación para presentar en una convocatoria con plazos cortos, dos o tres manuscritos para evaluar con urgencia, la tesis de un colaborador que requiere una revisión extensa, las fútiles reuniones de departamento, la revisión por tercera vez de un manuscrito para el que los evaluadores piden nuevos experimentos, mantenerse al día con la jungla de datos poco contrastados que aparecen en el número creciente de revistas en soporte electrónico, la obsesión por publicar en revistas con el mayor impacto posible. Un

científico del siglo XXI se cataloga según la suma algebraica del dinero que consigue para sus proyectos + el factor de impacto total de sus publicaciones + su índice h + el número de citas que reciben sus artículos. Estos parámetros han matado la verdadera esencia de la ciencia es decir, ser útil a la sociedad.

Hoy más que nunca la sociedad pide a sus científicos nuevos fármacos que prevengan la enfermedad, que la curen cuando sea posible o que mitiguen el sufrimiento que proporciona a los seres humanos. Los recientes descubrimientos de los nuevos fármacos antivirales tipo sofosbuvir que prometen curar la hepatitis C, los inhibidores tinib de tirosina cinasa que han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica o los anticuerpos monoclonales que mejoran drásticamente la calidad de vida de los pacientes de psoriasis, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal, son logros indiscutibles de la buena ciencia. Los científicos deberíamos huir de las modas científicas como de la peste, debemos seguir con fidelidad nuestra línea de trabajo y perder el miedo a la famosa frase “publicar o perecer” pues, en cualquier caso, aunque publiquemos cientos de artículos solo para cumplir con las exigencias y presiones de los burócratas de la ciencia, no vamos a ser más felices ni vamos a aportar nada útil a la sociedad, que paga nuestros salarios. Es, pues, necesario y urgente que plantemos cara a esos burócratas para que nos dejen trabajar y disfrutar de la ciencia, como hicieron nuestros mentores antaño y que, por cierto, condujeron a descubrimientos grandes, medianos o pequeños pero que en conjunto, han sido harto beneficiosos para la sociedad.

Interferones beta (Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®], Rebif[®]): riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 1 de septiembre de 2014 Ref: MUH (FV), 12/2014

La MAT es una enfermedad grave caracterizada por la aparición de trombosis microvascular oclusiva y de hemólisis secundaria

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático

Las agencias de medicamentos de la Unión Europea (UE), en el seno del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han llevado a cabo la evaluación de los datos disponibles sobre la asociación de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN) con el uso de interferones beta en pacientes con esclerosis múltiple.

Estas reacciones se identificaron tras recibirse varios casos a través de los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y su evaluación concluye que el uso de interferones beta puede asociarse con la aparición de MAT, así como de SN con nefropatías subyacentes. En ambos casos, su aparición puede ocurrir transcurridas varias semanas o incluso años desde el inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de MAT se manifestaron como púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico.

La MAT es una enfermedad grave caracterizada por la aparición de trombosis microvascular oclusiva y de hemólisis secundaria. Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición e insuficiencia renal. Entre los resultados de laboratorio sugestivos de MAT se incluyen una disminución del recuento de plaquetas, un aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero y esquistocitos en el frotis de sangre.

Actualmente se encuentran comercializados en España los siguientes medicamentos con interferón beta: interferón beta-1a: Avonex[®], Rebif[®]; interferón beta-1b: Betaferon[®], Extavia[®]. La ficha técnica y el prospecto de estos

medicamentos están siendo actualizados con la información relativa a la MAT y al SN, y pueden consultarse a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.es).

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con interferones beta lo siguiente:

En relación con la microangiopatía trombótica:

- Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.
- En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

En relación con el síndrome nefrótico:

- Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.
- En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Denosumab (Prolia[®], ▼ Xgeva[®]): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 4 de septiembre de 2014 Ref: MUH (FV), 13/2014

La osteonecrosis mandibular (ONM) es una reacción adversa conocida para denosumab

La hipocalcemia también es un riesgo conocido para denosumab, ya que al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos disminuye la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que debido a su mecanismo de acción conduce a la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca a su vez una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular.

Actualmente existen dos medicamentos autorizados en España con denosumab: Prolia[®] y Xgeva[®] (pueden consultarse sus fichas técnicas en www.aemps.gob.es):

- Prolia[®] está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y en varones con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.
- Xgeva[®] está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

La osteonecrosis mandibular (ONM) es una reacción adversa conocida para denosumab. Aunque puede aparecer en pacientes que reciben denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, la mayor parte de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer.

La etiología de la ONM es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo: tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

La hipocalcemia también es un riesgo conocido para denosumab, ya que al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos disminuye la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio. El riesgo de que esta reacción adversa se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. Se han producido casos de hipocalcemia sintomática grave, apareciendo la mayoría durante las primeras semanas de tratamiento. Los casos de hipocalcemia grave, pueden manifestarse clínicamente con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental del paciente.

Dados los riesgos que acaban de exponerse en relación con denosumab, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

1. En relación con el riesgo de osteonecrosis mandibular:

Antes de iniciar tratamiento con denosumab:

- deberán evaluarse los factores de riesgo para el desarrollo de ONM.
- se recomienda realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.
- No administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilofacial previa.

Durante el tratamiento con denosumab:

- Evitar en lo posible, someter a los pacientes con factores de riesgo a procedimientos dentales invasivos.

Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis

- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).
- Para aquellos pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se establecerá un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se considerará además la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo existentes.

2. En relación con el riesgo de hipocalcemia:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la hipocalcemia preexistente.
- Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.

mentos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.

La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:

- Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva[®], así como de cada dosis de Prolia[®].
- Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva[®], así como en aquellos tratados con Prolia[®] con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave).
- En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.

Riesgo de reacciones mortales relacionadas con la perfusión de ofatumumab (▼ Arzerra[®])

Si se produce una reacción grave de este tipo, se deberá suspender inmediatamente la perfusión de ofatumumab y administrar tratamiento sintomático

El ofatumumab es un medicamento indicado para el tratamiento de la leucemia linfática crónica LLC en pacientes que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

Se ha producido una reacción mortal relacionada con la perfusión durante la administración de la primera dosis de ofatumumab a un paciente varón de 71 años que no presentaba antecedentes de enfermedad cardíaca. Para evitar que puedan llegar a producirse más casos de este tipo, se han establecido las siguientes recomendaciones de uso:

- Ofatumumab solamente debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de tratamientos para el cáncer, y en un entorno donde se

disponga de las instalaciones adecuadas para monitorizar y tratar reacciones relacionadas con la perfusión.

- Antes de llevar a cabo cada perfusión de ofatumumab los pacientes deberán ser premedicados de 30 minutos a 2 horas antes, de acuerdo con el protocolo que aparece descrito en la ficha técnica del medicamento.
- Pueden llegar a aparecer reacciones relacionadas con la perfusión, a pesar de la administración de premedicación. Si se produce una reacción grave de este tipo, se deberá suspender inmediatamente la perfusión de ofatumumab y administrar tratamiento sintomático.

Lectura de glucemia erróneamente reducida con las tiras reactivas Accu-Chek® Compact, en pacientes que reciben tratamiento con ceftriaxona

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 28 de abril de 2014 Ref: PS, 2/2014

Los diabéticos que reciben ceftriaxona deben interrumpir el uso del sistema de control de la glucemia Accu-Chek Compact Plus y utilizar otro sistema alternativo

Las tiras reactivas Accu-Chek® Compact están destinadas para ser utilizadas con los medidores de glucosa Accu-Chek Compact Plus, dentro del rango de medición de 10–600 mg/dL, y están indicadas para la determinación cuantitativa de los valores de glucemia en sangre capilar fresca.

Roche Diagnostics GmbH ha detectado una limitación de las tiras reactivas Accu-Chek® Compact que puede dar lugar a una lectura de glucemia erróneamente reducida en pacientes que reciben tratamiento con ceftriaxona.

La ceftriaxona es un antibiótico sujeto a pres-

cripción médica, de diagnóstico hospitalario o de uso hospitalario, y que se administra por vía intravenosa o intramuscular.

Los pacientes diabéticos que reciben ceftriaxona deben interrumpir el uso del sistema de control de la glucemia Accu-Chek Compact Plus y utilizar otro sistema alternativo mientras dure el tratamiento con ceftriaxona.

Roche dispone como sistemas de control de la glucemia alternativos, de los siguientes sistemas que no presentan interferencia con ceftriaxona: Accu-Chek Aviva, Accu-Chek Aviva Nano y Accu-Chek Aviva Expert.

Riesgo de dermatitis exfoliativa por ustekinumab (Stelara®)

Se debe prestar atención a la aparición de síntomas de dermatitis exfoliativa en pacientes que se encuentren en tratamiento con ustekinumab

En raras ocasiones se han notificado casos de dermatitis exfoliativa en pacientes con psoriasis que estaban siendo tratados con ustekinumab. Adicionalmente, se informa de que se han notificado casos poco frecuentes de exfoliación de la piel sin otros síntomas de dermatitis exfoliativa asociados.

Se debe prestar atención a la aparición de síntomas de dermatitis exfoliativa en pacientes que se encuentren en tratamiento con ustekinumab. Los síntomas de dermatitis exfoliativa pueden no diferenciarse de los de la psoriasis eritrodérmica. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica como parte del curso natural de su enfermedad.

Si un paciente desarrolla estos síntomas, iniciar el tratamiento adecuado inmediatamente e interrumpir la administración de ustekinumab si sospecha que el cuadro ha sido causado por el medicamento.

Se debe advertir a los pacientes que reciben ustekinumab que deben estar atentos por si apareciesen síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa y que deben informar a su médico si notan algún síntoma sugestivo

Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de diciembre de 2014 Ref: MUH (FV) 19/2014

El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático.

Una revisión reciente llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento, ha puesto de manifiesto que el micofenolato mofetilo administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. A lo largo de la misma revisión, se puso de manifiesto que para el micofenolato sódico también deben ser considerados los citados riesgos.

Es conocido que el descenso de las inmunoglobulinas incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes, al tiempo que se asocia con una menor esperanza de vida y un mayor riesgo de sufrir rechazo agudo del trasplante. La acción inhibitoria que el micofenolato mofetilo ejerce sobre los linfocitos, se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia de estos pacientes.

El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. Cabe mencionar que también se han producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales.

En España se encuentran comercializados con micofenolato mofetilo: Cellcept®, Myfenax® y numerosos genéricos. Con micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado Myfortic®.

Dado lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.
- Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es/>

Soluciones cutáneas de clorhexidina: lesiones químicas incluyendo quemaduras en bebés prematuros

Existe riesgo de que se produzcan quemaduras químicas graves cuando se utilizan soluciones de clorhexidina, tanto de base acuosa como alcohólica, en recién nacidos

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), asesorado por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos, ha evaluado el uso de las soluciones de clorhexidina como método antiséptico previo a la realización de procedimientos invasivos, y su asociación en neonatos a la aparición de quemaduras químicas. En el curso de la evaluación realizada se ha revisado toda la información disponible procedente tanto de la bibliografía publicada como de la notificación espontánea de reacciones adversas.

El PRAC ha considerado necesario enfatizar ante los profesionales sanitarios las precauciones de uso en relación con este asunto, por lo que ha recomendado actualizar las fichas y los prospectos de los medicamentos que contienen clorhexidina, incluyendo información con las siguientes advertencias y recomendaciones:

- Existe riesgo de que se produzcan quemaduras químicas graves cuando se utilizan soluciones de clorhexidina, tanto de base acuosa como alcohólica, en recién nacidos.
- El riesgo parece ser mayor en niños pre-

término, especialmente en aquellos que nacieron antes de la semana 32 y que se encuentran en las primeras 2 semanas de vida.

- Se deberá utilizar la menor cantidad posible de clorhexidina y se evitará en todo momento que el producto se acumule en los pliegues cutáneos del paciente o debajo del mismo. Cualquier exceso de solución, así como cualquier material empacado con el producto que se encuentre en contacto directo con la piel del paciente deberá ser retirado. Cuando sea necesario colocar un vendaje oclusivo en zonas previamente expuestas a clorhexidina, se deberá tener especial cuidado en asegurarse de que en la piel no queda un exceso de producto.
- Se deberá prestar especial atención a los recién nacidos a los que se les haya aplicado desinfección con clorhexidina para detectar y tratar lo más precozmente posible cualquier reacción adversa cutánea que aparezca.

Litio y tumores renales sólidos

Existe evidencia científica suficiente para afirmar que el litio a largo plazo puede inducir la aparición de microquistes

El litio está indicado para la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión mayor recurrente.

A raíz de una señal de seguridad generada en Alemania que relacionaba la administración de litio con el desarrollo de tumores renales sólidos, se inició a nivel europeo, una revisión de la información disponible sobre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos de tumores renales notificados des-

de la comercialización, así como la totalidad de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos preclínicos del producto.

En base a toda esta información el PRAC concluyó que existe evidencia científica suficiente para afirmar que el litio a largo plazo puede inducir la aparición de microquistes, oncocitosmas y carcinomas del túbulo colector en pacientes con insuficiencia renal severa

Riesgo arritmogénico de hidroxizina (Atarax®)

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de febrero de 2015
Ref: MUH (FV) 2/2015

La hidroxizina, es un antihistamínico de primera generación cuyas indicaciones autorizadas en España son el tratamiento sintomático de la ansiedad, el prurito y la urticaria, y como pre-medicación anestésica.

El riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y de arritmia ventricular (torsade de pointes) asociados al uso de hidroxizina es conocido y aparece descrito en la ficha técnica y prospecto. Con el objeto de caracterizar mejor dicho riesgo y valorar, entre otros aspectos, la conveniencia de la puesta en marcha de medidas adicionales, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles hasta la fecha.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Se confirma que hidroxizina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG y la aparición de arritmias cardíacas (torsade de pointes). Este efecto parece estar mediado por el bloqueo que el fármaco ejerce sobre los canales del denominado “human ether-a go-go related gen (hERG)”.
- El riesgo arritmogénico de la hidroxizina es mayor conforme mayor es la duración del tratamiento.
- El bloqueo de los canales del hERG parece depender de la concentración de hidroxizina, por lo que es importante utilizar hidroxizina a la menor dosis eficaz para el paciente. Por este mismo motivo también se recomienda reducir la dosis máxima diaria del medicamento.
- Los pacientes con factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT, así como aquellos en tratamiento con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de hidroxizina presentan mayor riesgo de arritmias.
- Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos de hidroxizina y particularmente a los efectos anticolinérgicos.

Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:

Se contraíndica el uso de hidroxizina en pacientes con:

- **Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.**
- **Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).**

No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas fundamentalmente a los efectos anticolinérgicos. Si a pesar de ello se utilizase, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

En todo caso se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias deberán ser las siguientes:

- **En adultos: 100 mg/día**
- **En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día**

Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si durante el tratamiento con hidroxizina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva por dimetilfumarato (Tecfidera®)

Tecfidera®, un medicamento cuyo principio activo es el dimetilfumarato, se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

En octubre de 2014 se notificó un primer caso de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en el contexto de una linfopenia severa y prolongada en un paciente tratado con Tecfidera® durante 4,5 años; el paciente falleció. Con anterioridad se habían notificado otros casos de LMP con el uso de ésteres del ácido fumárico en pacientes linfopénicos con psoriasis, aunque en la mayoría de ellos no pudo establecerse con claridad una relación causal.

La linfopenia es una reacción adversa a Tecfidera® por lo que a los pacientes en tratamiento con este medicamento se les deberán realizar hemogramas completos periódicamente y a intervalos cortos de tiempo, según esté clínicamente indicado. Aquellos que desarrollen linfopenia deberán ser monitorizados con frecuencia para detectar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica.

Si apareciesen síntomas sugestivos de LMP, o se plantea la duda diagnóstica de que el paciente puede tener esta enfermedad, se deberá interrumpir la administración de dimetilfumarato y realizar las pruebas diagnósticas necesarias. Los médicos deben informar a sus pacientes sobre el riesgo de LMP.

Hexafluoruro de azufre (SonoVue®): contraindicaciones y precauciones de uso

SonoVue es un producto autorizado únicamente para uso diagnóstico. Se utiliza para mejorar la imagen por ultrasonidos de la ecogenicidad de la sangre, lo que tiene como resultado una mejoría de la proporción señal-ruido.

Se han notificado casos aislados de arritmias graves, algunas de ellas con desenlace mortal, en pacientes que presentaban inestabilidad cardiovascular durante la realización de una ecocardiografía de esfuerzo en la que se empleó SonoVue en combinación con dobutamina. En base a ello se recomienda:

- No emplear SonoVue en combinación con dobutamina, en pacientes que padezcan alguna dolencia que indique inestabilidad cardiovascular (p. ej., síndrome coronario

agudo reciente o isquemia clínicamente inestable).

- Extremar la precaución cuando se administre SonoVue a pacientes con inestabilidad cardiovascular, y utilizarlo únicamente tras haber realizado una evaluación minuciosa de la relación riesgo-beneficio.
- Durante la administración de SonoVue, y después de la misma, deberán vigilarse estrechamente las constantes vitales, ya que en esta población de pacientes las reacciones anafilactoides o vasodilatadoras podrían conllevar el desarrollo de trastornos potencialmente mortales.

Miopatía necrotizante inmunomediada por estatinas

De las estatinas, es conocido su potencial de miotoxicidad: elevación asintomática de creatina-kinasa, mialgia y rabdomiolisis.

Si bien en la ficha técnica de rosuvastatina y de algunas presentaciones de atorvastatina ya se recogía que han sido notificados en raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, durante la evaluación de uno de los informes periódicos de seguridad de Pravafenix (fenofibrato/pravastatina) se identificó un artículo que sugería que la MNIM podía considerarse un efecto de clase. Con posterioridad se publicaron nuevos casos de MNIM en pacientes que recibían tratamiento con estatinas, y que apuntaban a que efectivamente podría tratarse de tal efecto (1-5).

La miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) se caracteriza clínicamente por la aparición de debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras llevar a

cabo una minuciosa evaluación sobre el asunto, ha concluido que se debe incluir el riesgo de desarrollar MNIM en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o lovastatina.

Referencias:

1. Padala S, et al. Statins as possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 15-21.
2. Hirschberger O. et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with antibodies to hydroxyl-glutaryl-coenzyme A reductase. *Rev. Med. Interne*. 2013. Jul 30.
3. Lahaye C. et al. Immune mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine*. 2013. Aug 13.
4. Scripko PD, et al. Mystery case: a 63-year-old man with progressive proximal pain and weakness. *Neurology*. 2014; 82: e26-e29.
5. Fernandes GH, et al. Statin-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Mod. Rheumatol*. 2014. Feb. 11.

Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida: fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con lesión renal agudas

Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida son agentes de contraste que se emplean tanto en adultos como niños durante la realización de resonancias magnéticas (RM) de cabeza y cuello, aparato locomotor, tórax, abdomen, pelvis y espacio retroperitoneal, así como de mamografía-RM y angiografía-RM.

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es un riesgo conocido asociado al uso de estos agentes de diagnóstico. En 2010 se llevó a cabo un arbitraje, que concluyó con la inclusión del riesgo de FSN en pacientes con insuficiencia renal, con trasplante hepático, en neonatos y en lactantes.

Adicionalmente comenzaron a realizarse revisiones acumuladas anuales de los casos de FSN y en la tercera revisión acumulada de Omniscan (gadodiamida) se decidió incluir como una contraindicación separada el uso en pacientes con fallo renal agudo con el objetivo de clarificar la ficha técnica.

Tras tener en cuenta las pruebas disponibles, el PRAC ha concluido que debe contraindicarse el uso de gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida en pacientes con insuficiencia renal severa (FRG<30 ml /min /1,73 m²) o lesión renal aguda.

Paroxetina y agresividad

La posible asociación entre la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina y agresividad no es una señal de seguridad nueva

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad social/fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post-traumático y trastorno de angustia, se deben a la inhibición específica de la recaptación de serotonina por las neuronas cerebrales.

La posible asociación entre la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina y agresividad no es una señal de seguridad nueva y es un asunto sometido a revisión por los procedimientos de Farmacovigilancia; la ficha técnica y el prospecto de los antidepresivos ISRS contienen advertencias a este respecto en

niños y adolescentes menores de 18 años.

Por ello, el PRAC solicitó al laboratorio innovador de paroxetina, que presentara una revisión de todos los casos de agresión o sugestivos de ello, recogidos en todas las fuentes de datos incluyendo, notificación espontánea, literatura, y ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos de la revisión de la literatura científica, los datos de ensayos clínicos, los casos notificados en la revisión acumulada, el posible mecanismo de acción y las decisiones tomadas en fármacos de la misma clase, el PRAC ha decidido incluir esta reacción adversa en la información de producto de todos los medicamentos que contienen paroxetina.

Toxicidad mitocondrial por valproato y sustancias relacionadas:

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de alteraciones que resultan de la modificación genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias. Sus síntomas son variados y heterogéneos y pueden incluir, entre otros, fallo del control motor, debilidad muscular y dolor, problemas gastrointestinales, retraso en el desarrollo, enfermedad cardíaca, hepática o respiratoria, diabetes mellitus y convulsiones. En pacientes con mitocondropatías previas los tratamientos antiepilépticos susceptibles de producir toxicidad mitocondrial pueden empeorar los síntomas de enfermedad mitocondrial.

Recientemente, uno de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de ácido valproico genérico en Alemania generó una señal de seguridad que relacionaba el uso de valproato con toxicidad mitocondrial. Como consecuencia de ello, se realizó una

evaluación en profundidad de esta posible relación causal y a la luz de los datos aportados por los titulares de las autorizaciones de comercialización así como del asesoramiento prestado por el grupo de trabajo «Farmacogenómica», el PRAC llegó a la conclusión de que existe evidencia suficiente para respaldar una asociación causal entre el uso de valproato y el empeoramiento de enfermedades mitocondriales subyacentes, incluido el riesgo de hepatotoxicidad, que se produce sobre todo en pacientes que padecen mutaciones de la polimerasa gamma.

En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen valproato (y sustancias relacionadas) con esta información, en particular la contraindicación de su uso en pacientes con enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones de la polimerasa gamma.

Esther Martín Auriolés¹,
 María José Muesa Cabello¹,
 Francisca Padín López¹, José
 P. De la Cruz Cortés², José
 A. González Correa².

¹Unidad de Gestión Clínica
 "La Roca", Distrito Sanita-
 rio Málaga-Guadalhorce.

²Grupo LIAIT, Departamento
 de Farmacología, Facultad
 de Medicina. Universidad de
 Málaga

Matar moscas a cañonazos

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 74 años que acude a su médico de familia por empeoramiento clínico con aumento de disnea, malestar general y tos con expectoración amarillenta, había sido diagnosticado hacía dos semanas de infección respiratoria

Paciente de 74 años que acude a su médico de familia por empeoramiento clínico con aumento de disnea, malestar general y tos con expectoración amarillenta, había sido diagnosticado hacía dos semanas de infección respiratoria. Al inicio del cuadro se le prescribió tratamiento con azitromicina 500 mg/día durante tres días, y ante la falta de mejoría, se instauró tratamiento con levofloxacino 500, 1 comp/24h, desde hacía cuatro días. Tras la exploración física, en la que se evidencia polipnea y auscultación respiratoria con murmullo vesicular disminuido en ambos campos y sibilantes bilaterales, se decidió derivación a Urgencias para realización de radiografía de tórax con la finalidad de descartar proceso neumónico. En la radiografía realizada se evidenciaron infiltrados intersticiales leves en ambas bases con tendencia a la consolidación. Se dio de alta manteniendo el tratamiento con levofloxacino durante 10 días y aerosolterapia (budesonida/formoterol 160/4.5 mcg/8h)

Diez días después el paciente vuelve a acudir a su médico refiriendo cuadro de astenia intensa, náuseas, malestar general, molestias de orina y dolor articular en rodillas y tobillos. Ha estado unos días con deposiciones líquidas y refiere falta de apetito. También manifiesta escasa ingesta hídrica.

A la exploración lo encontramos eupneico, siendo la auscultación cardiorrespiratoria normal. Abdomen normal, no doloroso. Edemas en miembros inferiores y dolor a la palpación en inserción de tendón de Aquiles y tendón rotuliano. Movilidad articular normal. Se le solicita analítica de sangre, cuatro días después se obtienen los siguientes resultados: creatinina 4.2 mg/dL, urea 175 mg/dL, AST 516 U/l, ALT 335 U/l, GGT 427 U/l.

En analíticas previas (octubre de 2014) el perfil hepático era normal y presentaba una creatinina de 1.4 y un filtrado glomerular de 50%. Se deriva a Urgencias para valoración

En la analítica realizada al ingreso en el Servicio de Urgencias: Hemograma: Hemoglobina 11.8 g/L, Plaquetas 133000/mm³, Leucocitos 8500/mm³, Coagulación INR 1.4, TP 59% Bioquímica: creatinina 6.34 mg/dL, urea 211 mg/dL, filtración glomerular: 8%, ionograma normal, AST 686 U/l, ALT 408 U/l, GGT 546 U/l, bilirrubina total 2.2 mg/dL, directa 1.64 mg/dL, PCR 74. Orina: creatinina 195 mg/d, sodio 7 mEq/L, potasio 3,8 mEq/L, osmolaridad 377 mOsm/Kg. proteínas (++) , urobilinógeno (+), leucocitos (+++), hematíes (++) , destaca intensa piuria, cilindros granulosos y bacteriuria.

Exploración: ligera sequedad cutánea, buena perfusión distal. Auscultación cardiorrespiratoria normal. Abdomen blando y depresible, molestias a la palpación en hipocondrio dcho. Signos de Murphy y Blumberg negativos.

Ecografía: Hígado de tamaño y ecogenicidad normal sin lesiones ocupantes de espacio ni dilatación de vía biliar intra ni extrahepática. Vesícula biliar de pared engrosada sin imágenes de litiasis en su interior. Riñón izquierdo atrófico, riñón derecho de tamaño aumentado por hipertrofia compensadora con patrón ecográfico normal. No dilatación de la vía excretora ni litiasis. No se aprecia líquido libre intraabdominal.

El paciente se ingresa con sospecha de nefritis tubulointersticial aguda tras toma prolongada de antibioterapia. Fracaso hepático de probable origen tóxico y se instaura tratamiento con corticoides.

Evoluciona favorablemente, siendo dada de alta hospitalaria (el valor de creatinina al alta fue de 2.8 mg/dL). Se añade a su tratamiento habitual prednisona 60 mg 1 cp/día hasta nueva revisión con Consulta de Nefrología.

Diez días después en la revisión se realiza control analítico que arrojó los siguientes resultados: creatinina 2.1 mg/dL, GOT 38 U/l, GPT 68 U/l, GGT 261 U/l, bilirrubina total 2.26 mg/dL, bilirrubina directa 1.98 mg/dL.

El dolor articular ha desaparecido por lo que se sospecha el diagnóstico de tendinopatía por levofloxacin.

Antecedentes personales

- Ex fumador desde hace 30 años. No hábito enólico
- EPOC moderado
- HTA desde hace 20 años
- Monorreno (por agenesia renal)
- Diabetes mellitus no insulino dependiente desde hace 20 años (retinopatía y nefropatía)
- Insuficiencia renal crónica probablemente por nefropatía diabética.
- ACV isquémico derecho sin secuelas hace 12 años
- Hiperuricemia

Tratamiento habitual

- Omeprazol 20 mg/24 h
- Doxazosina retard 4 mg/24 h
- Atorvastatina 40 mg/24 h
- Triflusal 300/12h
- Olmesartan/hidroclorotiazida 40/25 mg cada 24 h
- Symbicort 160® (Budesonida/formoterol 160/4,5 /12 h)
- Metformina 850/vildagliptina 50 mg 1 cp/12 h

DISCUSIÓN

Se trata de un paciente diabético con insuficiencia renal crónica; en este paciente nuestro objetivo es conseguir un control metabólico estricto. La asociación metformina/vidagliptina estaría contraindicada, ya que el paciente previamente presentaba una tasa de filtración glomerular del 50% (no se recomienda usar metformina si la tasa de filtración glomerular es <60%). El tratamiento de elección sería insulinar al paciente y valorar si mantener un IDPP-4, en este caso linagliptina sería más adecuado por su eliminación biliar en un 80%.

En relación con el proceso respiratorio, la clínica inicial nos llevaba a un diagnóstico de bronquitis aguda, proceso de etiología vírica en un 95% de los casos. Si bien, en pacientes ancianos y/o con enfermedad de base nuestra guía de referencia¹ recomienda el tratamiento con claritromicina 500 mg/12 horas durante 7 días (cubrir etiología bacteria-

na: Bordetella pertussis). En nuestro paciente, tal vez por su comodidad posológica se decidió tratamiento con azitromicina 500/24 horas durante 3 días.

Ante la no mejoría del cuadro su médico de familia instaura tratamiento con levofloxacin, sin indicación clara y 4 días después se realiza una radiografía que muestra un patrón de infiltrado intersticial en ambas bases. Aunque la imagen no es sugestiva de condensación neumónica, se decide prolongar el tratamiento con levofloxacin diez días, en total, por tanto: 14 días (sin cuadro sugerente de reagudización de EPOC y sin cumplir los criterios de Anthonisen²).

El levofloxacin tiene indicación en ficha técnica de tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) solo cuando las alternativas de tratamiento habituales se consideren inapropiadas. En estos casos, y según la gravedad del paciente, se indica una dosis de 500 mg cada 12-24 horas y una duración del tratamiento de entre 7 y 14 días. Según ficha técnica, en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento creatinina <50) tras la primera dosis inicial de 500 mg, la dosis diaria debería haberse reducido a 250 mg/día hasta completar tratamiento.

Nuestra guía de antibioterapia empírica recomienda levofloxacin en casos de NAC sin sospecha de etiología clara a dosis de 500 mg/día durante 7 días.

En definitiva, creemos que el uso de levofloxacin en nuestro paciente partió de una indicación poco clara y la dosis y el tiempo de tratamiento fueron excesivos. La laxitud en la observancia de las recomendaciones sobre el adecuado manejo de los medicamentos puede llevar, como en esta ocasión, a la aparición de reacciones adversas que pueden poner en serio riesgo al paciente.

Nota de los autores: en base a los datos recogidos en el caso que se presenta, se comunicó sospecha de reacciones adversas, mediante cumplimentación y envío de la correspondiente tarjeta amarilla, al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía clínica antimicrobiana: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_479_Antimicrobianos_Area-Aljarafe_2ed_2012.pdf
2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106: 196-204

Elena GARCÍA CASTILLO,
Tamara ALONSO PÉREZ,
Enrique ZAMORA GARCÍA.
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La
Princesa

Uso de acetazolamida en pacientes EPOC

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 75 años, hipertenso y dislipémico en seguimiento en consultas de EPOC con obstrucción grave del flujo aéreo (FEV1 390 ml: 35%) y en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), broncodilatadores y diuréticos de asa (furosemida)

Paciente de 75 años, hipertenso y dislipémico en seguimiento en consultas de Neumología por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con obstrucción grave del flujo aéreo (FEV1 390 ml: 35%) y en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), broncodilatadores y diuréticos de asa (furosemida).

El paciente acude a Urgencias por cuadro de tos con expectoración vercosa, fiebre de 38.5°C y aumento de disnea de 5 días de evolución. Asimismo, en las últimas 48 horas asocia disminución de diuresis, aumento de edemas y ortopnea. A la exploración física destaca leve aumento de la presión venosa yugular, taquipnea y a la auscultación pulmonar ruidos de secreciones en vías respiratorias altas y crepitantes bibasales. Se realizó analítica de sangre donde destacaba leucocitosis con desviación izquierda, cifras de creatinina de 1.5 mg/dl, PCR de 180 mg/L y un ProBNP de 850 pg/ml. Se realizó un electrocardiograma donde se objetivó una taquicardia sinusal, sin alteraciones agudas de la repolarización y una radiografía de tórax donde no se evidenciaban infiltrados parenquimatosos, pero sí signos de insuficiencia cardíaca (hilios prominentes, redistribución vascular y derrame pleural derecho). El paciente ingresó en planta con el diagnóstico de infección respiratoria y cuadro de insuficiencia cardíaca secundaria recibiendo tratamiento con oxigenoterapia a alto flujo, broncodilatadores, corticoides, antibioterapia intravenosa (levofloxacino) y diuréticos de asa intravenosos (furosemida).

EVOLUCIÓN

El paciente a su llegada a Urgencias presentaba la siguiente gasometría: pH 7.36, PCO2 56 mmHg, PO2 60 mmHg, bicarbonato 38.5 mmol/L, saturación de oxígeno 90%. Dos días

después de su ingreso, estando en planta presentó empeoramiento respiratorio con la siguiente gasometría: pH 7.33, PCO2 60 mmHg, PO2 65 mmHg, bicarbonato 45 mmol/L, saturación de oxígeno de 91%. ¿Qué es lo que ha sucedido?

DISCUSIÓN

Las alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base se caracterizan por la presencia simultánea de dos o más trastornos. Son habituales en pacientes hospitalizados, y muy especialmente en las unidades de atención a pacientes críticos (1,2). Así, suelen verse en la parada cardíaca o respiratoria, la sepsis, las intoxicaciones, el edema agudo de pulmón, la insuficiencia hepática, la diabetes mellitus o el fracaso multiorgánico. Y ello, sin considerar la coincidencia de varias enfermedades en un mismo paciente, que también puede provocar alteraciones análogas.

El diagnóstico de las alteraciones del ácido-base se establece en base a la historia clínica y a la gasometría arterial. En el caso de acidosis respiratoria se apreciará hipercapnia, elevación variable de la concentración de bicarbonato y, generalmente, pH bajo o en límites bajos. La clínica y el grado de elevación del bicarbonato nos permitirá establecer el carácter agudo o crónico del trastorno, o la presencia de un trastorno mixto. En la acidosis respiratoria aguda el bicarbonato aumenta 1 mEq/l por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO2. En los trastornos crónicos el bicarbonato aumenta 3,5 mEq/l por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO2. Si el bicarbonato es mayor de 40 mEq/l hay un componente añadido de alcalosis metabólica, y si por el contrario, es menor de 10 mEq/l, hay un componente añadido de acidosis metabólica (3).

Uno de los trastornos mixto relativamen-

te frecuente en pacientes EPOC que reciben tratamiento con dieta hiposódica, diuréticos de asa o tiazídicos o corticoides es la acidosis respiratoria y la alcalosis metabólica asociada (4). Cursa con valores de bicarbonato inadecuadamente elevados para el incremento de la PaCO₂. Se trata de una combinación peligrosa, dado que la alcalosis metabólica perpetúa la hipoventilación y puede empeorar el proceso respiratorio. Así, en la práctica diaria observamos una tendencia a atribuir de modo automático cualquier elevación del bicarbonato plasmático —con independencia de su cuantía— al mecanismo compensatorio de la acidosis respiratoria. Por ello siempre debemos recordar, que es fundamental la clínica del paciente y el análisis detallado de los mecanismos compensatorios, con el fin de estimar su coherencia (4).

La alcalosis metabólica se inicia generalmente con la pérdida digestiva (vómitos, aspiración nasogástrica) ó renal (diuréticos) de hidrogeniones (H⁺). Como estos últimos proceden de la disociación del H₂CO₃, por cada mEq de H⁺ perdido se genera otro mEq de bicarbonato. Dado que la capacidad renal para excretar el exceso de bicarbonato es grande, la alcalosis metabólica sólo se perpetúa cuando coexisten circunstancias como disminución de la volemia eficaz, hipocloremia, hipopotasemia o hiperaldosteronismo, en las que la reabsorción renal de bicarbonato está aumentada. El aumento del bicarbonato plasmático eleva el pH, cuyo mecanismo compensatorio es una hipoventilación que disminuye la PaO₂ e incrementa la PaCO₂, lo que compromete aún más la situación respiratoria, cuando concurre en un paciente con acidosis respiratoria. El tratamiento habitualmente utilizado en la alcalosis metabólica (cloruro sódico, cloruro potásico, suspensión de los diuréticos) puede no ser prudente en los pacientes con acidosis respiratoria crónica, sobre todo si presentan edemas. En este contexto es cuando la acetazolamida se muestra especialmente eficaz utilizada durante unos días (5).

La acetazolamida es un derivado sulfamídico inhibidor de la anhidrasa carbónica, que se encuentra en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben ambas formas de la enzima,

tanto la que se encuentra en la membrana del borde luminal como la citoplásmica, suprimiendo casi por completo la reabsorción de NaHCO₃ en el túbulo proximal. De este modo, aumenta la eliminación de bicarbonato y consiguientemente la de Na⁺ y Cl⁻ que llegará en gran proporción al asa de Henle. En este sitio, sin embargo, se reabsorbe una alta cantidad de ambos iones, por lo que, en parte, se compensa la acción del diurético; ésta es la razón de que su eficacia diurética, en términos de fracción de Na⁺ sea moderada (no más del 5%). En cambio, la fracción de K⁺ que se elimina, alcanza el 70%, debido por una parte al aumento de la llegada de Na⁺ a zonas distales secretoras de K⁺ y por otra al promover la secreción distal de K⁺ por las alteraciones de pH intracelular que provoca.

Por tanto, la acetazolamida como inhibidor de la anhidrasa carbónica tiene varios efectos relevantes para la ventilación (6):

- En el cerebro, al bloquear la conversión de CO₂ en bicarbonato en los capilares, puede incrementar localmente la concentración de pCO₂. Esta elevación junto con la disminución del pH incrementará el centro respiratorio en el cerebro estimulando la ventilación y por tanto disminuyendo la PaCO₂.
- En el riñón, incrementa la retención de hidrogeniones e incrementa la excreción de bicarbonato, causando una acidosis metabólica al cabo de las horas; esta acidosis metabólica también va a estimular el centro respiratorio.
- En contra de los efectos que incrementan la ventilación, la acetazolamida, bloquea la conversión de bicarbonato en CO₂ en los capilares pulmonares, por lo que reduce la capacidad del pulmón de excretar el CO₂. Esto podría incrementar la PaCO₂ si la ventilación permaneciera constante. Sin embargo, en sujetos normales, la acetazolamida incrementa la ventilación minuto resultando en una PaCO₂ baja y una PaO₂ más alta.

La acetazolamida ya ha demostrado su utilidad en la insuficiencia respiratoria hipercápica de los pacientes con EPOC o con síndrome de obesidad-hipoventilación, aún cuando no exista alcalosis metabólica acompañante,

pero es cuando existe esta asociación cuando cobra mayor relevancia terapéutica (7).

En el caso clínico presentado, lo que sucedió fue que el paciente ingresó con un componente de alcalosis metabólica no diagnosticado, que empeoró progresivamente dado las altas dosis de diuréticos de asa administrado y que se asoció a una acidosis respiratoria por el alto flujo de oxígeno recibido y por el agotamiento muscular del paciente. Durante el ingreso en la planta se inició ventilación mecánica no invasiva, se suspendió la furosemida y se instauró tratamiento con 250 mg diarios de acetazolamida durante 3 días mejorando notablemente la situación clínica del paciente y presentando una gasometría arterial a las 48 horas con corrección del trastorno metabólico y de la hipoventilación asociada (pH 7.38, PCO₂ 40 mmHg, PO₂ 65 mmHg, bicarbonato 26 mmol/L y saturación de oxígeno 92%).

En definitiva, podemos afirmar que la alcalosis metabólica complica con frecuencia, y perpetúa, situaciones de acidosis respiratoria, siendo relevante conocer el papel de la acetazolamida en estas situaciones.

REFERENCIAS

1. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 468-73.
2. Schoolwerth AC, Kaneko TM, Sedlacek M, Block CA, Remillard BD. Acid-base disturbances in the intensive care unit: metabolic acidosis. *Semin Dial* 2006; 19: 492-5.
3. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, et al. Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Dial Traspl* 2012; 33 (1): 25-34.
4. Hernández Vázquez J, De Miguel Díez J, Llorente Iñigo D. No todas las hipercapnias precisan ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 333-5.
5. Caramelo C, Albalade M, Tejedor A, Alcázar R, Baldoví S, García Pérez A, Marín M. Vigencia de la acetazolamida en la terapéutica diurética actual: aplicaciones en el edema refractario y la hiperpotasemia relacionada al bloqueo aldosterónico. *Nefrología* 2008; 28 (2): 234-8.
6. Johnson DC. Disorders of ventilatory control. Disponible en: www.uptodate.com ©2015 UpToDate®
7. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, Borge Gallardo L, Mayor Toranzo E. Sobre la importancia de identificar la asociación de alcalosis metabólica con acidosis respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 65-6.

Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K et al.

Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med 2014; 371: 1285-94.

Estudio WISDOM: retirada de corticosteroides inhalados en EPOC

Es posible retirar los corticoides inhalados en el tratamiento de pacientes con EPOC grave o muy grave sin que influya en el riesgo futuro de nuevas exacerbaciones, mientras se mantenga el tratamiento con dos broncodilatadores de larga duración

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, con una elevada morbimortalidad, y que supone un problema de salud pública de gran magnitud. Es una enfermedad que afecta a un 10% de la población general, especialmente fumadores.

La prevención de las exacerbaciones en la EPOC es una de las claves en el tratamiento de esta entidad ya que cada uno de estos episodios adversos que se produce, hace que empeore la calidad de vida del paciente y su pronóstico. Hasta ahora, el tratamiento indicado en la EPOC con agudizaciones frecuentes según la estrategia GOLD (Iniciativa Global para la EPOC) consistía en una combinación de broncodilatadores de larga duración en combinación con corticoides inhalados (ICS). Los broncodilatadores de larga duración pueden ser beta-2 adrenérgicos (salmeterol, formoterol e indacaterol — LABA por su nombre en inglés, *long-acting β -agonists*—) o anticolinérgicos (bromuro de tiotropio —LAMA por su nombre en inglés, *long-acting muscarinic antagonist*—). En relación con los glucocorticoides inhalados existe un debate creciente en lo que respecta a los beneficios y la seguridad a largo plazo en su uso dado que hasta un 60-70% de los pacientes con EPOC toman ICS independientemente de su gravedad y sin un mecanismo patogénico que lo justifique.

En octubre de 2014, se publicó en el New England Journal of Medicine un estudio multicéntrico internacional: el estudio WISDOM (Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimised bronchodilator Management). Se trata de un estudio doble ciego, multicéntrico con inclu-

sión de 2485 pacientes EPOC con historia previa de exacerbaciones, recibiendo tratamiento con triple terapia (tiotropio, salmeterol y propionato de fluticasona) en seguimiento durante 6 semanas. Posteriormente los pacientes fueron randomizados en dos grupos. Uno de ellos continuó con la triple terapia (LAMA+LABA+ICS) y al otro grupo se le retiró los corticoides inhalados de forma gradual durante un período de 12 semanas. Durante el período de seguimiento se analizaron las exacerbaciones moderadas y severas, los resultados de la espirometría, la calidad de vida y el grado de disnea. A los 12 meses, los investigadores vieron que este cambio en la pauta terapéutica no influía en el riesgo de tener nuevas exacerbaciones. Por otro lado, en el momento en el que se retiraban por completo los glucocorticoides inhalados, observaron que había una pequeña disminución de la función pulmonar (caída en la capacidad pulmonar de los pacientes sin glucocorticoides inhalados de 43 mililitros que se correspondería con un 5 por ciento de su capacidad vital forzada) aunque ésta no provocaba empeoramiento en la sensación de disnea ni en la calidad de vida de los pacientes.

Las conclusiones de este estudio ponen de manifiesto por primera vez que es posible retirar los corticoides inhalados en el tratamiento de pacientes con EPOC grave o muy grave sin que influya en el riesgo futuro de nuevas exacerbaciones, mientras se mantenga el tratamiento con dos broncodilatadores de larga duración. Esto puede suponer, a partir de ahora, un cambio en el tratamiento regular de este tipo de pacientes.

Elena GARCÍA CASTILLO y Emma VÁZQUEZ ESPINOSA. Servicio de Neumología del Hospital Universitario de la Princesa

Coordinado por

Francisco Abad Santos

Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital Universitario
de La Princesa C/ Diego de
León, 62 9^ªpl.
28006- Madrid
correo-e:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

Jorge Camarasa (1), Pilar D'Ocon (2), Clara C. Faura (3)*, Ursula Medina (4).

(1) Dpto de Farmacología y Química Terapéutica Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona. (2) Universitat de Valencia, Facultat de Farmacia, Av Vicent Andres Estelles s/, Burjassot. (3) Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Alicante, Avda. Ramón y Cajal, faura@umh.es. (4) Dpto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

(*) Autor para correspondencia.

Nuevos medicamentos 2011-2014: Belatacept, Fidaxomicina Riociguat, Sofosbuvir

Presentación

Se presenta una revisión sobre 4 fármacos autorizados recientemente por la AEMPS: belatacept, fidaxomicina, riociguat y sofosbuvir.

Estos fármacos podrían suponer ventajas terapéuticas para el tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal, antibiótico para la infección por *C. difficile*, la hipertensión pulmonar y antivírico en la hepatitis C. Sin descartar que es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes para confirmar su relación beneficio-riesgo.

BELATACEPT

Introducción

La Insuficiencia Renal Terminal es un problema sanitario de primer orden y cuya incidencia está creciendo de manera notable. El trasplante renal es considerado en esta situación, el tratamiento de elección ya que las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes son mejores que con la hemodiálisis. Si bien es cierto que con las actuales técnicas quirúrgicas y los tratamientos inmunosupresores se consiguen altas tasas de éxito, aún es necesario mejorar la supervivencia y funcionalidad del injerto a largo plazo y disminuir los riesgos de toxicidad farmacológica y de infecciones.

En cuanto a las pautas de inmunosupresión no hay acuerdo unánime, aunque existe una tendencia a favor de combinar varios fármacos tanto para la inducción inicial (Inhibidores de la calcineurina, *ciclosporina* o *tacrolimus*,

y esteroides) como para la de mantenimiento (Inhibidores de la calcineurina combinados con micofenolato de mofetilo o con inhibidores de la mTOR, *sirolimus* o *everolimus*).

El belatacept es un inhibidor de la coestimulación de linfocitos T (antagonista del CD80), bloqueando de esta manera uno de los principales mecanismos inmunológicos de rechazo de injertos. Ha sido autorizado por la AEMPS (agosto del 2011) para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un trasplante renal, en combinación con corticoesteroides y ácido micofenólico. Es el primer agente inmunosupresor que ha demostrado beneficios a nivel renal, en comparación con regímenes de tratamientos de inhibidores de calcineurina (1).

Características farmacológicas

Mecanismo de Acción

El belatacept es una proteína de fusión soluble que actúa inhibiendo la coestimulación de linfocitos T que expresan el receptor CD28. El CD28 es un cúmulo de diferenciación, una glucoproteína de la familia de las inmunoglobulinas, que actúa como receptor celular sobre la membrana de los linfocitos T y que es activado por las moléculas CD80 y/o CD86 presentes en las células presentadoras de antígenos. El belatacept se une de forma selectiva y con gran afinidad a las moléculas CD80/CD86, impidiendo la coestimulación de los linfocitos T y por tanto, reduciendo la proliferación de linfocitos T ante los antígenos presentes en el injerto. La farmacodinamia en humanos ha sido estudiada en ensayos clínicos con pacientes con trasplante renal y

Miembros de la CFT-SEF:

Dra. Ángela Alsasua, Dra. Encarnación Blanco, Dr. Jordi Camarasa, Dra. Esperanza del Pozo, Dra. Pilar D'Ocon, Dra. Clara C. Faura, Dr. José Antonio González, Dra. M^a Carmen Iglesias. **Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

El belatacept ha demostrado ser no inferior a la ciclosporina en trasplantes renales de alto y de bajo riesgo en relación a diferentes variables de eficacia, aunque sí se apreció una diferencia significativa favorable al belatacept en la función del riñón injertado

se ha podido comprobar que la ocupación del receptor CD86 es dosis dependiente (2).

Farmacocinética

La farmacocinética de belatacept tras dosis múltiples de 5 o 10 mg/kg también ha sido estudiada en ensayos clínicos en fase II y III con pacientes con trasplante renal (2). En estos estudios se muestra que su cinética es lineal, y con baja variabilidad (20-35 % coeficiente de variación), con valores medios de C_{max} de 136 y 238 mg/ml, y de AUC de 13,6 y 21,2 mg.h/m, respectivamente. La vida media de eliminación estimada fue de 8 a 9 días.

Eficacia y Seguridad

La eficacia y seguridad de belatacept en pacientes con trasplante renal, se ha estudiado en dos ensayos clínicos en fase III con extensiones posteriores, y sus resultados han conducido a la autorización del fármaco. Estos estudios son el BENEFIT (3) y el BENEFIT-EXT (4), y se trata de ensayos multicéntricos y multiestado, aleatorizados, parcialmente ciegos y comparados con control activo (ciclosporina). En cuanto a los pacientes incluidos, eran adultos que recibieron un trasplante renal. A todos los pacientes se les pautó un tratamiento inmunosupresor de base y un régimen profiláctico frente a *Pneumocystis carinii*. Los grupos de tratamiento fueron: 1.- Belatacept (i.v.) a pauta más intensiva (B+I): 10 mg/kg los días 1 y 5, y semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24, seguido de 5 mg/kg cada mes hasta el mes 36; 2.- Belatacept (i.v.) a pauta menos intensiva (B-I): 10 mg/kg los días 1 y 5, y semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12, seguido de 5 mg/kg cada mes hasta el mes 36; 3.- Ciclosporina (C): Pauta individualizada para alcanzar unas concentraciones plasmáticas durante el primer mes de 150-300 ng/ml, y pauta individualizada para unas concentraciones plasmáticas de 100-250 ng/ml hasta los 36 meses de tratamiento. Las co-variables primarias de eficacia a los 12 meses de tratamiento fueron: % de pacientes con supervivencia de pacientes/ injertos, deterioro renal calculado como Tasa de Filtración Glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m² a los 12 meses de tratamiento o reducción en la TFG > 0 = a 10 ml/min/1,73 m² entre los meses 3 y 12, y la incidencia de rechazo agudo.

Los resultados del estudio BENEFIT (3) mostraron que a los 12 meses de tratamiento, la supervivencia de pacientes/injertos era similar en los tres grupos de tratamiento (B+I: 95%, B-I: 97% y C: 93%), pero los pacientes que reci-

bieron las pautas B+I y B-I presentaban mejor función renal que los que recibieron C, tanto en los valores de TFG < 60 ml/min/1,73 m² (B+I: 55%, B-I: 54% y C: 78%), como en los valores de TGF (65, 63 y 50 ml/min/1.73 m² para B+I, B-I y C, respectivamente; p < 0,001 B+I, B-I vs. C). El porcentaje de pacientes que sufrió rechazo agudo fue mayor en los grupos de belatacept (B+I: 22% y B-I: 17%) que en el de C (7%). La seguridad fue en general similar en los tres grupos pero los procesos linfoproliferativos fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron belatacept. Por ello, los autores concluyen que el tratamiento con belatacept se asociaba a una superioridad en la función renal y una supervivencia del injerto/paciente similar a ciclosporina, a pesar de que la incidencia de rechazo agudo fue mayor.

Un 70% de pacientes del estudio BENEFIT (3) participaron en una extensión del mismo, completando al menos 3 años de tratamiento (5). Los resultados de este estudio son similares a los obtenidos con 12 meses de tratamiento.

El ensayo BENEFIT-EXT (4) mantenía el diseño del anterior a excepción de que se incluían pacientes con trasplantes de riesgo. Este tipo de pacientes puede tener una mayor incidencia de pérdida o alteración del injerto y podrían beneficiarse de una inmunosupresión que evitara la nefrotoxicidad de los inhibidores de calcineurina. Este estudio tuvo 3 años de duración pero se analizaron también los datos a los 12 meses. En el primer año de tratamiento los resultados son similares a los obtenidos en el estudio BENEFIT, aunque algo peores dadas las características de los pacientes. En resumen, los grupos tratados con belatacept presentan supervivencias del injerto/paciente similares a ciclosporina pero mejoría en la función renal y en los perfiles de riesgo cardiovascular/metabólico. En los pacientes que continuaron al menos los 3 años (cerca del 60%), se reprodujeron los resultados anteriores (6). Un estudio posterior (7) confirmó que el beneficio sobre la función renal y el perfil de seguridad observado con belatacept en el periodo posttrasplante temprano, se mantiene a los 5 años.

Por otro lado, un metaanálisis (8) realizado sobre 56 ensayos clínicos controlados (11.337 pacientes) relativos a estrategias terapéuticas encaminadas a reducir el uso de la ciclosporina (o de otros inhibidores de la calcineurina) en trasplante renal, mostró que el belatacept o el tofacitinib, en combinación con micofenolato, reducen significativamente en un 39% el

riesgo de pérdida del riñón injertado frente a ciclosporina (*odds ratio*, OR= 0,61; CI95%: 0,39 a 0,96; p= 0,03). En general, las estrategias “ahorradoras de ciclosporina” fueron asociadas con un menor deterioro funcional del riñón injertado (OR= 0,89; CI95%: 0,80-0,98; p= 0,02) y una menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus en estos pacientes.

En cuanto a los efectos secundarios los más frecuentes fueron infecciones (urinaria, por citomegalovirus, pielonefritis, neumonía), gastrointestinales (diarrea, gastroenteritis), incremento de creatinina en sangre, leucopenia, anemia, deshidratación, carcinoma basocelular. En general, la incidencia de infecciones o neoplasias fue similar en ambos grupos pero el riesgo de proceso linfoproliferativo posttrasplante (linfoma maligno) fue mayor con belatacept (1,7 y 1,1% para B+I y B-I, respectivamente) que con ciclosporina (0,4%). El riesgo parece ser mayor en los primeros 18 meses y luego se reduce. Generalmente eran de origen neurológico, de pronóstico severo y de origen celular de linfocitos B. Con respecto a la inmunogenicidad, la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-belatacept es también escasa (5,3% a los 3 años posttrasplante) aunque solo un 0,7% presentaron anticuerpos neutralizantes. En general, la mortalidad asociada a los eventos adversos fue del 4,4% (B+I), 3,4% (B-I) y 5,9% (C), fundamentalmente por infecciones y complicaciones cardíacas.

Conclusiones

La necesidad de disponer de tratamientos que faciliten el trasplante renal es evidente. En este sentido, el belatacept ha demostrado ser no inferior a la ciclosporina en trasplantes renales de alto y de bajo riesgo (en función del criterio más o menos estricto en la selección del donante y de las condiciones del riñón trasplantado) en relación a la tasa de supervivencia de pacientes con injerto en estado funcional a un año y tres años frente a ciclosporina, sin que hubiese diferencias significativas; tampoco se observaron, durante el primer año, diferencias significativas en la prevalencia de nefropatía crónica en el riñón trasplantado, aunque sí una tendencia favorable hacia el belatacept.

En donde sí se apreció una diferencia estadísticamente significativa favorable al belatacept frente a la ciclosporina fue en la función del riñón injertado.

El perfil de seguridad del belatacept es equiparable al de otros productos biológicos inmunosupresores, especialmente en lo que se refiere al riesgo de infecciones y tumores, así como la mortalidad asociada a los eventos adversos. Es relevante la detección de varios casos de trastorno linfoproliferativo postrasplante, fundamentalmente como linfoma maligno, de forma más frecuente con belatacept que con ciclosporina. Aunque estos ya se han venido observando con otros anticuerpos y agentes biológicos empleados en terapéutica, obligan a un segui-

miento estrecho de estos pacientes.

FIDAXOMICINA

Introducción

La fidaxomicina constituye la opción terapéutica más reciente en el tratamiento de las infecciones por *Clostridium difficile* (ICD), la causa más común de las diarreas graves en los países industrializados (9). Hasta su introducción, el tratamiento de la ICD contemplaba la administración de metronidazol o vancomicina.

La ICD supone siempre la existencia de diarrea (más de 3 deposiciones/día durante más de dos días), positividad en heces para la toxina A o B *C. difficile* y con la presencia, aunque no en todos los casos, de fiebre (>38°C), dolor abdominal o signos de colitis pseudomembranosa en una colonoscopia (10).

Si bien muchas veces se ha considerado la ICD como una infección nosocomial, también se han descrito casos adquiridos en la comunidad (9).

La gravedad de la ICD se ha correlacionado con la aparición de cepas muy virulentas del *C. difficile*, si bien en España la detección de dichas cepas ha sido muy puntual (11).

La causa principal que condicionará la posible aparición de la ICD es la exposición previa del paciente a los antibióticos sea cual sea el tipo de los mismos (12). Dicha exposición previa supondrá la eliminación de la flora gastrointestinal basal favoreciendo la sobreinfección por *C. difficile*. Otros factores de riesgo para la ICD son la edad del paciente, el tiempo de ingreso hospitalario, la cirugía intestinal o la administración de ciclos de quimioterapia antineoplásica.

En cuanto al impacto económico de la ICD, un estudio publicado en España (13) estima que el gasto anual asociado a la ICD se debe fundamentalmente a la prolongación de la duración de la estancia hospitalaria, y asciende a 32,1 millones de euros en el conjunto del SNS.

Características farmacológicas

Mecanismo de acción

Fidaxomicina pertenece al grupo de antibióticos macrocíclicos y es su primer representante dentro de este grupo (14). La fidaxomicina actúa inhibiendo la ARN polimerasa bacteriana y a concentraciones bajas, lo que le confiere un adecuado espectro de selectividad. Asimismo es capaz de inhibir *in vitro* la esporulación del *C. difficile*.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral de la fidaxomicina es muy baja,

La fidaxomicina supone una ventaja terapéutica respecto al índice de recaídas, su eficacia en grupos especiales y que constituye una nueva opción terapéutica, reconocida en las Guías Europeas como primera línea para paciente grave o con riesgo de recurrencia

por lo que tras su administración por esta vía se obtienen unas elevadas concentraciones en heces y muy bajas en plasma, lo que confiere un espectro de seguridad al compuesto. En el estudio llevado a cabo por Sears y col. (15), se demuestra que la administración de una sola dosis de fidaxomicina (200-300 mg) por vía oral, supone una recuperación de más del 90% en heces en forma intacta o de su metabolito activo. En dicho estudio, la concentración de fidaxomicina en heces superó (más de 5000 veces) el valor de la CMI₅₀ frente a *C. difficile* (15).

Eficacia y seguridad

Fidaxomicina, a la vez que bactericida, presenta también un efecto post-antibiótico superior al de la vancomicina, lo que redundaría en su eficacia terapéutica (16).

Por lo que respecta al tratamiento de la ICD, la primera recomendación que debe hacerse es la suspensión del tratamiento antimicrobiano tan pronto como sea posible ya que aumenta el riesgo de recaídas.

No parece adecuada la administración de opiáceos/antiperistálticos ya que enmascararían la infección y podría llegar a desencadenarse un megacolon tóxico (17).

La efectividad de vancomicina y metronidazol son similares, salvo en el caso de infección grave en el que la efectividad del glucopéptido ha sido superior. Así, la gravedad de la infección determinará la elección de una u otra opción terapéutica.

En el año 2012 se han publicado tres metaanálisis acerca de la controversia existente entre la ICD y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. A pesar de que los resultados no son del todo concluyentes, parece aconsejable una prudencia en la utilización de prazoles en pacientes con ICD (18-20).

Hasta la introducción de fidaxomicina, metronidazol y vancomicina, éste último por vía oral han sido los antimicrobianos de elección en la ICD. La biodisponibilidad oral del metronidazol es casi del 100% pero su presencia en heces es baja (alrededor del 10%) lo que podría justificar la falta de efectividad de este compuesto en la erradicación de *C. difficile* en pacientes asintomáticos (21).

Por lo que respecta a vancomicina, su absorción oral es prácticamente nula, lo que condu-

ce a elevadas concentraciones en heces. Sin embargo, por vía endovenosa no se obtienen concentraciones elevadas en colon, limitándose su utilidad en la ICD por esta vía. Dada la elevada concentración en colon que se alcanza tanto con vancomicina como con fidaxomicina, no parece que la aparición de resistencias pueda constituir un problema grave de tratamiento de la ICD.

Disponemos de varios trabajos en los que se evalúa comparativamente la eficacia antibiótica en el tratamiento de la ICD. En general el tratamiento con vancomicina ha presentado una efectividad similar a la de metronidazol. La única evidencia de un mayor efecto de vancomicina ha sido en un estudio en pacientes con ICD de gravedad alta (22).

El tratamiento con fidaxomicina se ha comparado con el de vancomicina en dos ensayos clínicos de no inferioridad (23, 24). Según estos estudios, fidaxomicina resultó no inferior a vancomicina. Sin embargo, una diferencia importante entre los dos antibióticos fue la tasa de recurrencia muy inferior con fidaxomicina ($p < 0,001$, con una reducción relativa del 45,7% de la tasa de recurrencias) fruto probablemente de la capacidad de inhibir las formas vegetativas/ esporuladas del microorganismo. La curación clínica mantenida (tanto eficacia inicial como no recurrencia) también fue mejor para fidaxomicina frente a vancomicina ($p < 0,001$).

Si bien ambos estudios han mostrado una no inferioridad de fidaxomicina versus vancomicina, sí que la eficacia del primero fue superior a vancomicina en determinados grupos de pacientes (cáncer y/o enfermedad hematológica). En estos pacientes la tasa de curación clínica fue el doble con fidaxomicina, a la vez que la tasa de recurrencia fue la mitad que con vancomicina (25) con una reducción relativa del 53% en la tasa de recurrencias de ICD ($P = 0,023$).

En pacientes con ICD previa, fidaxomicina se asoció a una reducción relativa del 37,5% en la tasa de recurrencia (26).

La edad avanzada, la insuficiencia renal y el uso de antibióticos concomitantes, se asocian con un incremento significativo de la estancia hospitalaria y de sus costes asociados en pacientes con ICD. Estos grupos de pacientes se incluyeron también en los ensayos clínicos y fueron posteriormente analizados. En ellos, fidaxomicina se ha mostrado más efectiva que vancomicina en pacientes que reciben

tratamiento antibiótico concomitante con un incremento absoluto del 10,6% en la curación clínica ($P=0,04$) y una reducción relativa del 42,1% en la tasa de recurrencias ($P=0,048$) (27). Si bien antes se ha mencionado que la primera medida a tomar en pacientes a los que se supone ICD es la supresión de la antibioticoterapia, ello no siempre es posible por lo que la terapia con fidaxomicina presenta un valor añadido.

La insuficiencia renal es un factor de riesgo que supone una peor respuesta y mayor tasa de recidiva en los episodios de ICD. Los pacientes con insuficiencia renal representaban un 57% de la población del estudio de los ensayos fase III. De forma global fidaxomicina se asoció con una disminución significativa de la recurrencias para todos los grados de insuficiencia renal ($P<0,05$) y en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave fidaxomicina redujo en un 58% la tasa de recurrencias con respecto a vancomicina (28). En cuanto a los pacientes de edad avanzada, en quienes la ICD se asocia con mayor gravedad y tasa de recidiva y peor pronóstico del paciente, fidaxomicina se asoció con un 60% del riesgo de recurrencia tras ajustar la edad, los antibióticos concomitantes y el tipo de cepa de *C. difficile* (29).

Otras alternativas terapéuticas en el tratamiento de la ICD pueden ser la administración de probióticos (30); el trasplante de microbiota fecal en pacientes con ICD recurrente (31) o adsorbentes de las toxinas de *C. difficile* (32). La inmunoterapia con anticuerpos frente a las toxinas de *C. difficile* constituye una vía de continua investigación.

Guías terapéuticas ESCMID

En la última actualización de las guías de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) para el tratamiento de la infección por *Clostridium Difficile*, fidaxomicina posee el mismo nivel de recomendación que vancomicina para el tratamiento de pacientes con riesgo de recurrencia o con múltiples recurrencias (B-I y B-II, respectivamente) y posee una recomendación B-I en el tratamiento de los pacientes graves (33).

Conclusiones

Es fundamental el valorar la gravedad de la infección a la hora de iniciar cualquier tratamiento. Debe eliminarse, siempre que sea posible, cualquier antibioticoterapia previa.

Pese a la no inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina, el nuevo macrocíclico supone una ventaja terapéutica respecto al índice de recaídas, su eficacia en grupos especiales y que constituye una nueva opción terapéutica, reconocida en las Guías Europeas como primera línea para paciente grave o con riesgo de recurrencia, así como una segunda línea de tratamiento

cuando metronidazol y/o vancomicina se han mostrado ineficaces.

RIOCIQUAT

Introducción

La hipertensión pulmonar es una situación patológica severa y progresiva, que cursa con deterioro pulmonar y cardiaco y que se define clínicamente como un aumento de la presión arterial pulmonar media, llegando a un valor ≥ 25 mmHg en reposo (34). En los últimos años, el tratamiento de la hipertensión pulmonar ha experimentado una gran evolución, lo que ha llevado a la aprobación de distintos principios para esta indicación, tanto fármacos específicos como otros utilizados como coadyuvantes.

Entre los específicos tenemos antagonistas del calcio (nifedipina, diltiazem, amlodipina), prostanoideos (epoprostenol, iloprost, teprostínil, beraprost) antagonistas de receptores de endotelina (bosentan, sitaxentan, ambri-sentan) e inhibidores de la fosfodiesterasa V (sildenafil, talanafil). Como coadyuvantes se utilizan diuréticos, anticoagulantes orales, digoxina y oxígeno.

Gracias a la introducción de una terapia específica para la hipertensión pulmonar, se ha conseguido una clara mejora en el estado del paciente, unida a una menor progresión del deterioro clínico característico de la enfermedad. Así, un metaanálisis sobre 23 ensayos clínicos evidencia una reducción de un 43% de la mortalidad, acompañada de un 61% de reducción en el número de hospitalizaciones en los pacientes tratados con fármacos específicos para la HP vs placebo (35). Sin embargo, estos resultados también indican que, a pesar de un mejor control de la enfermedad, la hipertensión pulmonar sigue siendo una enfermedad crónica sin cura. En este escenario, la introducción de un nuevo grupo farmacológico, como es el caso de los activadores de la guanilatociclasa soluble, encabezado por el riociguat, puede ser una vía prometedora en el abordaje terapéutico de la enfermedad.

Riociguat (metil 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil (metil)carbamato) comercializado como ADEMPAS®, fue aprobado por la FDA el 8 de octubre de 2013 y por la EMA el 27 de marzo de 2014 con la designación de “medicamento huérfano” para las siguientes indicaciones:

- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HP-TEC), en el tratamiento de pacientes adultos (Clase Funcional II a III de la OMS) con HPTEC inoperable, o HPTEC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.
- Hipertensión arterial pulmonar (HAP), en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, en el tratamiento de pacientes adul-

Riociguat, al activar la GCs y aumentar la generación de GMPc, se ha mostrado capaz de mejorar significativamente la hemodinámica vascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión arterial pulmonar

tos con HAP en Clase Funcional II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.

HPTEC y HAP son formas crónicas de hipertensión pulmonar que comparten características similares y que son consideradas por la EMA como enfermedades raras por afectar a menos de cinco personas por cada diez mil en la Unión Europea. Ambas se caracterizan por remodelado de la microvasculatura pulmonar, proliferación vascular desordenada y trombosis locales que conducen a un incremento en la resistencia vascular pulmonar, un tono de la vasculatura pulmonar anormal, una disfunción progresiva del ventrículo derecho y, finalmente, la muerte prematura del paciente (36).

En España, el riociguat se autorizó el 25/5/2014, como medicamento sujeto a prescripción médica de uso hospitalario, pero aún no está comercializado (37).

Características farmacológicas

Mecanismo de acción

La farmacoterapia de la hipertensión pulmonar está orientada a regular los cambios patológicos que conducen al incremento en la resistencia vascular pulmonar. En este sentido, cobra un papel importante la vía del óxido nítrico (NO) que, actuando sobre la guanilato-ciclasa soluble (GCs), cataliza la síntesis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), el cual desempeña un papel importante en el proceso de regulación del tono vascular, la proliferación celular, la fibrosis y la inflamación (38). El aumento del tono vascular, la proliferación y la migración celular característicos de la hipertensión pulmonar está asociada a disfunción endotelial, síntesis alterada de NO y estimulación insuficiente de la vía NO-GCs-GMPc, por lo que la actuación farmacológica sobre dicha vía está plenamente justificada.

Riociguat mediante un doble mecanismo estimula la GCs que se encuentra presente en el citosol de las células endoteliales y musculares de la vasculatura pulmonar. Por una parte, sensibiliza la GCs al NO endógeno mediante la estabilización de la unión de NO-GCs y a la vez, estimula directamente la GCs independientemente del NO. Gracias a esta doble acción sobre la GCs, riociguat restablece la funcionalidad de la vía NO-GCs-GMPc, alterada en la hipertensión pulmonar, y da lugar a un aumento en la generación de GMPc que mejora significativamente la hemodinámica vas-

cular pulmonar e incrementa la capacidad de ejercicio (36)

Al igual que ocurre con otros vasodilatadores utilizados en la hipertensión pulmonar, la administración de riociguat se asocia con una disminución de la presión arterial sistémica y pulmonar, un efecto sobre la hemodinámica pulmonar comparable al del NO. Existe una relación directa entre la concentración plasmática de riociguat y los parámetros hemodinámicos, como la resistencia vascular sistémica y pulmonar, la presión arterial sistólica y el gasto cardíaco.

La administración de riociguat durante 14 días a voluntarios sanos resulta en una vasodilatación generalizada acompañada de hemodilución, a la vez que se observa una disminución en los parámetros indicativos de la formación ósea. Las consecuencias a largo plazo de estos cambios no se conocen.

Eficacia y seguridad

La eficacia clínica de riociguat se ha puesto de manifiesto en dos ensayos clínicos pivotaes que han conducido a la autorización del riociguat con las indicaciones anteriormente mencionadas. Estos ensayos son el CHEST-1 (39) en 261 pacientes con HPTEC y el PATENT-1 (40), en 441 pacientes con PAH. Los pacientes incluidos en estos ensayos reciben riociguat o placebo durante 16 o 12 semanas respectivamente. En ambos, la variable principal considerada fue el cambio en la prueba de marcha durante 6 minutos y en ambos ensayos se observó un incremento significativo de esta variable en el grupo tratado con riociguat. Además, en el ensayo PATIENT-1 se determinó también el tiempo hasta el empeoramiento clínico, observándose que los pacientes tratados con riociguat presentaron un retraso significativo en el empeoramiento clínico en comparación con el grupo placebo. Los estudios CHEST-2 y PATENT-2, extensión de los anteriores, prolongan la administración de riociguat hasta 28 y 24 semanas respectivamente, obteniéndose resultados semejantes.

La seguridad de riociguat se ha evaluado en estudios de fase III que incluyeron 681 pacientes con HPTEC y HAP que han recibido al menos una dosis de riociguat.

Las reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en tratamiento fueron cefalea, mareo, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarrea y vómitos. Se han observado episodios

de hemoptisis grave y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes tratados con riociguat. Se observó también insuficiencia renal en 0,6% de los pacientes que reciben riociguat. Su perfil de seguridad en pacientes con HPTEC y HAP pareció ser similar (36).

Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta de riociguat es del 94 %. Se absorbe rápidamente, apareciendo la concentración máxima entre 1 y 1,5 horas después de la administración oral. La toma con alimentos reduce ligeramente su biodisponibilidad. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 95 % y la N-desmetilación, catalizada por CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 y CYP2J2, es la vía de biotransformación principal, que da lugar a su principal metabolito activo circulante el cual se metaboliza posteriormente a N-glucurónido, farmacológicamente inactivo. CYP1A1 cataliza la formación del metabolito principal de riociguat en el hígado y los pulmones y se sabe que es inducible por hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes, por ejemplo, en el humo del tabaco.

Riociguat se elimina totalmente (compuesto original y metabolitos) por vía renal (33 % - 45 %) y por vía biliar/fecal (48 % - 59 %). Aproximadamente del 4 % al 19 % de la dosis administrada se eliminó como riociguat inalterado a través de los riñones, y del 9 % al 44 % de la dosis se encontró en forma de riociguat inalterado en las heces. La semivida de eliminación es de unas 7 horas en sujetos sanos y de unas 12 horas en pacientes (41).

Los pacientes de edad avanzada (>65 años) muestran concentraciones plasmáticas más elevadas que los pacientes de menor edad, con valores del AUC aproximadamente un 40 % mayores, principalmente debido a la reducción (aparente) del aclaramiento total y renal en la población de edad avanzada (41).

Interacciones

Debido a su actividad sobre las GCs, Riociguat potencia la acción de los nitrovasodilatadores y los inhibidores de la fosfodiesterasa V como sildenafil, por lo que su administración conjunta está contraindicada (41).

Riociguat muestra una solubilidad reducida a pH neutro frente a un medio ácido. La administración concomitante de antiácidos o medicamentos que incrementan el pH en la parte

superior del tubo digestivo puede ocasionar una disminución de la biodisponibilidad por vía oral. Los antiácidos deben tomarse como mínimo 2 horas antes o 1 hora después de riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede originar una reducción de las concentraciones plasmáticas de riociguat. En este sentido, bosentán, otro fármaco utilizado en la hipertensión pulmonar, es un inductor moderado de CYP3A4, y dio lugar a una reducción del 27 % de las concentraciones plasmáticas de riociguat en pacientes con HAP.

En fumadores, la exposición a riociguat se reduce en un 50 % - 60 % por lo que se aconseja a los pacientes que dejen de fumar (41)

Población pediátrica

No se dispone de datos clínicos que permitan establecer la seguridad y eficacia de riociguat en niños y adolescentes menores de 18 años pero los datos no clínicos muestran un efecto adverso en el hueso en crecimiento. Hasta que no se conozca más sobre las implicaciones de estos hallazgos se debe evitar el uso de riociguat en niños y en adolescentes. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con riociguat en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (41)

Conclusiones

Riociguat, al activar las GCs y aumentar la generación de GMPC, se ha mostrado capaz de mejorar significativamente la hemodinámica vascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Su eficacia ha sido analizada en ensayos de corta duración, mostrando un aumento en la capacidad de ejercicio (variable principal). La mejoría en otras variables clínicas solo ha dado resultados positivos en pacientes con HAP, aunque la duración del estudio es corta para llegar a conclusiones definitivas. Aunque algunos de los efectos adversos descritos podrían cuestionar la prescripción de este fármaco, su novedoso mecanismo de acción junto con la necesidad de nuevas aproximaciones terapéuticas avala su uso con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmo-

nar. Queda por determinar su eficacia, en términos de retraso en el empeoramiento clínico como variable principal, así como su perfil de seguridad en tratamientos prolongados, especialmente en lo que se refiere a la incidencia de hemorragias pulmonares, insuficiencia renal o la posible afectación ósea.

SOFOSBUVIR

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es una infección endémica a nivel mundial. Actualmente, se estima que existen 130 – 150 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C. La distribución de la infección es muy variable, siendo menor en Estados Unidos y Australia (1 – 1,9%), en Europa las cifras varían aún más (0,5 – 2%), observando un porcentaje mayor (6%) en el este de Europa, el mayor número de casos reportados se ha registrado en Egipto (15 – 20%). En España la prevalencia se sitúa alrededor de 1,21 – 1,7% de la población general, lo que supone un número de personas infectadas de entre 500,000 y 1000,000 (42)

Desde la infección inicial, hasta la manifestación de los primeros síntomas pueden transcurrir 20 a 30 años, lo que hace difícil su identificación y tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad, así, el 55 – 85% desarrollarán infección crónica y un 15 – 30% evolucionan hacia cirrosis hepática y cáncer de hígado. Hoy en día, la hepatitis C es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático en Europa y Estados Unidos (42, 43).

El virus de la hepatitis C se clasifica dentro de la familia Flaviviridae por ser un virus envuelto, aproximadamente 50 nm de diámetro, con una sola cadena de ARN en sentido positivo, que contiene aproximadamente 9600 nucleótidos. Hay 11 genotipos distintos y actualmente han sido identificados 50 subtipos. Los genotipos más prevalentes son del 1–6 con una variación del 30%. A su vez, se dividen en subtipos (variación 20 - 25%) y en una persona pueden existir varias quasiespecies. En Europa, el más frecuente es el genotipo 1 (70%), principalmente el subtipo b, seguido de los genotipos 2 (subtipo a y b) y 3 (subtipo a) con un 25%. En España, los más frecuentes son el genotipo 1, 3, 4 y en menor frecuencia el 2. La importancia fundamental de los diferentes

genotipos radica en el impacto en la respuesta al tratamiento, pero no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica.

Cuando el virus entra en el hepatocito las proteínas de la envoltura (E1 y E2) interactúan con varios receptores de las células hepáticas (CD81) y lipoproteínas de baja densidad. Posteriormente al internalizarse, el genoma viral se libera y se traduce a través de mecanismos del huésped produciendo una poliproteína de 3000 aminoácidos. El extremo N-terminal contiene a las proteínas estructurales C (core), E1 y E2 (glicoproteínas de envoltura) y p7 (proteína de membrana que sirve como canal iónico). Las proteínas no estructurales (extremo 3') son: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5 y NS5B. Las dos primeras inician una cascada de reacciones enzimáticas, que darán lugar a la liberación de todas las proteínas posteriores: NS2-NS3 y NS3-NS4A respectivamente, permitiendo la formación del complejo proteasa de serina NS3/4A que procesa el resto de la poliproteína viral, provocando la maduración de las proteínas NS4B, NS5A (función de fosfoproteína) y NS5B (función de polimerasa dependiente de ARN).

Con estos datos en mente, gracias al conocimiento de la estructura de las diferentes proteínas virales y la comprensión del ciclo vital del virus, se han podido diseñar fármacos que actúan contra objetivos específicos. El objetivo fundamental del tratamiento es una respuesta virológica sostenida (RVS), definida por niveles bajos o indetectables de ARN a las 12 o 24 semanas de tratamiento (43)

Por lo cual, en la última década en la mayoría de los ensayos clínicos realizados, se ha buscado una eficacia basada en los siguientes criterios:

- a) respuesta virológica sostenida a las 24hrs post tratamiento (RVS24)
- b) respuesta virológica rápida extendida (con niveles indetectables de RNA-VHC de 4 – 12 semanas de tratamiento)
- c) respuesta virológica sostenida a las 24 semanas de tratamiento.

El tratamiento para la infección por VHC se basará en el genotipo del virus y las comorbilidades del paciente. En Europa, las pautas de tratamiento aprobado desde el año 2011 son (43, 44):

Actualmente, Sofosbuvir ha demostrado ser una de las mejores opciones de tratamiento para los pacientes con infección por VHC, ya que presenta tasa elevadas de RVS12 en la mayoría de las poblaciones estudiadas, es mejor tolerado y con un perfil de seguridad adecuado

a) peginterferon alfa, 2a ó 2b, con gran número de efectos adversos en hepatopatías avanzadas.

b) ribavirina.

c) inhibidores de la proteasa NS3/4A, boceprevir y telaprevir, activos sólo frente al genotipo 1.

El éxito de la terapéutica empleada, se ha visto influenciado por diversos factores relacionados con el huésped, el virus y factores relacionados con el propio fármaco.

Los pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad, no toleran el tratamiento debido a los eventos adversos, y las tasas de eficacia no son las óptimas (RVS) por lo que ha sido necesario desarrollar fármacos más efectivos y mejor tolerados. Así, tenemos a:

a) inhibidores de la proteasa NS3/4a de segunda generación: simeprevir, para los genotipos 1 y 4

b) inhibidores de la polimerasa NS5A daclatasvir, ledipasvir y ABT-267, los cuales se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos y

c) sofosbuvir, un inhibidor nucleósido de la polimerasa NS5B con actividad frente a todos los genotipos del VHC, aprobado a finales del 2013 (44, 45)

Inhibidores de la polimerasa NS5B: SOFOSBUVIR

Existen 2 tipos: a) los inhibidores análogos nucleósido/nucleótido (NI), que se incorporan durante la elongación, terminan la cadena y bloquean la replicación y b) los inhibidores no nucleósidos (NNI), ambos actúan inhibiendo la NS5B, la cual es una ARN polimerasa dependiente del ARN viral, impidiendo la replicación del virus; en el caso de los NNI, la inhibición de la polimerasa se realizará en un sitio diferente al sitio catalítico.

Sofosbuvir (Sovaldi), fue el primer fármaco aprobado y se ha convertido en uno de los principales, ya que es recomendado para casi todos los genotipos de VHC y como se ha mencionado anteriormente, se ha autorizado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (400 mg, administrado vía oral una vez al día, con los alimentos), en combinación con peginterferon alfa/ribavirina (Tabla 1) (42-45).

Características farmacológicas

Mecanismo de Acción

Sofosbuvir es un profármaco de 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina monofosfato que es fosforilado intracelularmente a la forma de trifosfato farmacológicamente activo (GS-461203), el cual puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actuar como un terminador de cadena. El metabolito activo se forma en los hepatocitos y no se observa en el plasma.

Farmacocinética

Tras la administración de sofosbuvir por vía oral, se absorbe rápidamente, la concentración plasmática máxima se observa 0,5-2 horas después. En los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos con VHC de genotipos 1 a 6 (n = 986), el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir fue de 1.010 ng•h/ml. Es importante destacar que si se administra con comidas de alto contenido graso, la tasa de absorción se reduce. Sofosbuvir sufre metabolismo hepático de primer paso, para formar el trifosfato análogo de los nucleósidos farmacológicamente activo (GS-461203). La depuración renal es la principal vía de eliminación (como GS-331007 (78 %), y un 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir). Es un sustrato del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Por lo que fármacos inductores potentes de la glucoproteína P como: rifampicina, carbamazepina y fenitoína pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir (principales interacciones, ver ficha técnica). Los datos de seguridad de sofosbuvir, se basan en 1.732 pacientes incluidos en los estudios de fase II, III y los estudios en poblaciones especiales (más de 250 de los cuales fueron pacientes con cirrosis compensada). Se interrumpió el tratamiento en menos del 2% de los pacientes tratados con sofosbuvir y en el 10,7% de los tratados con peginterferón más ribavirina (42, 43, 45).

En el caso de las infecciones con el genotipo 1, 4, 5 ó 6, el tratamiento estará basado en una terapia triple con: sofosbuvir+ peginterferon alfa + ribavirina; para el genotipo 2: sofosbuvir+ ribavirina; y para el genotipo 3: sofosbuvir+ peginterferon alfa + ribavirina, ó sofosbuvir+ ribavirina, pero en este caso el tratamiento debe extenderse 24 semanas. En pacientes naïve con genotipo 1 y 4, se ha observado que una terapia de peginterferon más ribavirina y sofosbuvir incrementa de forma significativa las tasas de RVS.

Tabla 1.- Medicamentos recomendados para administración concomitante y duración del tratamiento para la terapia combinada con Sofosbuvir (Sovaldi®). * Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). ** Pacientes con enfermedad hepática compensada sin contraindicaciones al IFN (1).a. Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1 y 4-6, no existen datos con la combinación de sofosbuvir, ribavirina y peginterferón. b. Se debe contemplar la posible ampliación de la duración del tratamiento más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (p. ej. fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC, previa respuesta nula al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina). c. Ver “Poblaciones especiales de pacientes. Pacientes en espera de trasplante hepático” más adelante.

Población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Genotipos 1, 4, 5 ó 6	Sofosbuvir + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas a, b
	Sofosbuvir + ribavirina Solo para uso en pacientes que no son candidatos o no toleran el tratamiento con peginterferón alfa	24 semanas
Genotipo 2	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas b
Genotipo 3	Sofosbuvir + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas b
	Sofosbuvir + ribavirina	24 semanas
Pacientes en lista de espera de trasplante hepático	Sofosbuvir + ribavirina	Hasta el trasplante hepático c (mínimo 12 semanas)
	Sofosbuvir + ribavirina + peginterferón alfa**	12 semanas a, b

Seguridad y eficacia

En cuanto a los efectos adversos leves más frecuentes, al administrar sofosbuvir y ribavirina, se han comunicado: fatiga, cefalea, náuseas e insomnio, atribuidos fundamentalmente a ribavirina. Los efectos adversos graves (<4%), fueron carcinoma hepatocelular y celulitis en pacientes cirróticos. En general el esquema sofosbuvir más ribavirina, fue seguro y bien tolerado y no se demostró la necesidad de hacer ningún ajuste de dosis. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis compensada), se observaron tasas más altas de anemia y neutropenia,

En el caso de la triple terapia: sofosbuvir + ribavirina + peginterferón alfa, un 27% de los pacientes presentó anemia y un 15% neutropenia grado 3; se observaron en mayor proporción síntomas como fatiga, hiperoxia, pirexia, mialgias, síndrome pseudogripal y depresión aunque fueron relacionados con el uso de interferón. En ninguno de los esque-

mas de tratamiento en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, fue necesario ajustar la dosis aunque no se ha evaluado el efecto en casos de insuficiencia renal grave. En relación a los pacientes coinfectados con VIH, se ha observado un perfil de seguridad similar a los pacientes con infección por VHC, no se han descrito efectos adversos específicos y los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, insomnio, dolor de cabeza y náuseas. Los antivirales básicos para el tratamiento por VIH, tipranavir/ritonavir reducen significativamente los niveles de sofosbuvir (44, 45).

La eficacia de sofosbuvir fue evaluada en cinco ensayos de fase 3: un ensayo en sujetos *naïve* con genotipo 1, 4, 5 ó 6 (combinación con peginterferón/ribavirina) y cuatro en pacientes con HCC de genotipo 2 ó 3 (con ó sin peginterferón + ribavirina), encontrando que la RVS a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento es la variable principal para determinar la tasa de curación (Tabla 2).

Tabla 2.- Comparación entre ensayos, resultados por pauta terapéutica, genotipo y duración del tratamiento.

Inhibidores de NS5B (Sofosbuvir)	Ensayos	Población	Genotipos Evaluados	Terapia Empleada	Resultados
Pacientes sin tratamiento previo	NEUTRINO: Fase III, abierto, multicéntrico de brazo único, objetivo: eficacia Sofosbuvir 400mg/día	NEUTRINO: mediana edad: 54 años, 17% cirrosis, niveles de ARN 4.000.000 UI/ml	1a (69%) 1b (20%) 4 (9%) 5 (<1%) y 6 (2%)	NEUTRINO: sofosbuvir + peginterferon alfa2a/ rivabirina 12s	RVS12 global: 90.5% (79.6% pacientes cirróticos, 92.7% pacientes no cirróticos), GT1a: 91.6%, 1b: 83%, GT 4,5 y 6: 97.1%. Fallos virológicos x recidivas (8,6%). Num. De Abandono 2%
	SPARE: fase II	SPARE: pacientes con mal pronóstico	1	SPARE: sofosbuvir + rivabirina 12s, dosis ajusta por peso (1.000 ó 1.200 mg/día)	RVS12s del 68,0%. Con dosis bajas (600mg/día) RVS12 48%
Sintratamiento previo o pre-tratados	FISSION: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, objetivo: eficacia/ seguridad Sofosbuvir 400mg/día	FISSION: paciente naïve, mediana edad: 50 años, 20% cirrosis, niveles de ARN 2.000.000 UI/ml	2 (27,5%) y 3 (72%)	FISSION: sofosbuvir + rivabirina 12s ó peginterferon alfa2a/ rivabirina 24s	RVS12 67,2% S/R12s vs 66,7% P/R24s. GT2: S/ R12s 97,1% vs 77,6% P/R24s
	VALENCE: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para investigar la eficacia y seguridad de SOF 400 mg/día	VALENCE: mediana edad: 51 años, niveles de ARN 2.500.000 UI/ml	2 (22%) y 3 (78%)	VALENCE: sofosbuvir + rivabirina 12s vs placebo GT3 tratados por 24s	RVS12 global: 93% GT2 y 98% GT3, pacientes naïve cirróticos: 100% GT2 y 92% GT3
Pacientes pre-tratados	FUSIÓN: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, objetivo: eficacia/seguridad	FUSIÓN: mediana edad: 54 años, sobrepeso u obesidad, niveles de ARN ≥800.000 UI/ml (78%), 34% presentaban cirrosis. Fracaso previo P/R 75, 1% y 24,9% sin respuesta a tratamiento.	3 (63,2%) y 2 (33,8%)	FUSIÓN: sofosbuvir + rivabirina 12s y 16s	RVS12 global 50% con aumento RVS16 global 71% GT2 82% a las 12 semanas y 89% a las 16 GT3 30% a las 12 semanas y 62% a las 16
Pacientes intolerantes, con rechazo o inelegible para terapia con interferón	POSITRON: fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de SOF 400mg/día	POSITRON: mediana edad: 54 años, sin antecedentes de descompensación hepática o co infecciones VHB ó VIH. Niveles de ARN: 6 log UL/ml, 16% con cirrosis.	2 (51, 4%) y 3 (48,6%)	POSITRON: sofosbuvir + rivabirina 12s vs placebo	RVS12 global:78% (94% GT2 y 21% GT3 en pacientes cirróticos)

Poblaciones Especiales

Para los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, el estudio P7977-2025, fase II, ha valorado la eficacia de sofosbuvir más ribavirina durante 24-48 semanas o hasta el momento de trasplante para prevenir la recidiva post trasplante, independientemente del genotipo, con carcinoma hepatocelular (CHC) que cumplieran los criterios de MILAN. En un análisis preliminar, se ha reportado una respuesta virológica post trasplante de 62% a la semana 12 de tratamiento. El estudio GS-US-334-0126, es un ensayo de fase II, para evaluar la eficacia de sofosbuvir más ribavirina durante 24 semanas en pacientes trasplantados con hepatopatía compensada por recurrencia del virus C, en el análisis preliminar de los datos del estudio se ha encontrado que en el 100% de los casos al final del tratamiento el ARN del virus es indetectable, que esta indetectabilidad se ha mantenido a las 4 semanas una vez concluido el tratamiento en el 80,8% de los pacientes y persistió indetectable en el 70% tras 12 semanas de seguimiento.

En pacientes coinfectados con VIH/VCH, se ha evaluado la seguridad y eficacia de sofosbuvir más ribavirina a las 12 ó 24 semanas de tratamiento en paciente con HCC genotipo 1 (sin tratamiento previo), 2 ó 3 (con/sin tratamiento previo) y VIH (recuento de células CD4+ >500 células/mm³ o presentaban un VIH-1 virológicamente suprimido con un recuento de células CD4+ >200 células/mm³), en el estudio de fase III PHOTON-1. Se ha reportado una RVS12 del 76,3% en los pacientes con VHC genotipo 1, una RVS12 de 88% en los pacientes con genotipo 2 tratados 12 semanas y una RVS del 93% en los previamente tratados durante 24 semanas. Los pacientes con genotipo 3 la RVS12 fue del 67% y del 92% para los tratados 24 semanas (44-46).

Conclusiones

Actualmente, Sofosbuvir ha demostrado ser una de las mejores opciones de tratamiento para los pacientes con infección por VHC, ya que presenta tasa elevadas de RVS12 en la mayoría de las poblaciones estudiadas, es mejor tolerado y con un perfil de seguridad adecuado.

El tratamiento estará basado en el genotipo del virus y las comorbilidades del paciente.

Es necesario continuar investigando los efectos e interacciones a largo plazo, así como

realizar ensayos clínicos en poblaciones especiales como pacientes con fibrosis hepática, enfermedad renal y trasplante hepático.

RESUMEN

Se ha presentado una revisión preliminar de la farmacología, y eficacia y seguridad de cuatro fármacos, belatacept, fidaxomicina, riociguat y sofosbuvir, de reciente autorización en España y que podrían suponer cierto avance en el tratamiento de sus respectivas indicaciones.

El belatacept es un inhibidor de la coestimulación de linfocitos T (antagonista del CD80), bloqueando de esta manera uno de los principales mecanismos inmunológicos de rechazo de injertos; es el primer agente inmunosupresor que ha demostrado beneficios a nivel renal, en comparación con regímenes de tratamientos con inhibidores de calcineurina. Por su parte, la fidaxomicina constituye la opción terapéutica más reciente en el tratamiento de las infecciones por *C. difficile*. A pesar de la no inferioridad frente a vancomicina, el nuevo macrocíclico supone una ventaja terapéutica respecto al índice de recaídas y su eficacia en grupos especiales. La hipertensión pulmonar sigue siendo una enfermedad crónica sin cura. En este escenario, la introducción de un nuevo grupo farmacológico, como es el caso de los activadores de la guanilatociclasa soluble, encabezado por el riociguat, puede ser una vía prometedora en el abordaje terapéutico de la enfermedad, mejorando significativamente la hemodinámica vascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión arterial pulmonar. Y por último, sofosbuvir ha demostrado ser una de las mejores opciones de tratamiento para los pacientes con infección por VHC, ya que presenta tasa elevadas de RVS12 en la mayoría de las poblaciones estudiadas, es mejor tolerado y con un perfil de seguridad adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- European Medicines Agency. Nulojix. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/329806/2011; EMA/H/C/002098. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Shen J, Townsend R, You X, Shen Y, Zhan P, Zhou Z, Geng D, Wu D, McGirr N, Soucek K, Proszynski E, Pursley J, Masson E. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Belatacept in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin Drug Investig*. 2014; 34:117-26.
- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P, Larsen CP. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010; 10(3): 535-46.
- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Garg P, Grinyó J. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010; 10(3): 547-57.
- Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, Lang P, Urrea EM, Massari P, Mondragon-Ramirez G, Reyes-Acevedo R, Rice K, Rostaing L, Steinberg S, Xing J, Agarwal M, Harler MB, Charpentier B. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012; 12(1): 210-7.
- Pestana JO, Grinyó JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, Garcia VD, Kamar N, Lang P, Manfro RC, Massari P, Rial MD, Schnitzler MA, Vitko S, Duan T, Block A, Harler MB, Durrbach A. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012; 12(3): 630-9.
- Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steimberg S, Gang S, Gaithe LE, Moal LC, Mondragón-Ramirez GA, Kothari J, Pumpim I, Larsen CP. *Am J Transplant*. 2013; 13(11): 2875-83.
- Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(11):
- Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect*. 2013; 66:115-128.
- Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40:1-8.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005; 353:2433-2441.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31:431-455.
- Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium Difficile* en España *Rev Esp Salud Pública* 2013; 87: 37-44.
- Miller M. Fidaxomicin (OPT-80) for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11(9):1569-78.
- Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:S116-120.
- Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:4427-4429.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15:1067-1079.
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1011-1019.
- Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1001-1010.
- Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium Difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7:e50836.
- Johnson S, Homann SR, Bettin KM. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1992; 117:297-302.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:302-307.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:422-431.
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12:281-289.
- Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Clin Oncol*. 2013 1;31(19):2493-9.
- Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 2:S154-61.
- Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:440-447.
- Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, Golan Y, Louie TJ, Miller MA, Josephson MA, Gorbach SL. Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):1-11.
- Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP, Shue YK, Gorbach SL. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(2):222-30.
- Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-

- associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008:CD004611.
31. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection*, 2012; 40:643-648.
 32. Musgrave CR, Bookstaver PB, Sutton SS, Miller AD. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Int J Infect Dis*. 2011; 15(7):e438-48.
 33. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 Suppl 2:1-26.
 34. Galie N, Hoeser MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493-2537.
 35. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, BacchiReggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30(4):394-403.
 36. EMA Committee for medical products for human use (CHMP). Assessment Report Adempas. Procedure nº- EMEA/H/C/002737/0000 (Consultado 26/11/2014) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf
 37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (consultado 26/11/2014) Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=113907001>
 38. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, Perez VJ, Liu J, Spiekerkoetter E. Current Clinical Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res* 2014; 115:131-147.
 39. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeser MM, Jansa P, Kim NH, et al., for the CHEST-1 Study Group. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension *N Engl J Med* 2013; 369:319-329.
 40. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al., for the PATENT-1 Study Group. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension *N Engl J Med* 2013; 369:330-340.
 41. EMA Committee for medical products for human use (CHMP). Product information Adempas Procedure nº- EMEA/H/C/002737/0000 (Consultado 26/11/2014) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf
 42. Belousova V, Abd-Rabou AA, Mousa SA. Recent advances and future directions in the management of hepatitis C infections. *Pharmacol Ther*. 2014 Sep 6. pii: S0163-7258(14)00164-8. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.002. [Epub ahead of print]
 43. Dhingra A1, Kapoor S, Alqahtani SA. Recent advances in the treatment of hepatitis C. *Discov Med*. 2014; 18(99):203-8.
 44. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO, PT-SOFOSBUVIR/V1/01112014, disponible en: Informe de Posicionamiento Terapéutico de sofosbuvir (Sovaldi®)
 45. Ficha Técnica de Sofosbuvir disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
 46. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int*. 2014 Feb; 34 doi: 10.1111/liv.12406.

Coordinado por:
Dr. Francisco Abad.
 Servicio de Farmacología
 Clínica, Hospital Univer-
 sitario de la Princesa,
 Universidad Autónoma de
 Madrid. Instituto Teó-
 filo Hernando de I+D del
 Medicamento; Depart-
 amento de Farmacología
 y Terapéutica, Facultad
 de Medicina, Universidad
 Autónoma de Madrid.

Alprostadil Pfizer 0,5 mg/ml solución inyectable y Sugiran 20 microgramos polvo para solución para perfusión

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Se ha tenido conocimiento, a través de una notificación procedente de una Unidad Funcional para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada de la Comunidad de Madrid de un incidente producido al administrar “Alprostadil 500 mcg 2 ampollas” cuando en realidad se quería pautar “Alprostadil 20 mcg 2 ampollas

(Sugiran®)” El incidente se produjo de madrugada y al día siguiente, al revisarlo en la farmacia, se detecta el error. Alprostadil 500 mcg se emplea en neonatos y no en adultos y además para otra indicación. Afortunadamente este incidente no produjo daño al paciente.

Tabla 1.

Medicamento	Indicaciones autorizadas	Indicaciones autorizadas
ALPROSTADIL PFIZER 0,5 mg/ ml SOLUCION INYECTABLE, 5 ampollas de 1 ml	Mantenimiento de la apertura del conducto arterioso, hasta que sea realizada la cirugía paliativa o correctiva, en niños nacidos con defectos cardíacos congénitos que dependen de la apertura del conducto arterioso para sobrevivir (atresia o estenosis pulmonar, atresia tricuspídea, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, coartación de la aorta, atresia o estenosis aórtica, atresia mitral y transposición de vasos con o sin otros defectos).	Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 0,05 a 0,1 microgramos de alprostadil/kg de peso/minuto. Cuando se alcance la respuesta deseada, debe reducirse escalonadamente la dosis hasta la dosis más baja que permita mantener la respuesta terapéutica.
SUGIRAN 20 microgramos POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, 50 ampollas	Tratamiento sintomático de la arteriopatía oclusiva arterioesclerótica de miembros inferiores en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, excluyendo los pacientes candidatos a amputación.	40 microgramos cada 12 horas o 60 microgramos cada 24 horas.

RECOMENDACIONES A PROFESIONALES

- Difundir la información para evitar este tipo de errores.

Amikacina Normon 500 mg/2 ml solución inyectable EFG

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Se ha tenido conocimiento, a través de una notificación procedente de una Unidad Funcional para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada de la Comunidad de Madrid de un incidente producido al prescribir una dosis de 1.000 mg de amikacina cada 6 horas (4.000 mg en un día), siendo la dosis máxima de amikacina de 1.500 mg al día. El paciente estuvo en tratamiento con esta dosis durante 1 día entero. Afortunadamente, este incidente no produjo daño al paciente, pero nos alerta sobre la importancia de revisar las dosis máximas an-

tes de prescribir un medicamento. En concreto, este medicamento que pertenece al grupo de los aminoglicósidos, tal y como indica su ficha técnica, tiene “el potencial de inducir toxicidad auditiva, vestibular y renal y bloqueo neuromuscular. Estas toxicidades se producen más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes en tratamiento con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos y en pacientes tratados durante largos periodos y/o con dosis superiores a las recomendadas”.

RECOMENDACIONES A PROFESIONALES

- Antes de prescribir este medicamento, tener en cuenta las dosis máximas que se pueden administrar.
- El riesgo de toxicidad es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes que reciben dosis elevadas o en tratamientos prolongados.

Duphalac 800 ml solución oral botellas

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Se ha tenido conocimiento, a través de una notificación procedente de una Unidad Funcional para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada de la Comunidad de Madrid de un incidente producido al administrar a un paciente, por error, 10 ml de lactulosa vía intravenosa cuando en realidad debía ser administrado por vía oral. Al parecer el profesional

sanitario utiliza una jeringa con 10 ml de la solución, para administrarlo por vía oral pero se lo entrega a otra enfermera para que lo administre. Ésta, al ver el fármaco cargado en una jeringa y no estar identificado, lo administra vía intravenosa sin cerciorarse previamente de lo que estaba administrando. Afortunadamente, este incidente no produjo daño al paciente.

RECOMENDACIONES A PROFESIONALES

- Debe identificarse toda medicación preparada para a administrar.
- Debe mejorar la comunicación entre profesionales sanitarios a fin de evitar este tipo de errores.

Errores de medicación relacionados con la interpretación de la prescripción

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Se han notificado desde las Unidades Funcionales para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada de la Comunidad de Madrid algunos errores de medicación

relacionados con problemas en la interpretación de la prescripción, que no tuvieron consecuencias para el paciente pero que se considera necesario poner en común para evitar nuevos incidentes relacionados.

Tabla 1.

Fármaco	Incidente
Amikacina Normon 500 mg/2 ml solución inyectable EFG	Se prescribe, por error, amikacina 1.500 mg cada 12 horas en lugar de 1.500 mg cada 24 horas. Se corrige durante el proceso de validación sin que el error llegue al paciente.
Etopósido inyectable	En la prescripción figura la dosis tachada junto a otra dosis añadida. Ninguna de las dos dosis coincide con el protocolo, por lo que se consulta al médico por vía telefónica quien confirma la reducción de la dosis según protocolo del 25% por insuficiencia renal. Pero al calcular la dosis en farmacia, confirman que la dosis requerida es justamente la que está tachada. Otro médico solicita una reducción de dosis del 50% por insuficiencia renal y hepática. La dosis necesaria de esta reducción no coincide con ninguna prescrita. Además en la prescripción electrónica del ingreso del paciente, no se corrige el error y se mantiene durante 3 días.
Lanacordin pediátrico, 1 frasco de 60 ml	Se prescribe, por error, digoxina solución oral 5 gotas en lugar de 5 mililitros.
Meropenem Kabi 1000 mg polvo para solución inyectable o para perfusión EFG, 10 viales	Paciente al que se le prescribe, por error, Meropenem una dosis a las 8:00 horas en vez de 1 gramo cada 8 horas. Se habla con el médico se cambia la prescripción.
Haloperidol Esteve 2mg/ml 30ml sol gotas	En la pauta de prescripción de la aplicación informática aparece la pauta "20 Bote de haloperidol gotas", en lugar de 20 gotas vía oral cada 12 horas.

ALGUNAS RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS DE PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN:

Recomendaciones por procesos.

Prescripción:

Asegurarse de la identificación del paciente y de la unidad de hospitalización.

Indicar si hay alergia medicamentosa conocida.

Escribir de forma clara, legible y sin abreviaturas los nombres de los medicamentos, dosis, frecuencia y vía de administración.

No sobrescribir un cambio de dosis, frecuencia o vía cuando se trata del mismo medicamento. Es mejor es-

cribir de nuevo el medicamento con la nueva dosis, frecuencia o vía que se considere.

Firmar la prescripción, para poder identificar al prescriptor en caso de cualquier duda o consulta. Indicar día y hora, con el fin de saber cronológicamente las prescripciones actuales, sobre todo cuando por la situación clínica en un mismo día se produce más de una prescripción para un mismo paciente.

Si se trata de un ensayo clínico, identificar el número de ensayo a continuación del medicamento.

Cumplimentar las órdenes médicas durante la mañana, dentro del horario establecido

RECOMENDACIONES A PROFESIONALES

- No sobrescribir un cambio de dosis, frecuencia o vía cuando se trata del mismo medicamento.
- Asegurarse de una correcta prescripción.

Humalog®

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

En el marco del Programa de Notificación de Errores de Medicación y procedente de varias Unidades Funcionales para la Gestión de Riesgos de Atención Primaria, se ha comunicado la confusión ocurrida entre la administración de Humalog basal (acción intermedia) y Humalog (acción ultra rápida).

Según su ficha técnica, Humalog® está indicada en el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para

el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa y también en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Esta insulina, ya sea humana (pancreática) o sintetizada artificialmente, es considerada de acción rápida si el inicio de su efecto tarda aproximadamente 15 minutos, el momento en que causa mayor efecto oscila entre 30 y 90 minutos y su duración es de 3 a 5 horas.

En el mercado están comercializadas las siguientes:

Producto	Principio Activo
Humalog kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml sol iny	insulina lispro accion rapida
Humalog 100ui/ml 1 vial 10ml soluc iny	insulina lispro accion rapida
Humalog mix 25 kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml susp	insulina lispro accion combinada
Humalog mix 50 kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml susp	insulina lispro accion combinada
Humalog basal kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml susp iny	insulina lispro accion intermedia

Casos de errores de medicación notificados relacionados con Humalog (2013 - 18 marzo 2014):

	- Por error se administra insulina rápida en lugar de la ultra lenta (Lantus), detectándolo el propio paciente.
Administración por paciente	- Paciente en tratamiento con Lantus 16 unidades diarias. Tiene en el domicilio insulina rápida porque cuando alcanza cifras altas de glucemia se administra 3 unidades. Por error se administra 16 unidades de insulina rápida en lugar de Lantus. - Paciente diabético que se administra 24UI de insulina Humalog en vez de insulina Lantus.
Dispensación	A una paciente diabética insulino-dependiente le cambio insulina aconsejándole HUMALOG BASAL KWIK PEN plumas; en la farmacia por error en la dispensación le dispensan insulina rápida: HUMALOG KWIK PEN plumas.
Prescripción	El médico del Hospital realiza receta a mano en la que tan sólo consta Humalog Pen, sin precisar si es insulina rápida, lenta o intermedia.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoaci-

dosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

RECOMENDACIONES A PROFESIONALES

En la prescripción: verificar que se ha seleccionado correctamente la insulina (en prescripción electrónica y/o receta impresa y específicamente en la manual escribiendo la descripción completa).

En la dispensación: confirmar que ésta coincide con la prescripción.

En la administración por el paciente: confirmar que el paciente conoce la diferencia entre los envases de insulinas e insistir en cuál es la insulina que debe administrarse.

Hidrocloruro de efedrina Kabi 30 mg/ml solución inyectable

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Se ha tenido conocimiento, a través de una notificación procedente de una Unidad Funcional para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada de la Comunidad de Madrid de un incidente producido al administrar efedrina por la vía arterial en lugar de por la venosa a pesar de que las vías estaban correctamente identificadas. Las vías estaban canalizadas muy próximas y por un despiste se empieza a administrar por la vía errónea. El error se detecta al momento aspirando rápidamente la sangre por lo que afortunadamente no se produjo daño al paciente.

Efedrina, pertenece al grupo de los Agonistas de receptores adrenérgicos α y β , el cual forma parte de los medicamentos considerados de alto riesgo en Hospitales. Hay que tener en cuenta que la preparación y administración de medicamentos inyectables presenta una mayor complejidad que la de otras formas de dosificación de medicamentos y conlleva un mayor riesgo de que se produzcan errores de medicación. Una de las causas asociadas a estos errores es el etiquetado deficiente.

Se recomienda estandarizar el etiquetado de las preparaciones inyectables en todo en centro y establecer unos procedimientos con

unos requisitos mínimos, entre los que se encuentran incluir el nombre del medicamento, la dosis (expresada como cantidad total de principio activo) y concentración si procede, así como la vía de administración y los datos identificativos del paciente.

Dependiendo de la forma de administración del medicamento (perfusión, bomba etc..) se incluirá el volumen final, velocidad de infusión, fecha y hora de preparación estabilidad y caducidad.

La información de las etiquetas debe ser legible, precisa y clara y no debe contener abreviaturas o símbolos que puedan dar lugar a error.

Los errores de conexión pueden tener como resultado errores de medicación por vías equivocadas y graves lesiones para los pacientes. En la actualidad algunos diseños de los dispositivos permiten conectar inadvertidamente jeringas y tubos equivocados, y aunque la mejor solución se encuentra en la introducción de características de diseño que eviten las conexiones incorrectas, la implementación de medidas preventivas (muchas de ellas sencillas) pueden reducir los errores de administración por este motivo

RECOMENDACIONES A PROFESIONALES

- Etiquetar los catéteres de alto riesgo (por ej., arteriales, epidurales, intra-tecales). Para estas aplicaciones debe evitarse el uso de catéteres con puertos de inyección.
- Que los profesionales revisen todas las líneas desde su origen hasta el puerto de conexión, para verificar los acoplamientos, antes de hacer cualquier conexión o reconexión, o administrar medicamentos, soluciones u otros productos.
- Incluir un proceso estandarizado de conciliación de conexiones de vías como parte de los procesos de transiciones asistenciales. Esto implicará volver a verificar las conexiones de los dispositivos y el rastreo de todos los tubos y catéteres del paciente desde sus orígenes cuando pase a un nuevo servicio o en cambios de turno del personal.
- Impedir el uso de jeringas de conexión Luer estándar para la administración de medicamentos orales o alimentos por sonda.
- Alertar al personal no clínico, pacientes y familiares que jamás deben conectar ni desconectar ellos los dispositivos.

Josep-E Baños y Elena
Guardiola
Departamento de
Ciencias Experimentales
y de la Salud. Universitat
Pompeu Fabra. Barcelona

Algunas precisiones sobre el origen nominal de los barbitúricos y del Veronal

En un reciente número de *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, González Moya¹ realiza un interesante análisis de la posible vinculación de los barbitúricos en el desdichado sueño de Julieta que acabó con la vida de Romeo y después con la suya. En la bibliografía farmacológica, tales análisis son infrecuentes y elogiados y, por ello, deseáramos contribuir a completar la información que contiene.

Es difícil saber cuál de las explicaciones es la cierta pero, en cualquier caso y para todas ellas, se podría aplicar el dictum de *Se non è vero, è ben trovato*

Existen diversas explicaciones del origen del nombre del ácido 5,5 dietilbarbitúrico sintetizado por Adolph von Baeyer en 1864, aunque éste desconocía que ya se había obtenido veinte años antes. González Moya¹ cita dos hipótesis. La primera lo atribuye a una joven llamada Bárbara de la que von Baeyer estaría enamorado, mientras que vincula la segunda a amigos suyos que eran oficiales de artillería y a la patrona de éstos, Santa Bárbara. Otros autores no lo vinculan a esta amistad e interpretan esta última posibilidad debido a la afición de von Baeyer a acudir a una taberna frecuentada por soldados del arma de artillería.² Incluso afinan más señalando que el descubrimiento se realizó el 4 de diciembre, el día de Santa Bárbara, cuando visitó la taberna para celebrarlo y de ahí surgió la inspiración.³ Sin embargo, parece no existir base para esta explicación.⁴ Más escatológica sería otra que atribuye la denominación del fármaco al nombre de una camarera de Múnich, llamada Bárbara, que contribuía con muestras repetidas de su orina a las investigaciones de los laboratorios Bayer, propietarios del medicamento.⁵ En este sentido debe recordarse que el ácido barbitúrico procede del ácido malónico y la urea, y en ese momento no existiría mejor fuente para obtener la segunda que el destilado renal de la camarera. Parece extraño, sin embargo, utilizarla para la obtención del fluido con lo fácil que sería conseguirla en el laboratorio a partir de cualquiera de sus integrantes. Otra hipótesis muy distinta apunta al aspecto *barbado* de los cristales de estos compuestos ureicos.⁶ En esta dirección también se ha sugerido que el nombre se inspiraría en el líquen *Usnea barbata* de donde parece que se obtenía el ácido malónico.⁷ Es difícil saber cuál de las explicaciones es la cierta pero, en cualquier caso y para todas ellas, se podría aplicar el dictum de *Se non è vero, è ben trovato*. Se recomienda a los interesados sobre este tema la interesante revisión de López-Muñoz et al.⁸

Coordinado por
Dr. Cristóbal de los Ríos
Instituto Teófilo Hernando y
Fundación de Investigación
Biomédica del Hospital
Universitario de la Princesa.
C/ Diego de León 62. 28006
Madrid.

La segunda aportación se refiere al origen del término Veronal para referirse al nombre comercial del barbital sintetizado en 1903 (Figura 1). Cuando Fischer y Dilthey lo ensayaron en animales, observaron que su potencia hipnótica era muy superior a la de la dietilacetilurea ensayada por Mering, de donde venía la idea de los barbitúricos. Parece que éste se encontraba en Verona, en un congreso de Farmacología, cuando su amigo Fischer le comentó los resultados y Mering decidió proponer el nombre de la ciudad.⁹ También hay disidentes de este detalle, ya que Dundee y McIlroy⁴ han señalado que fue idea del propio Fisher, que había pasado unas vacaciones en Verona. Una explicación alternativa, y menos geográfica, se refiere a que Fischer defendía que había descubierto el hipnótico 'verdadero' (lat. *verus*: verdadero).¹⁰

Sobre la posibilidad de que el origen del nombre de Veronal se asociara a la tragedia de Romeo y Julieta, el análisis farmacológico que realiza González Moya¹ tiene su interés a pesar de algunas contradicciones que la propia autora comenta. Desconocemos las aficiones literarias de von Bayer y su conocimiento de la obra de Shakespeare, pero obviamente no hay duda de que Julieta no tomó ningún barbitúrico. ¿Qué le hizo ingerir, pues, fray Lorenzo? La hipótesis más aceptada es

que fuera un preparado a base de solanáceas, ricas, como es sabido, en alcaloides anticolinérgicos.¹¹ Estos preparados eran ampliamente conocidos y utilizados como venenos, medicamentos e incluso cosméticos desde mucho antes de la época de Shakespeare. De hecho, parece que la propia Julieta sospechaba el contenido del veneno que tomaba cuando señala en el Acto IV, escena 3 "*Shrieks like mandrakes torn out of the earth*". ¿Quizá era un preparado de belladona o de beleño? Es difícil que cualquiera de las sustancias conocidas produjera los efectos que se narran en la obra y, al fin y al cabo, tal situación es aceptable en la ficción literaria. Sin embargo, debe recordarse que Shakespeare tenía un no-



Figura 1. Veronal (barbital), comercializado por primera vez en 1903 (Fuente: <http://www.wellcomeimages.org/>)

table conocimiento médico como se ha señalado repetidamente¹²⁻¹⁵. De hecho, en muchas de sus obras la medicina está presente de un modo u otro, por lo que el caso de la intoxicación de Julieta no sería una excepción en la literatura shakesperiana. Ello no significa que el entusiasmo por la trama haya desplazado en ocasiones la objetividad médica por la ficción literaria, como sería el caso que nos ocupa. El conocimiento de las pócimas que pueden causar pérdida transitoria de la conciencia era conocida por muchos de los escritores de la época y Shakespeare la

Existe un debate abierto sobre la razón del término Veronal y la pócima tomada por Julieta

mostraba también en el acto III, escena 3 de Otelo:

*“Not poppy, nor mandragora,
Nor all the drowsy syrups of the world,
Shall ever medicine thee to that sweet sleep
Which thou owd'st yesterday”*

Siguiendo con la especulación, ¿podría haber sido opio lo que Fray Lorenzo le dio a Julieta? El opio ya se utilizaba en esa época y el láudano ya había sido obtenido por Paracelso unos años antes. De hecho, este preparado estaba presente en la *London Pharmacopeia* a principios del siglo XVII, poco después de que Shakespeare escribiera su obra. Sin embargo, su popularización no se produjo hasta la segunda mitad del siglo XVII gracias a las obras de Thomas Sydenham. Nada impide, sin embargo, que tal preparado ya fue-

ra conocido por Shakespeare. En cualquier caso, una intoxicación aguda con láudano hasta una práctica apnea con profunda hipotensión y bradicardia, como Fray Lorenzo anuncia que producirá la pócima, tampoco sería reversible, y menos aún sin una grave secuela cerebral por la anoxia. Pero estamos en una situación de ficción que bien merece una cierta credulidad.

En resumen, y en nuestra opinión, sigue sin saberse a ciencia cierta el porqué del nombre de los barbitúricos, existe un debate abierto sobre la razón del término Veronal y la pócima tomada por Julieta es aún hoy motivo de especulación, si es que en algún momento tuvo una base farmacológica sólida. En cualquier caso, la asociación de historia, literatura y farmacología no deja de tener su interés.

Referencias

1. González Moya B. Investigando en las raíces literarias del origen del Veronal: desenmascarando a la pócima de Julieta. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2014; 12 (4): 247-248.
2. Ucha-Udabe R, López-Muñoz F, Álamo C. Sedantes e hipnóticos (II). El relevante papel histórico y farmacológico de los barbitúricos. En López-Muñoz F, Álamo C. *Historia de la psicofarmacología*. Vol II. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2006; p. 845-873.
3. Kauffman GG. Adolf von Baeyer and the naming of barbituric acid. *J Chem Educ* 1980; 57:222-223.
4. Dundee JW, McIlroy PDA. The history of barbiturates. *Anaesthesia* 1982; 37:726-734.
5. Skinner HA. *The origin of medical terms*. Baltimore: The Williams & Wilkins, 1961; p. 61.
6. Fieser LF. *Organic chemistry*. Boston: DC Heath 1944; p. 247.
7. Carter MK. The story of barbituric acid. *J Chem Educ* 1951; 28 (10): 524.
8. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Álamo-González C. Un siglo de barbitúricos en neurología. *Rev Neurol* 2004; 39 (8): 765-775.
9. Sharpless SK. The barbiturates. En Goodman LS, Gilman A (eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 4 ed. Nueva York: MacMillan, 1970; p. 98-120.
10. Collins GW, Leech PH. Origin of the name Veronal. *JAMA* 1931; 96:1869-1971.
11. André JP. Opera and poison: a secret and enjoyable approach to teaching and learning chemistry. *J Chem Educ* 2013; 90 (3): 352-357.
12. Bucknill JC. *The medical knowledge of Shakespeare*. Londres: Longman, 1860.
13. Getchell A. *The medical knowledge of Shakespeare*. *Boston Med Surg J* 1907; 156: 65-70.
14. Kail AC. *The medical mind of Shakespeare*. Balgowlah NSW: William & Wilkins, 1986.
15. Davis FM. Shakespeare's medical knowledge: how did he acquire it? *The Oxfordian* 2000; III: 45-58.

¿Podría haber una asociación entre la talasemia y el desarrollo de tumores óseos malignos?

Coordinado por:

Dra. Mercedes Villarroya Sánchez
 Instituto Teófilo Hernando
 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.
 c.e.: mercedes.villarroya@uam.es

El siguiente caso clínico me lo plantearon hace unas semanas y no pude girar la cabeza ante él.

El caso me lo planteó la hija de una mujer a la que le diagnosticaron un condrosarcoma que evolucionó en las fases finales de la enfermedad como un osteosarcoma. Ambos son tumores óseos malignos primarios.

Como cualquier hija preocupada por la salud de su madre, ella empezó a indagar sobre la enfermedad y sus causas (aún no conocidas aunque se han descrito agentes víricos, químicos y físicos como las radiaciones). Así llegó a la conclusión de que se trata de enfermedades complejas donde la genética juega un papel importante.

Aberraciones cromosómicas entre las cuales está involucrado el cromosoma 16 se han descrito tanto en el osteosarcoma como en el condrosarcoma (Regueiro et al. 2014, Day et al. 1997). Además, los genes supresores de tumores como el gen del retinoblastoma y p53 han sido asociados con el desarrollo de estos tumores. De hecho en la mayoría de los osteosarcomas se encuentra algún tipo de inactivación combinada de ambos genes. p16 es otro regulador del ciclo celular asociado con el condrosarcoma (Samamoto et al. 2014). Además, se han asociado con el osteosarcoma los genes que codifican TGF- β (inhibe al producto del gen del retinoblastoma), HER-2 (se encuentra sobreexpresado en tumores de curso clínico más agresivo), VEGF (involucrado en la angiogénesis tumoral) y la glucoproteína P (implicado en la detoxificación de fármacos).

Teniendo en cuenta que la genética parece tener un papel relevante no es de extrañar que la protagonista de nuestra historia se preguntase: “¿Tengo más papeletas que el resto de la población?” Además, tanto ella como su madre tienen alfa-talasemia y ante ello también se preguntó: ¿Hay una relación entre padecer alfa-talasemia y la probabilidad de desarrollar tumores óseos malignos?

En este punto empieza de nuevo su investigación preguntando a personas con este tipo de tumores si tienen también talasemia. Basada en estos testimonios nuestra protagonista me comenta que encontrar esta relación no es raro, pero que hasta la fecha no hay estudios científicos que la demuestren.

Y yo me pregunto: si la relación parece ser tan aparente ¿cómo es posible que no esté publicado? ¿Realmente podría haber una asociación no estudiada? ¿o simplemente se trata del afán de una hija de descubrir si ella va a correr la misma suerte de su madre teniendo en cuenta el difícil diagnóstico de estas enfermedades?

Y aquí empieza mi búsqueda. No podemos cerrar los ojos a las evidencias y más teniendo en cuenta que podemos ayudar a otras personas. Si buscamos en PubMed (NCBI) “thalasemia” y “osteosarcoma or chondrosarcoma” sólo obtenemos seis resultados que poco tienen que ver con el tema que acontece. Sin embargo, si vemos más allá del título de los artículos e indagamos en su contenido, hay uno que quizás nos pueda aportar algo de información.

La alfa-talasemia es una enfermedad genética ocasionada por falta o mutación de los genes de la alfa-globina, que se encuentran en el cromosoma 16

Regueiro y colaboradores (2014) muestran un caso clínico de un paciente diagnosticado del síndrome ATR-16. Este síndrome se debe a alteraciones en el cromosoma 16 y suele estar acompañado de alfa-talasemia. Los autores plantean que podría haber una asociación entre el síndrome ATR-16 y el osteosarcoma, pero que no hay nada publicado en la literatura hasta el momento. Y yo me planteo, en caso de existir esta relación, ¿no tendrán nada que ver que el paciente también tenga alfa-talasemia?

La alfa-talasemia es una enfermedad genética ocasionada por falta o mutación de los genes de la alfa-globina, que se encuentran en el cromosoma 16 (recordemos que aberraciones en este cromosoma se han asociado con el desarrollo de tumores óseos malignos). Esto ocasiona una menor producción de alfa-globina, que afecta en la forma en la que el cuerpo produce hemoglobina y disminuye la capacidad de los glóbulos rojos de transportar oxígeno por el cuerpo ocasionando cansancio y otras complicaciones.

La hipoxia induce a los factores de transcripción HIF-1 y HIF-2. Estudios recientes han asociado la sobreexpresión de estos factores con el desarrollo de osteosarcoma y osteoartritis. Parece ser que la activación de las rutas de señalización HIF desempeñan un papel relevante en la progresión de un tumor óseo. Además, Rankin y colaboradores (2011) sugieren que la hipoxia es un regulador central de la biología ósea. Entonces ¿podría ser que la hipoxia ocasionada por una alfa-talasemia provoque una desregulación de la formación ósea y esto pueda dar lugar a la formación de tumores óseos? Aunque no haya nada publicado hasta el momento, a mí desde luego me da que pensar.

Además, el sarcoma de Ewing es otro tipo de cáncer de hueso cuyo desarrollo ha sido asociado con el trasplante de médula ósea para tratar a pacientes con talasemia (Mutafoglu et al. 2000).

En conclusión, probablemente esté arrojando más sombras que luces a la protagonista de esta historia. Porque hay argumentos científicos para pensar que puede estar en lo cierto y que nadie hasta el momento ni siquiera se lo

ha planteado. Quizás me equivoque, el tiempo lo dirá.

En la actualidad somos los reyes de la información, tenemos millones de bases de datos en el sistema de salud, un simple estudio prospectivo quizás sería suficiente para afirmar esta relación o no y quien sabe a lo mejor ayuda al diagnóstico precoz si te llega una paciente con dolores persistentes, con talasemia y con antecedentes de tumores óseos ¿No merecería esta persona una especial atención?

Rocío Prieto Pérez,
Hospital Universitario de la Princesa
ITH

BIBLIOGRAFÍA

1. Regueiro García A, Saborido Fiaño R, González Calvete L, et al. Osteosarcoma and ATR-16 syndrome: Association or coincidence? *An Pediatr (Barc)*; 2014 [Epub ahead of print].
2. Day SJ, Nelson M, Rosenthal H, Vergara GG, Bridge JA. Der(16)t(1;16)(q21;q13) as a secondary structural aberration in yet a third sarcoma, extraskelatal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*; 1997; 20(4):425-7.
3. Sakamoto A. The molecular pathogenesis of dedifferentiated chondrosarcoma. *Indian J Orthop*; 2014; 48(3):262-5.
4. Rankin EB, Giaccia AJ, Schipani E. A central role for hypoxic signaling in cartilage, bone, and hematopoiesis. *Curr Osteoporos Rep*; 2011; 9(2):46-52.
5. Mutafoglu Uysal K, Olgun N, Sarialioğlu F, Kargi A, Cevik N. A case with extraosseous Ewing's sarcoma: a late effect related to bone marrow transplantation for thalassemia or a component of a familial cancer syndrome? *Pediatr Hematol Oncol*; 2000; 17(5):415-9.

VBLOC: procedimiento pionero para obesidad mórbida

VBLOC® (*Vagal BLocking for Obesity Control*) es un nuevo tratamiento para la obesidad basado en un bloqueo intra-abdominal e intermitente del nervio vago, el cual es el principal nervio que regula el sistema digestivo. Esta terapia se administra a través de un dispositivo llamado Maestro® System, que consiste en dos pequeños electrodos, implantados mediante laparoscopia, en contacto directo con el nervio vago, justo por encima de la unión entre el esófago y el estómago. Estos electrodos bloquean intermitentemente la señal del nervio vago, usando impulsos eléctricos de alta frecuencia y baja energía. Por el extremo contrario, conectan con un regulador y batería, que queda implantado bajo la piel.

Este sistema VBLOC®, administrado a través del dispositivo Maestro® System, fue aprobado por la FDA el pasado 14 de enero de 2015. Estará indicado para pacientes adultos con obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²) u obesidad de clase II (IMC 35 a 39,9 kg/m²) con comorbilidades tipo hipertensión o hipercolesterolemia, que hayan intentado una pérdida de peso a través de programas de control de peso en los últimos 5 años. Dicha aprobación se consiguió en base a los resultados obtenidos en el ensayo clínico ReCharge Study, en el que se demostró que gracias a este bloqueo de la comunicación estómago-cerebro, VBLOC® reduce la sensación de apetito y proporciona sensación de saciedad más temprana, lo que ayuda a los pacientes con obesidad a reducir el número de calorías consumidas (30% menos) y perder peso (25% pérdida de peso). Además tiene un perfil de seguridad aceptable, con efectos adversos como dispepsia, náuseas, disfagia o constipación, y sin efectos adversos cardiovasculares. Este bloqueo, al ser intermitente, no afecta al resto de funciones del nervio vago.

VBLOC® proporciona a los pacientes con obesidad tipo II o extrema una prometedora alternativa, reversible y menos invasiva que la cirugía bariátrica.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando

VBLOC® proporciona a los pacientes con obesidad tipo II o extrema una prometedora alternativa, reversible y menos invasiva que la cirugía bariátrica

La FDA aprueba Blincyto™ (blinatumomab) para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico, es decir, es capaz de reconocer CD3 (expresado en la superficie de los linfocitos T) y CD19 (expresado en la superficie de la mayoría de linfoblastos de tipo B). Esta construcción ha sido llevada a cabo por la empresa Amgen, pionera en biotecnología desde 1980, dentro de su proyecto BiTE® (Bispecific T cell Engager). Este tipo de inmunoterapia ayuda al sistema inmunitario del organismo poniendo en contacto los linfocitos T con las células cancerosas, desencadenando la muerte de estas últimas.

Blinatumomab ha recibido recientemente la aprobación acelerada por parte de la Food and Drug Administration (FDA), y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA) y leucemia mieloide crónica (LMC) negativa para el cromosoma Filadelfia (Ph-). La LLA es un tipo de cáncer de crecimiento rápido en el que la médula ósea fabrica una excesiva cantidad de linfoblastos, mientras que en la LMC se genera un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración.

La seguridad y eficacia de Blincyto™ fue evaluada en el Estudio 211 de Fase II, en el que el 40% de los pacientes consiguieron una remisión completa o una remisión completa con una recuperación hematológica parcial. Estos pacientes pudieron someterse a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas.

Durante la infusión intravenosa continua durante 4 semanas, la respuesta farmacodinámica se caracterizó por una activación y redistribución inicial de las células T (adhesión al endotelio de los vasos sanguíneos y/o trans migración a tejidos), una reducción de las células B periféricas y una elevación transitoria de citoquinas, entre ellas la IL-6, IL-10 y el IFN-γ.

Blincyto™ lleva un recuadro de advertencia alertando a los pacientes y los profesionales de la salud de que algunos participantes en

La psoriasis es una enfermedad autoinmune caracterizada por lesiones cutáneas llamadas placas, que causan picazón, descamación y dolor, complicando mucho la calidad de vida de estos pacientes

los ensayos clínicos tuvieron problemas por presión arterial baja y dificultad para respirar (síndrome de liberación de citoquinas), algunos experimentaron un corto período de dificultad para pensar (encefalopatía) u otros efectos secundarios en el sistema nervioso. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran la fiebre, dolor de cabeza, edemas, fiebre con un bajo número de células blancas (neutropenia febril), náuseas, niveles bajos de potasio (hipocaliemia), fatiga, estreñimiento, diarrea y temblores.

Debido a la aprobación acelerada del fármaco la FDA ha decidido seguir una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS, por sus siglas en inglés), que consiste en un plan de comunicación para informar al personal sanitario acerca de los riesgos graves y potenciales errores en la preparación y administración del medicamento.

**Carmen Pérez de Nanclares Fernández
Instituto Teófilo Hernando**

La UE aprueba el primer tratamiento para pacientes con psoriasis moderada a severa: el primer inhibidor de la IL-17

Novartis anuncia que la comisión Europea ha aprobado como tratamiento para la psoriasis moderada/severa a pacientes candidatos para tratamiento sistémico el fármaco Cosentyx (TM), también denominado secukinumab o AIN457. Éste nuevo fármaco es un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza selectivamente a la interleuquina-17A (IL-17A), proteína que se encuentra muy aumentada en la piel de los pacientes con psoriasis. La psoriasis es una enfermedad autoinmune caracterizada por lesiones cutáneas llamadas placas, que causan picazón, descamación y dolor, complicando mucho la calidad de vida de estos pacientes.

A dosis de 300 mg, Cosentyx es el primer y único inhibidor de IL-17A aprobado en Europa y se convierte en un hito muy importante para el tratamiento de estos pacientes, ya que hasta ahora, entre los tratamientos biológicos para la psoriasis se encontraban los anti-factor

de necrosis tumoral α o Stelara pero sólo son recomendados para terapia sistémica de segunda línea y no de primera, como es el caso de este nuevo tratamiento.

El objetivo clave del tratamiento para los pacientes con psoriasis es lograr el blanqueamiento de la piel, ya que es uno de los mayores inconvenientes para estos pacientes. Los datos obtenidos del ensayo clínico son alentadores, ya que más del 70% de los pacientes tratados con Cosentyx alcanzaron el blanqueamiento total (PASI 100) o casi total (PASI 90) de la piel en las 16 primeras semanas de tratamiento, y además este resultado se mantuvo en la mayoría de los pacientes hasta la semana 52 de tratamiento. Estos resultados fueron acompañados de una relación positiva significativa entre el grado de blanqueamiento de la piel total o casi total con la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

La aprobación de la UE de Cosentyx fue consecuencia de los resultados del estudio CLEAR de fase IIIb el cual demostró que este fármaco era más potente en el blanqueamiento de la piel que Stelara® en pacientes con placas de psoriasis moderadas a severas. Previamente, ya se había realizado otro estudio (FIXTURE) en el que Cosentyx también mostró superioridad sobre Enbrel® (etanercept) en el blanqueamiento de la piel. Asimismo, Cosentyx demostró tener un perfil de seguridad favorable y no mostró más que diferencias mínimas en comparación a etanercept y ustekinumab. Además de en la UE, Cosentyx ha sido aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada/grave en Australia y en Japón (en este último país también para el tratamiento de artritis psoriásica activa).

Igualmente Cosentyx ha sido recientemente aprobado en Estados Unidos tras la recomendación unánime en octubre de 2014 por parte del Comité Asesor de Medicamentos Dermatológicos y Oftalmológicos (DODAC) de la FDA.

**Izaskun Buendía
Instituto Teófilo Hernando**

Juno es el receptor ovular de Izumo y es esencial para la fertilización en mamíferos

Hasta ahora, las bases moleculares del reconocimiento de gametos en mamíferos no estaban totalmente descritas. Se ha demostrado que la proteína Izumo1, presente en la membrana de los espermatozoides, es imprescindible para su fertilidad. Sin embargo, el papel que ejerce esta proteína no había sido elucidado. Recientemente, Bianchi y col. han demostrado que la proteína Izumo1 actúa a través de receptor: el receptor de folato4 (Folr4) de la superficie del oocito, que ha sido bautizado como Juno.

Izumo1 se une al oolema de oocitos de ratón, unión que se ve inhibida en presencia de anticuerpos antiJuno, lo que indica que Juno es el receptor de Izumo1 en estas células. Además, Juno resultó jugar un papel esencial en el proceso de fertilización. Cuando se incubaban espermatozoides en presencia de anti-Juno y oocitos *in vitro* no se producía la fertilización. Además, los ratones transgénicos *Juno*^{-/-} hembras resultaron ser infértiles, ya que los espermatozoides no fueron capaces ni de unirse ni de fusionarse con el oolema. Por otro lado, Juno desaparece rápidamente de la superficie de los oocitos tras la fertilización, involucrando a esta proteína en el bloqueo de la membrana del oocito fertilizado para evitar la poliespermia.

Por último, a pesar de que la interacción entre ambas proteínas resultó ser transitoria y muy rápida, se demostró que es imprescindible en mamíferos, lo cual pone de manifiesto su importancia.

En definitiva, el descubrimiento de Juno como receptor de Izumo1 en los oocitos y su papel esencial en la fertilización abre una ventana para el diseño racional de nuevos tratamientos de fertilidad y anticonceptivos.

“Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization”
 Enrica Bianchi, Brendan Doe, David Goulding y Gavin J. Wright
Nature, 508, 483 (2014)

Isabel María Gameiro Ros
 Instituto Teófilo Hernando

El sueño de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) no solo se caracteriza por un deterioro cognitivo. Los pacientes suelen ver muy mermada su calidad de vida, debido, fundamentalmente, a desajustes en su ritmo circadiano, lo que acaba desencadenando en graves alteraciones del sueño. La orexina es un neurotransmisor implicado en la regulación del ciclo circadiano, pues favorece el estado de alerta; una disregulación del sistema orexinérgico podría contribuir a las alteraciones del sueño observadas en la EA.

Con el fin de comprobar esta hipótesis, Ligouri y col. (2014; *JAMA Neurol.*, 91(12): 1498-505) han realizado un estudio clínico de tipo caso y control en el que se ha analizado el ciclo del sueño de los pacientes con EA moderada o grave, correlacionando los niveles de orexinas y de las proteínas asociadas a la EA, tau y β -amiloide1-42. En este estudio, se ha demostrado que en la EA hay una sobreactivación del sistema orexinérgico que progresa en paralelo a las alteraciones en el ciclo del sueño, al incremento en los niveles de tau y al deterioro cognitivo. Esta sobreactivación podría disregular las redes de otros neurotransmisores, como la acetilcolina, favoreciendo el desarrollo de la EA. Este trabajo señala, pues, al sistema orexinérgico como nueva diana terapéutica para la EA.

Ana José Moreno Ortega
 Instituto Teófilo Hernando

Un combinado a mi gusto, por favor

Los fármacos dirigidos a nivel molecular han tenido un impacto sustancial en el tratamiento del cáncer; sin embargo, por desgracia, se ha observado que, eventualmente, los pacientes desarrollan resistencia a ellos. A finales del pasado 2014, el grupo de los Dres. Cyril H. Benes y Jeffrey A. Engelman, de la Universidad de Harvard (EE. UU.), publicaron un trabajo en la revista *Science*, cuyo primer autor es el Dr. Adam S. Crystal, presentando el desarrollo de una plataforma farmacogenómica para la identificación de medicamentos que resensibilicen los tumores resistentes, arrojando así

La enfermedad de Alzheimer (EA) no solo se caracteriza por un deterioro cognitivo. Los pacientes suelen ver muy mermada su calidad de vida, debido, fundamentalmente, a desajustes en su ritmo circadiano, lo que acaba desencadenando en graves alteraciones del sueño

luz sobre los mecanismos de resistencia y tratando de conseguir terapias combinadas personalizadas.

El estudio se centró en los cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que albergan mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su nombre en inglés) o de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK, por su nombre en inglés), que se tratan habitualmente con inhibidores específicos de la tirosina cinasa (IETC). La resistencia se desarrolla generalmente entre el año y los dos años del inicio del tratamiento a través de una variedad de mecanismos: las mutaciones pueden evitar la inhibición de la diana por la IETC –mutaciones “guardianas”– o activar las vías de señalización compensatorias –mutaciones “de pista de derivación”–. Las células que han desarrollado este último tipo de resistencia son insensibles a los fármacos dirigidos al oncogén conductor o a los componentes de la vía de señalización compensatoria, siendo sensibles, sin embargo, a la combinación de ambos medicamentos.

Para examinar los mecanismos de resistencia e identificar fármacos eficaces, los autores generaron líneas celulares directamente desde biopsias de tumores, un proceso facilitado por los recientes avances en métodos de cultivo celular. Estas células se sometieron a una batería de tratamientos que combinaban la IETC original –contra la cual las células se habían vuelto resistentes– con un panel de 76 compuestos dirigidos a los principales reguladores de la proliferación y de la supervivencia celular. Las primeras pruebas se realizaron usando 5 líneas celulares de las que se conocían los mecanismos de resistencia; el cribado identificó con éxito los inhibidores de las vías de señalización compensatorias conocidas. A continuación, el sistema se probó en 55 líneas celulares de CPCNP que habían adquirido resistencia mediante mecanismos desconocidos. 20 de estas líneas celulares fueron directamente derivadas de pacientes que habían progresado en inhibidores de ALK o EGFR y las restantes líneas celulares fueron generadas in vitro.

El cribado identificó una serie de mecanismos de resistencia no descrita con anterioridad, como por ejemplo una línea celular derivada de un cáncer producido por mutación en la

ALK que se resensibilizó a los inhibidores de la ALK cuando éstos se combinaron con un inhibidor del protooncogén MET. Esto no había sido descrito previamente, y no se observó en ninguna de las otras líneas celulares de cáncer producido por mutación en la ALK, lo que ilustra la potencia de este enfoque para el desarrollo de terapias personalizadas. Además, el cribado farmacológico identificó mecanismos de resistencia que habrían sido difíciles de descifrar solo mediante análisis genético; por ejemplo, se encontró que los cánceres producidos por mutación en la ALK exhiben a menudo un incremento en la señalización del protooncogén SRC, sin ninguna evidencia de mutaciones en él. Posteriormente, varias terapias de combinación identificadas para líneas celulares específicas fueron probadas en modelos de xenotransplante utilizando las mismas células y demostraron ser eficaces, lo que indica que la prueba puede ciertamente ser predictiva de la actividad in vivo.

Los autores advierten de que “tendrá que mejorarse tanto la tasa de éxito de generación de las líneas celulares de las muestras de biopsia (50% en el estudio) como la escala de tiempo para su establecimiento (2-6 meses) para que este enfoque sea clínicamente útil. “Sin embargo, una vez optimizado, puede ser utilizado no sólo para los CPCNP sino también para otros tipos de cáncer, lo que permitiría establecer una terapia realmente personalizada”.

Juan Alberto Arranz
Instituto Teófilo Hernando

Iniciativa de Medicinas Innovadoras: Una maquinaria para regular la ciencia

Existen múltiples causas que conducen a la actual caída en la eficiencia en la investigación y desarrollo de fármacos, y estas causas pueden aparecer a lo largo de todo el proceso de desarrollo farmacológico, desde la investigación a nivel pre-clínico y clínico hasta la regulación del fármaco. Derivado de estos problemas, en diciembre del año 2009, el consejo de la Unión Europea (UE) aprobó la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI). Este programa está financiado por la Comisión Europea y la Federe-

Los fármacos dirigidos a nivel molecular han tenido un impacto sustancial en el tratamiento del cáncer; sin embargo, por desgracia, se ha observado que, eventualmente, los pacientes desarrollan resistencia a ellos

El IMI pretende desarrollar tecnología, procedimientos y planes de formación encaminados a reducir el coste y el tiempo de los desarrollos farmacéuticos aumentando la seguridad de los nuevos fármacos y reduciendo los posibles riesgos de los mismos mediante la predicción de posibles toxicidades

ración Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica. A grandes rasgos, IMI pretende desarrollar tecnología, procedimientos y planes de formación encaminados a reducir el coste y el tiempo de los desarrollos farmacéuticos aumentando la seguridad de los nuevos fármacos y reduciendo los posibles riesgos de los mismos mediante la predicción de posibles toxicidades. Recientemente ha comenzado la segunda fase de este proyecto que se desarrollará hasta el año 2024 con una dotación económica de 5 billones. A continuación se darán algunas pinceladas de los proyectos desarrollados dentro de la iniciativa IMI y que están enfocados hacia una “ciencia basada en la evidencia”, necesaria para que las agencias reguladoras puedan tomar decisiones acerca de la implantación de nuevos fármacos.

Existen diversas líneas de actuación entre las que se encuentra la de *Seguridad* (consorcios dedicados a la búsqueda de biomarcadores de toxicidad, herramientas *in silico* para predecir la toxicidad de nuevas moléculas o búsqueda de biomarcadores predictores de cáncer por carcinógenos no genotóxicos). Otra área de actuación sería a nivel de la *Estratificación de los pacientes* donde los distintos consorcios tratan de descifrar las “huellas fenotípicas” de cada paciente integrando tanto biomarcadores como un profundo estudio clínico relacionado con diversas patologías con la visión de una medicina más personalizada. Por otro lado, *Diseños de ensayos clínicos innovadores* pretende acelerar la eficiencia y seguridad de los fármacos. Otros sectores que cabe mencionar son el destinado a *Nuevos Métodos para estudiar la efectividad de nuevos fármacos ante “condiciones reales”* ideado para integrar el desarrollo de fármacos a la realidad de los pacientes o *Nuevos esquemas de Licencia* para agilizar las licencias y hacer que las nuevas medicinas sean más accesibles a los pacientes.

A través de todos estos proyectos y otros, IMI actúa como máquina reguladora de la ciencia a nivel europeo y en el futuro pretende intensificar las relaciones tanto a nivel público como privado catalizando de este modo los retos presentes y futuros en el desarrollo de nuevos fármacos.

**Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando**

El bloqueo de la fisión mitocon-

drial disminuye la neurotoxicidad y mejora la liberación de dopamina en modelos de enfermedad de Parkinson

Las mitocondrias son las organelas especializadas en la producción de energía en la célula. Paralelamente a este proceso, se encargan de mantener el metabolismo energético, la homeostasia del calcio y en consecuencia el balance oxidación-reducción. Su estado energético condiciona de una manera crucial el correcto funcionamiento y la viabilidad celular; su alteración desencadena procesos de muerte celular.

Una propiedad de estas organelas es su plasticidad y dinamismo; pueden variar en cuanto a su distribución, número, forma y tamaño. Constantemente se mueven a lo largo del citoesqueleto y sufren procesos de fusión y fisión para controlar su propia homeostasia a través de proteínas específicas. La proteína tipo dinamina 1 (Drp1, *dynamamin-related protein 1*) es una proteína GTPasa citoplasmática implicada en la fisión mitocondrial. Se recluta en la membrana mitocondrial externa ejerciendo una constricción que termina dividiendo a la mitocondria en dos orgánulos. La mitofusina 1 y 2 (Mfn1-2) es una GTPasa mitocondrial responsable de la fusión de las membranas externas mitocondriales, mientras que la proteína atrofia óptica 1 (OPA1, *optic atrophy 1*) es la encargada de la fusión de las membranas mitocondriales internas. La acción de ambas proteínas permite fusionar mitocondrias. Estas proteínas han suscitado gran interés científico debido a que el desbalance entre fusión y fisión produce una disfunción mitocondrial, lo que se relaciona con multitud de enfermedades.

La disfunción mitocondrial conlleva un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, una disminución en la producción de ATP, una alteración del potencial de membrana mitocondrial, una deficiencia en el tamponamiento del calcio citosólico y un estrés reticular que concluye con la formación de distintos agregados proteicos como los cuerpos de Lewy, beta-amiloide o los cuerpos de Bunina. Estas alteraciones se han observado en distintas patologías neurodegenerativas

La disfunción mitocondrial conlleva un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, una disminución en la producción de ATP, una alteración del potencial de membrana mitocondrial, una deficiencia en el tamponamiento del calcio citosólico y un estrés reticular que concluye con la formación de distintos agregados proteicos como los cuerpos de Lewy, beta-amiloide o los cuerpos de Bunina

como las enfermedades de Parkinson (EP), Alzheimer (EA), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y Huntington.

El profesor de la Universidad de Plymouth (UK) Dr Kim Tieu y su grupo, estudian este fenómeno en la EP, que cursa con una degeneración de las neuronas dopaminérgicas del área nigroestriatal. El pasado noviembre, publicaron un trabajo en el que demuestran que el bloqueo de la fisión mitocondrial mediante la inhibición de la proteína Drp1 disminuye la neurotoxicidad y mejora la liberación de dopamina en el sistema nigroestriatal. Para ello, han utilizado dos modelos animales de EP diferentes: el ratón nulo *PINK1*, que muestra una disfunción en el complejo I mitocondrial y un defecto en la liberación provocada de dopamina en el sistema nigroestriatal, y el modelo neurotóxico 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que produce neurodegeneración dopaminérgica y también un bloqueo del citado complejo. En ambos modelos han observado que el bloqueo de Drp1 (tanto por terapia génica mediante la expresión de la proteína mutante Drp1-K38A, como farmacológicamente con el inhibidor Mdivi-1) promueve la fusión mitocondrial y mejora la liberación de dopamina en las terminaciones nigroestriatales. En el modelo de MPTP, también protegió contra la neurodegeneración.

Este interesante compuesto utilizado para bloquear la fusión mitocondrial, el Mdivi-1, inhibe selectivamente la proteína implicada en la endocitosis y el tráfico vesicular, dinami-

na 1 (Dmn1 GTPasa) con una CI_{50} de 1-10 μ M. De esta manera, bloquea la fisión mitocondrial mediada por Dmn1 y Drp1, y atenúa la apoptosis. En el trabajo también se demostró que esta molécula lipofílica, dotada de una estructura quinazolona, es permeable a la barrera hematoencefálica, lo que facilita su uso para el estudio del sistema nervioso central.

A la vista de los resultados del trabajo del grupo dirigido por el Dr Kim Tieu, se postula la proteína Drp1 como una posible diana terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y se consolida la idea de que el balance entre fusión y fisión mitocondrial es crucial en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

Iago Méndez López
Instituto Teófilo Hernando

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

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 · GRUPO FERRER · INNOVACIÓN IPSEN · MSD · LILLY ·
LABORATORIOS ROVI



Comisión de Jóvenes Investigadores

Ana Cárdeno, Miguel Pérez-Aso, Javier Navarro-Zaragoza, Nuria Rivas, Mónica Comalada y Eduardo Oliver
jovenessef@gmail.com

El currículo ganador. Evolución de los baremos en convocatorias pre y postdoctorales I

Estar al tanto de los méritos más reconocidos en las distintas convocatorias siempre resultará de utilidad

Aunque planificar nuestra carrera investigadora resulta, ahora más que nunca, una misión casi imposible, no podemos perder el norte y siempre es bueno saber hacia dónde dirigimos nuestros pasos. En este sentido, estar al tanto de los méritos más reconocidos en las distintas convocatorias siempre resultará de utilidad. Aunque desgraciadamente, los baremos no son inamovibles y van cambiando con el tiempo. Así pues, y dado que recientemente hemos tenido la dicha que el Ministerio ha convocado sus programas de financiación pre y postdoctorales, en esta entrega de los Jóvenes Investigadores Informan hemos decidido hacer un recorrido por los distintos baremos de las principales convocatorias nacionales en los últimos años.

A nivel predoctoral en España, existen dos programas principales de financiación pública: el Programa de Formación de Profesorado Universitario (FPU) y el de Formación de Personal Investigador (FPI). Ambos programas están regulados por el Estatuto del Personal Investigador en Formación (Real Decreto 13/2006, Ministerio de Educación y Ciencia, 2006) y entre sus características comunes destaca una duración máxima de cuatro años, de los que el primer bienio tiene las características jurídicas de una beca y los otros dos años las de un contrato de trabajo en prácticas. Aunque son similares presentan varias diferencias en cuanto a proceso de selección.

Las FPU son becas que solicita el estudiante a título individual, con un proyecto de tesis que ha consensuado previamente con su director o directores. Con un baremo bastante estable hasta 2012, expediente académico (4 puntos), CV del solicitante (1 punto), CV del di-

rector (2.5 puntos), grupo de investigación (1 punto) e interés del proyecto (0.5 puntos). En este año, se producen profundos cambios. Ya no basta con ser licenciado, además hay que estar en posesión del título de máster. Como gran innovación aparece un proceso de selección que se divide en dos etapas. Un primer corte donde el único mérito a tener en cuenta será el expediente académico y una segunda fase donde entrarán en juego el resto de méritos anteriormente citados. Las convocatorias de 2013 y 2014 no presentaron ninguna sorpresa en los baremos. Sin embargo, el número de ayudas se reduce de las tradicionales 950, en los últimos años, a un total de 800. Cabe recalcar, en este tipo de ayudas que la concesión es a título individual, y que a pesar de que parte del éxito radique en la excelencia del equipo en que se integra el estudiante de doctorado, este puede cambiar de tutor en caso de existir divergencias entre ambos.

En lo relativo a las FPI, lo primero que debemos conocer es que estas becas se conceden a un grupo de investigación para un proyecto I+D+i concreto dentro del Plan Nacional. El proceso de selección es diferente, es el propio director del proyecto quien selecciona al candidato más apropiado. Hasta 2012, se valora el expediente académico del candidato con hasta un máximo de 2 puntos y la adecuación del candidato al proyecto de I+D y otros méritos hasta un máximo de 8 puntos. A partir de este año las proporciones cambian a 4:6, dándole más relevancia al expediente académico. El número de becas suele estar entorno a las 940 anuales.

Aunque también las Comunidades Autónomas, las Universidades y Fundaciones como

la “Obra Social de la Caixa” disponen de sus propias becas predoctorales, analizando los baremos de las distintas convocatorias podemos afirmar que aunque hay otros factores influyentes, el expediente académico es el pilar fundamental en el que se sostienen este tipo de becas. Aunque, por supuesto también hay que saber apostar por un buen grupo, que si es posible tenga una FPI disponible.

Ahora llega el turno de los postdoc, si bien en el caso de las predoctorales la valoración del expediente académico ha sido una constatación a través de los años, los baremos en las postdoctorales no han parado de cambiar. Si 2012, supone un punto de inflexión a la hora de evaluar a nuestros investigadores predoctorales, no es menor el cambio que supone para los postdoctorales. Con una gran diferencia en este caso, el cambio viene con un año de vacío, en 2012 el Ministerio no publicó ninguna de sus convocatorias postdoctorales. El Ministerio cuenta con tres subprogramas fundamentales de financiación postdoctoral, Juan de la Cierva (JdC), Ramón y Cajal (RYC) y Torres Quevedo, a continuación intentaremos desglosar los dos primeros.

El programa Juan de la Cierva, dirigido a la contratación de jóvenes doctores, ha sufrido en los últimos años numerosos cambios, que han afectado no sólo a la baremación, sino también a las condiciones de las ayudas. Hasta el año 2011, los requisitos para pedir estas ayudas, de tres años de duración en aquel momento, eran haber obtenido el grado de doctor no más de tres años antes o estar en posesión de dicho título al cierre de la convocatoria. Además se requerían 12 meses de estancias si se solicitaba en un centro diferente al que se realizó la tesis doctoral o de 24 si pretendías incorporarte al mismo centro. El número de ayudas era de 350. Se valoraba con 50 puntos el CV del candidato, con otros 50 la memoria de la actividad a realizar y con 15 el historial científico-técnico del equipo de investigación en el que se integra el candidato. En 2013, el ministerio nos informaba *“Las ayudas Juan de la Cierva, se extinguen y se transforman en dos nuevas actuaciones consecutivas de dos años de duración cada una de ellas: las ayudas para contratos para la formación posdoctoral y las ayudas para la incorporación de jóvenes doctores, que supondrán*

una continuidad natural de las anteriores”. Estas últimas no llegarían a convocarse hasta 2014. En la pasada convocatoria aluden de nuevo a las ayudas como JdC, rebautizadas en **JdC Formación y JdC Incorporación**. Los baremos son bastante diferentes a los de 2011. Ahora, el CV del candidato tiene 50 puntos y el del grupo otros 50. Pero no es esta la mayor diferencia, de estos 50 puntos, 20 en cada uno de los casos se evalúan como actividad internacional. Es decir si antes era suficiente con haber estado un año fuera, ahora la formación fuera de España en el caso del solicitante y los contactos internacionales en el caso del grupo van a representar una pieza clave. Este baremo es compartido por ambos programas, Formación e Incorporación, así como el número de ayudas, que en esta convocatoria ha sido de 225 para cada uno. La principal diferencia radica en que las de Formación tienen como límite haber leído la tesis dos años antes de la convocatoria y con las de Incorporación tienes que haber leído la tesis entre cuatro y dos años antes de la convocatoria. Además las de Incorporación te permiten volver al centro donde leíste la tesis, siempre y cuando hayas estado fuera al menos dos años.

El **programa RYC**, según el Ministerio, tiene como objetivo promover la incorporación de investigadores nacionales y extranjeros con una trayectoria destacada en centros de I+D mediante, por una parte, la concesión de ayudas de una duración de cinco años para su contratación laboral y una financiación adicional para la ejecución de la actividad de investigación que se realice y, por otra, la concesión de ayudas para la creación de puestos de trabajo de carácter permanente para su posterior incorporación en los agentes del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación beneficiarios de estas ayudas. Aunque se mantienen los 5 años de duración, si en 2010 se convocaron 250 ayudas el número se reduce a 175 en 2014. Los baremos evolucionan en la misma línea que en las JdC. En 2010, 80 puntos eran para el CV y 20 para la capacidad del candidato para llevar a cabo el proyecto, en la pasada convocatoria se puntualiza que de esos 80 puntos del CV, 25 representan actividad internacional. Además, ahora al antiguo requisito de haber obtenido el doctorado en los últimos 10 años, hay sumarle el de llevar en posesión del título de doctor al menos 3.

El programa Juan de la Cierva, dirigido a la contratación de jóvenes doctores, ha sufrido en los últimos años numerosos cambios, que han afectado no sólo a la baremación, sino también a las condiciones de las ayudas

Si nos referíamos al expediente académico como el pilar fundamental para obtener una beca predoctoral, parece ser que las postdoctorales se apoyan sobre distintos pilares, y dado el cuello de botella que representan, todos ellos deben estar bien cimentados, **ahora necesitamos un buen número de publicaciones, un grupo que nos respalde y sobre todo parece ser que haber salido de España.**

Aunque, estas sean las convocatorias más famosas existen otras oportunidades. Así, en futuras publicaciones intentaremos repasar otras convocatorias, como las publicadas por fundaciones privadas como la Fundación Ramón Areces entre otras, Comunidades Autónomas, Universidades o la convocatoria Torres Quevedo del Ministerio que busca el fomento de la investigación en la empresa privada.

...LOS JÓVENES INVESTIGADORES OPINAN



España, una fábrica de doctores para europa

Evitando caer en la tentación de comentar la bajada en el número de becas y ciertos puntos peliagudos de los baremos. Después de ver todos estos números, no podemos dejar de hacer una rápida reflexión. España genera más del doble de plazas predoctorales que postdoctorales, por supuesto muchos doctores serán empleados en empresas privadas y en otras muchas áreas. Pero aun así, muchos de nuestros doctores se verán impulsados a emigrar, más aun si deciden tener en cuenta los baremos anteriores. Todos tenemos claras las ventajas de tener una experiencia laboral fuera de tu país de origen, pero también fuera de tu universidad o centro de origen. La movilidad es positiva, pero no sólo ha de ser bidireccional, sino también debería depender de la voluntad del investigador en mejorar, y no de la coyuntura económica o las decisiones de los gobiernos. Tal y como se plantean las pocas oportunidades laborales para los jóvenes doctores en España, y lo poco atractivo que resulta el sistema para atraer a jóvenes extranjeros a nuestro país, el balance salida-entrada de "cerebros" es sin duda negativo. Estamos pues obligados a regalar los años más productivos de la carrera de un investigador a países que no han in-

vertido nada en nuestra formación, y que tampoco aportan investigadores de vuelta. Viviendo en el extranjero, es fácil conversar con investigadores principales del país de acogida, y sorprenderles contándoles la cantidad de doctores que tenemos en España. Según nos cuenta más de un investigador principal, en otros países, los investigadores consiguen estudiantes de doctorado porque "les ayuda a mejorar su CV" (queremos pensar también que por el espíritu de formación propio de la universidad), pero que lo realmente es rentable, más aún en otros países en los que obliga a los grupos de investigación a pagar por la formación de sus doctorandos, es contratar un postdoc, que es quién realmente produce, y si puede ser de fuera. España sin duda debe apostar por atraer y retener talento en etapas postdoctorales, y ofrecer un sistema atractivo para que los investigadores investiguen, y vean que aquí también se puede progresar en la carrera investigadora. Es muy triste ver como nuestra investigación toca fondo, mientras cedemos sin darnos cuenta nuestros recursos a aquellos, que pese a esta devastadora crisis económica, se mantienen a flote. Hay muchas cosas que cambiar en este sistema, ¿empezamos?

*Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre algún tema de interés general para jóvenes investigadores, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección jovenessef@gmail.com, o con el representante de tu comunidad:
Barcelona: Francesc Jiménez-Altayo [U. Autónoma de Barcelona]
Granada: José Garrido Mesa [Universidad de Granada]

Madrid: Úrsula Medina Moreno [U. Complutense de Madrid]
Málaga: José Julio Reyes de la Vega [Universidad de Málaga]
Murcia: Javier Navarro-Zaragoza [Universidad de Murcia]
Salamanca: Víctor Blanco Gozalo [Bio-inRen, U. de Salamanca]
Sevilla: Sergio Montserrat-de la Paz [CSIC-Universidad de Sevilla]
Valencia: Fermí Josep Montó [Universidad de Valencia]

36º CONGRESO DE LA SEF

Comité Organizador

**PRESIDENTAS**

MARÍA JOSÉ ALCARAZ TORMO

M^a DOLORES BARRACHINA SANCHOM^a JESUS SANZ FERRANDO**VOCALES**M^a ÁNGELES ÁLVAREZ RIBELLES

NADEZDA APOSTOLOVA

SARA CALATAYUD ROMERO

PILAR D'OCÓN NAVAZA

MARIA LUISA FERRÁNDIZ MANGLANO

ROSA MARIA GINER PONS

MARIA ISABEL GUILLÉN SALAZAR

CARLOS HERMENEGILDO CAUDEVILLA

MARIA DOLORES IVORRA INSA

MARIA CARMEN MONTESINOS MEZQUITA

MARIA ANTONIA NOGUERA ROMERO

LAURA PIQUERAS RUIZ

MARIA CARMEN RECIO IGLESIAS

Ponentes confirmados

- Prof. Adolfo Diez Pérez (Hospital del Mar, Barcelona)
- Prof. Francisco Ciruela (Universidad de Barcelona)
- Prof. Ted Dinan (Universidad de Cork, Irlanda)
- Prof. Isabel Fariñas (Universidad de Valencia).
- Prof. Leo Joosten (Universidad de Radboud, Holanda)
- Prof. Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid)
- Prof. Javier González Maeso (Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA)
- Prof. Paul Kubes (Universidad de Calgary, Canadá).
- Prof. Rafael Maldonado (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona)
- Prof. Pura Muñoz-Canoves (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona)
- Prof. Inma Rioja (Epigenetics DPU; GlaxoSmithKline, Reino Unido)
- Prof. Yolanda Sanz (IATA/CSIC /Valencia)
- Prof. Antonio Vidal Puig (Universidad de Cambridge, Reino Unido)
- Prof. Erwin Wagner (CNIO, Madrid).



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



CONGRESO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

16 - 18 Septiembre 2015

Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de València

congresosef2015.com

Secretaria Técnica Clave Congresos

