

actualidad en
farmacología
y terapéutica

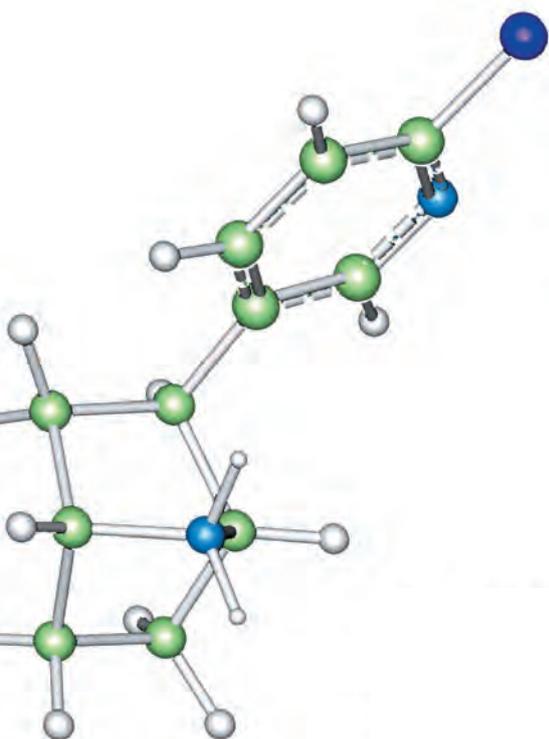
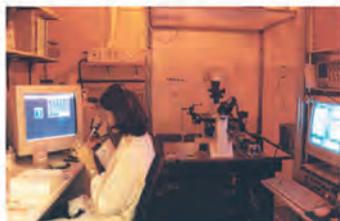
aft

VOL.13 Nº3
REVISTA
TRIMESTRAL

Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables
modificadoras de la enfermedad



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

Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables
modificadoras de la enfermedad



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/ Medes, 4-6, Local.

Barcelona 08023

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 3680

correo-e: ith@uam.es

http://www.ifth.es

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

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidente:

María Isabel Loza García

Secretario:

Ricardo Caballero Collado

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

M^a 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), M^a Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), M^a Isabel Cadavid Torres (Santiago), José M^a 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), M^a Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), M^a 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 M^a 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 M^a 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

Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables
modificadoras de la enfermedad



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

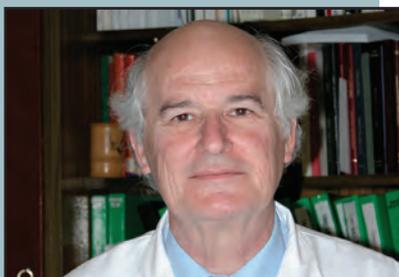
Vol 13 Nº 3

Índice



167

167 EDITORIAL DE LA PRESIDENTA
La SEF avanza en su internacionalización



169

169 EDITORIAL DEL DIRECTOR
Neurociencia y Poesía en la UIMP



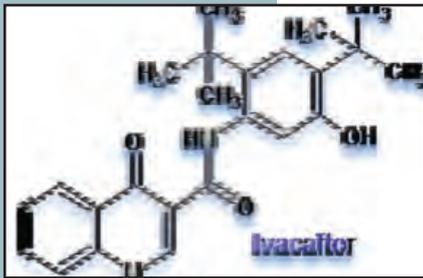
176

173 FARMACOTERAPIA
173. Apremilast: un nuevo tratamiento para la
psoriasis y la artritis psoriásica
176. Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias
inyectables modificadoras de la enfermedad

179 NUEVOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

185 FARMACOVIGILANCIA
Notas de la AEMPS

195 CASOS FARMACOTERÁPICOS
195. Agranulocitosis por Metamizol
198. Paciente joven con fiebre y dolor torácico



179

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)

217



233

199 ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Eficacia del nivolumab en el melanoma metastásico sin mutación BRAF y sin tratamiento previo

203 ERRORES DE MEDICACIÓN

208 HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

Jesús Flórez: Testigo de una época difícilmente repetible

213 FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

217 LA SEF INFORMA

219. La Comisión de Jóvenes Investigadores informan

223. Premio Almirall

233. 36º Congreso de la SEF. Relación de premiados

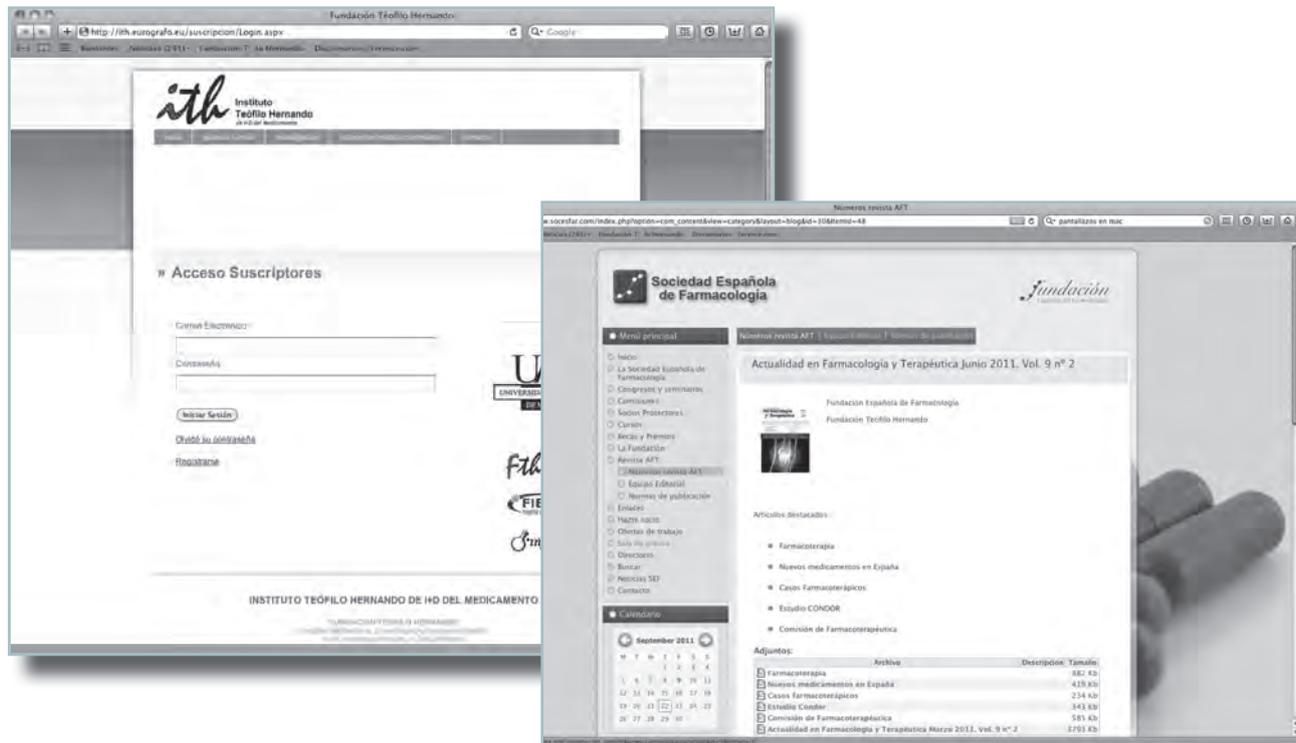
238 NORMAS PARA LOS AUTORES

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



Mª Jesús Sanz

Catedrática del
Departamento de
Farmacología. Universidad
de Valencia.

El 36 Congreso
de la SEF
contó con
representantes
de más de una
decena de
grandes
instituciones de
diferentes países

La SEF avanza en su internacionalización

Queridos amigos:

En esta ocasión me dirijo a vosotros como Presidenta de la Sociedad y co-Presidenta del Comité Organizador del 36º Congreso para transmitir os unas reflexiones sobre el desarrollo del mismo.

En primer lugar y en nombre del Comité organizador del 36 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología que tuvo lugar en Valencia del 16 al 18 de septiembre, daros las gracias a todos por vuestra asistencia y colaboración. Como sabéis, este Congreso fue organizado en un corto espacio de tiempo, aunque con mucha ilusión y entusiasmo. Se hizo un gran esfuerzo para intentar llevar a cabo una propuesta ambiciosa, atraer a ponentes de renombre internacional e incrementar el nivel de nuestras reuniones anuales, y esperamos que este objetivo se haya cumplido, al menos en parte. Somos conscientes de algunos desajustes acontecidos en el desarrollo del congreso y, aunque esperamos que no hayan sido especialmente relevantes, si alguno os ha afectado directamente, os pedimos disculpas. Los errores van unidos a la condición humana y lo importante es reconocerlos y detectarlos para en un futuro evitar caer en ellos y ayudar a otros con la experiencia adquirida. En cualquier caso, ha sido una experiencia de lo más gratificante haber podido albergar en Valencia el congreso de nuestra querida Sociedad.

Como ya os comentamos en su día, esta empresa pudo llevarse a cabo con el

gran apoyo de la Industria Farmacéutica y otras instituciones nacionales e internacionales tanto públicas como privadas, a las que agradecemos una vez más su colaboración y patrocinio. Además, pudimos contar con ponentes de prestigio internacional tanto ubicados en nuestro país como en el extranjero, de tal manera que acudieron al congreso representantes de más de una decena de grandes instituciones de diferentes países. De hecho, tres de las cuatro conferencias plenarias fueron impartidas por ponentes que desarrollan su investigación fuera de nuestras fronteras. También se intentó extrapolar esta iniciativa a las diferentes sesiones no plenarias del Congreso.

En el acto de clausura, ya indiqué que quizás lo más importante era llevarnos a casa la sensación de haber aprendido algo nuevo. En este sentido, se intentó diseñar un programa que incluyese temas muy diversos y novedosos en nuestra área, aunque algunos equipos ya trabajasen en ellos. Muchos aprendimos de los nuevos avances en el microbioma y su potencial farmacológico, asimismo se desvelaron nuevas dianas terapéuticas en patologías dérmicas, los progresos realizados en el campo de los receptores cannabinoides, en alteraciones neuropsiquiátricas, envejecimiento, cáncer o los nuevos avances en el posible tratamiento del infarto cerebral. También se celebraron sesiones de innovación terapéutica en las que nuevos fármacos que acaban de llegar o van a ser introducidos en el mercado, fueron

Los Profesores Antonio Zarzuelo Zurita y Jesús Flórez Beledo, homenajeados en la reunión anual de la SEF

presentados por especialistas en las distintas áreas. Paralelamente, la sesión de docencia en Farmacología retomó el uso de un clásico en los tiempos del espacio europeo de educación superior, la "Lección Magistral"; además se revisaron las actividades docentes complementarias a la misma, así como las competencias en Farmacología de los diferentes Grados donde se imparte nuestra asignatura. No se olvidaron tampoco las sesiones enfocadas a los intereses de los jóvenes investigadores. Una fue dedicada hacia las alternativas del joven doctor y la segunda hacia el desarrollo y posibilidades del futuro del investigador. En esta ocasión se ha hecho un esfuerzo especial, ya que la Comisión de jóvenes SEF contó con el apoyo directo de esta nueva Junta Directiva tanto para la organización de las mismas como para el desarrollo de las sesiones.

Me gustaría destacar especialmente dos momentos verdaderamente entrañables que han tenido lugar durante el Congreso. El primero, por orden cronológico, tuvo lugar en la primera sesión de nuestra reunión anual y fue dedicada a uno de los profesores más queridos e implicados en nuestra Sociedad que nos dejó el pasado año para siempre, el Profesor Antonio Zarzuelo Zurita. Durante esta sesión el Prof. Julio Gálvez, en nombre de sus compañeros del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada hizo un emotivo recordatorio de lo que significó el Prof. Zarzuelo para ellos y para todos nosotros. Este reconocimiento culminó el último día del congreso cuando su esposa, María José Romero, otorgó el premio que lleva su nombre a la mejor comunicación oral titulada "Lactobacillus fermentum CECT5716 consumption improves hypertension and endothelial dysfunction induced by tacrolimus: role of T cells". El segundo momento entrañable lo constituyó la entrega del Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología, en la primera edición del mismo, al Profesor Jesús Flórez Beledo, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Cantabria, Miembro de la SEF y Presidente de la misma de 1986 a 1989. El acto se inició con la entrega de una placa conmemorativa y la lectura de la laudatio de nuestro querido profesor por

su discípula, la Profa. Hurlé, Catedrática y Directora del Departamento de Farmacología de la Universidad de Cantabria. En ella, la Profa. Hurlé, no solo describió la intensa y gran labor tanto docente e investigadora de nuestro galardonado, sino que también dejó patente su excelente calidad humana. A continuación el Prof. Flórez nos deleitó con un precioso discurso titulado "Testigo de una época difícilmente repetible" que viene recogido íntegramente en esta edición de nuestra revista. El acto finalizó con un emotivo e inacabable aplauso de todos los asistentes que demostró el gran cariño que toda la Sociedad Española de Farmacología profesa a uno de sus grandes fundadores.

En este Congreso se incrementó la participación de asistentes con respecto a la reunión anual celebrada el año pasado. Sin embargo, como quedó patente en nuestra asamblea, es el deseo de esta nueva Junta que está participación siga una línea ascendente. Con este objetivo fue aprobada una propuesta del Prof. Antonio García, consistente en organizar nuestros Congresos cada dos años para evitar que coincidan con las reuniones EPHAR o IUPHAR y favorecer de esta manera la presencia de los socios en éstas. Por ello, el próximo Congreso de la SEF tendrá lugar en 2017 en Barcelona y haremos lo posible para que se celebre de manera conjunta con la Sociedad Británica de Farmacología, con la que ya se han establecido los primeros contactos para que este objetivo sea factible. Con estas iniciativas se pretende que tanto la internacionalización de la SEF como la asistencia de participantes aumenten considerablemente.

Como habéis podido leer, un año más la celebración del congreso de nuestra Sociedad ha sido una experiencia gratificante y positiva. En próximas editoriales, os iré comentando otras novedades e iniciativas que hemos puesto en marcha para el buen desarrollo de nuestra Sociedad.

Un afectuoso saludo,

María Jesús Sanz


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 alumnos de la Escuela UIMP de Farmacología tuvieron el privilegio de charlar con Jim Putney, descubridor de la entrada capacitativa de calcio en las células

Neurociencia y Poesía en la UIMP

Que viniera Jim Putney desde sus Institutos de Salud Pública estadounidenses a contarnos de primera mano la historia de su extraordinario descubrimiento sobre el canal capacitativo de calcio, constituyó más que un honor. El que los 42 alumnos de la edición número 14 de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando tuvieran la oportunidad de escuchar, por boca del maestro, los experimentos que le condujeron al hallazgo de que al disminuir el nivel de calcio en su depósito del retículo endoplásmico, se abría un canal capacitativo en la membrana plasmática por el que el calcio del espacio extracelular penetraba en la célula, para así rellenar de nuevo este depósito, fue una experiencia que seguro les ayudará a entender la belleza de la investigación científico-médica, a la que esos alumnos quieren dedicar su actividad profesional.

Este sistema de vaciado y rellenado del depósito intracelular de calcio es la base de una serie de señales codificadas que ponen en marcha una amplia gama de funciones fisiológicas que van desde la secreción de leche en la mama hasta la movilización de glucosa hepática, desde la contracción del músculo liso hasta la secreción pancreática exocrina, por nombrar tan solo un puñado de ellas.

Pero con ser impactante el escuchar la ciencia directamente contada por sus protagonistas, más lo fue ver a Putney hablando con los alumnos doctorandos, posdoctorandos y de grado en los descansos entre charlas, en la terraza de la cafetería de Caballerizas de la Península de la Magdalena, en Santander. La cercanía de Jim, el hecho de que asistiera a todas las charlas, incluso a las presentaciones que hicieron los propios alumnos de su trabajo de investigación, en neurociencia y en neuropsicofarmacología, les formulara preguntas y les hiciera sugerencias, habla muy alto de Jim Putney que a pesar de ser un gran científico de talla mundial, conserva el tesoro más

preciado del ser humano, ser persona, saber enseñar y escuchar con humildad.

Este es el verdadero ambiente del Palacio de la Magdalena, de sus cuidados jardines, de sus playas, de sus paisajes de mar y montaña, de su museo marítimo y de su parque zoológico donde nadan con soltura los leones marinos. Es el ambiente intelectual que concibieron Fernández de Los Ríos, Ramón Menéndez Pidal, Blas Cabrera y Pedro Salinas para los cursos de verano que se iniciaron en 1933 en la UIMP (Universidad Internacional Menéndez Pelayo); se trataba de poner juntos a maestros y estudiantes en un entorno propicio para la conversación sosegada, el intercambio de ideas y el cultivo de nuevas formas de interacción entre los seres humanos, basadas en la tolerancia y el respeto mutuo, es decir, en el marco de la idea universitaria de crear saberes y transmitirlos.

La Semana Grande de Santander, con sus fiestas de Santiago, sus fuegos artificiales en el mar del Sardinero, sus

Los avances en la terapéutica farmacológica de la enfermedad de Alzheimer son lentos, pero los anticuerpos monoclonales anti-A β podrían retrasar la progresión del alzheimer leve, aseveró John Kemp

casetas de madera esparcidas por la ciudad, con música y cerveza, sus conciertos de pop y rock, las calles y playas inundadas de gentes con la sonrisa en la cara, el sol que se apagaba y se encendía caprichosamente dejando paso a la lluvia, todo invitaba a vivir y disfrutar sumergidos en este clima bondadoso, en suma, al mensaje del carpe diem, aprovecha el momento, encerrado en un maravilloso soneto del renacentista Garcilaso de la Vega, que una alumna leyó y que todos los alumnos entendieron, y de cuya belleza, maestría poética y significado quiero dejar constancia aquí: <<En tanto que de rosa y azucena / se muestra la color en vuestro gesto, / y que vuestro mirar ardiente, honesto, / con clara luz la tempestad serena; / y en tanto que el cabello, que en la vena / del oro se escogió, con vuelo presto / por el hermoso cuello blanco, enhiesto, / el viento mueve, esparce y desordena: / coged de vuestra alegre primavera / el dulce fruto antes que el tiempo airado / cubra de nieve la hermosa cumbre. / Marchitará la rosa el viento helado, / todo lo mudará la edad ligera / por no hacer mudanza en su costumbre.>>

Porque la UIMP es ciencia pero también poesía; es sociología pero también arte; es tecnología pero también humanidades; es un exponente del Renacimiento donde Ciencia y Cultura eran conceptos inseparables. Por ello, las actividades científicas y poéticas de la Escuela Teófilo Hernando dignifican la memoria del maestro español de farmacólogos, don Teófilo, que fue intelectual preclaro de la primera mitad del siglo XX, además de un científico destacado en la oscura etapa de preguerra y Guerra Civil que por aquella época sufriera la universidad española.

Pero la Escuela fue mucho más que la magistral historia de Jim Putney. Destacó también, en la conferencia de clausura, la estupenda actualización del difícil campo de la terapéutica farmacológica de la enfermedad de Alzheimer, que tratara con meridiana claridad John Kemp, un neurocientífico británico que dirige la investigación del sistema nervioso en los Laboratorios de Janssen en Bélgica. John busca una “vacuna” que barra del cerebro las placas seniles de amiloide beta, una especie de anticuerpo monoclonal. Dijo que había esperanzas, pero solo eso; sin luz terapéutica

o profiláctica en una enfermedad que causa más quebranto social y económico que todos los tsunamis y terremotos que han agitado el planeta en los últimos 100 años. Otros dos científicos que trabajan en los laboratorios de investigación básica que Janssen tiene en Toledo, Javier Fernández Gadea, su director y José Manuel Bartolomé, su colaborador, presentaron los proyectos de colaboración de Janssen con investigadores de distintas universidades de todo el mundo, y su estrategia para mejorar los síntomas de la esquizofrenia con nuevos fármacos que actúan a nivel de receptores glutamatérgicos.

Si me impresionaron los profesores más lo hicieron los alumnos, unos por sus intervenciones activas en los coloquios y otros por las presentaciones de sus trabajos. En el programa de la Escuela incluimos cuatro sesiones de comunicaciones que, coordinadas por un ponente, daban oportunidad a los jóvenes doctorandos para presentar su trabajo de tesis doctoral. Así, Rafael León hizo una introducción a la primera sesión de comunicaciones, con la actualización de aspectos fisiopatológicos comunes en las enfermedades neurodegenerativas a saber, la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la distorsión homeostática del calcio. A continuación, dos estudiantes de doctorado (Amandine Conte-Daban y Clémence Cheignon) y una posdoctoranda (Melisa del Barrio), presentaron el trabajo que hacían en la Universidad de Toulouse relacionado con nuevas estrategias terapéuticas enfocadas al enlentecimiento de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Su aproximación al problema se base en la quelación farmacológica de ciertos metales divalentes (cobre, cinc, hierro) cuyo exceso contribuye a la agregación de fibrillas de amiloide beta para formar las placas seniles en el cerebro del paciente de Alzheimer. También fue destacable, por su congruencia y originalidad, la charla de revisión del dolor de Enrique Cobos (Universidad de Granada) y las presentaciones de sus trabajos de tesis doctoral de tres de sus colaboradores Cristina Sánchez Fernández, Miguel Ángel Tejada y Ángeles Montilla García, que buscan nuevas dianas para interferir farmacológicamente con fármacos potencialmente desprovistos de los acusados efectos adversos de la morfina y derivados.

Me impresionaron particularmente las presentaciones de los doctorandos de dentro y fuera de España

La tercera sesión de jóvenes investigadores la coordinó Luis Gandía que hace un excelente trabajo electrofisiológico en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), relacionado con la farmacología de canales iónicos y receptores nicotínicos. En ella participaron un estudiante de medicina de la UAM (Santiago García Martín), que presentó su trabajo sobre canales TRP y dolor neuropático, un joven doctorando (Iago Méndez) que se refirió a la diabetes experimental y su relación con la hipertensión y la polineuropatía diabética y un químico médico veterano (Cristóbal de los Ríos) que diseña y sintetiza fármacos moduladores de fosfatasa con potencial terapéutico en el Alzheimer. Por su parte, Marija Sajic, una posdoctoranda del University College London, organizó una sesión de jóvenes investigadores sobre neuropatía periférica y las estrategias que se siguen para reconectar los nervios lesionados, a base de crear un ambiente adecuado para la regeneración, según expusieron las doctorandas María Stossel, de la Facultad de Medicina de Hannover, y Laura Wagstaff, del University College London.

La juiciosa combinación de ciencia básica y aplicada, la primera identificando nuevas dianas farmacológicas y la segunda desarrollando nuevos medicamentos, ha convertido la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, tras casi dos décadas de actividades, en un foro internacional de debate científico, con énfasis en las enfermedades del sistema nervioso. En el contexto más básico cabe destacar la original estrategia que ha ideado Javier García Sancho en la Universidad de Valladolid, para monitorizar los niveles de calcio en organelas subcelulares, tanto en experimentos in vitro como in vivo. En su didáctica presentación, Javier destacó la posibilidad de medir el calcio con esta nueva sonda en subtipos de células o incluso en áreas específicas del cerebro. Cabe también traer a colación el complejo campo de los receptores nicotínicos y glutamatérgicos analizados, respectivamente, por Manuel Criado y Juan Lerma, que trabajan en uno de los centros de neurociencia más productivos de España, el de la Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Alicante. Por otra parte, en el programa de la Escuela estuvo presente la mitocondria, cuyo papel relevante en las enfermedades neurodegenera-

tivas y en ciertas enfermedades genéticas musculares, destacó Michael Duchen, quien en el University College London lidera un grupo de investigación puntero en este campo. No podían faltar las células madre adultas reprogramadas que se diferencian a neuronas y que, potencialmente, podrían servir de "fármacos" neurorreparadores en ciertas enfermedades del cerebro, tema que trató con acierto Tristan Mckay, de la Universidad Saint George de Londres.

Comenzar a escribir una idea suele ser atractivo pues se busca enganchar al lector para que llegue al final de lo escrito sin decepcionarse. Por eso he dejado para el final la magistral exposición de Paul Schumacker quien se desplazó desde su Universidad Northwestern de Chicago para pasar la semana con nosotros. Hizo una clara introducción al complejo tema de los radicales libres y el estrés oxidativo, del equilibrio óxido-reducción y dio a los alumnos ideas sobre las variadas técnicas que se manejan en el laboratorio para medir radicales libres en enfermedades neurodegenerativas, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular. Se refirió también a la importancia de la sobrecarga de calcio y el estrés oxidativo como causa de la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, y comentó que los calcio-antagonistas tipo isradipino están explorándose en ensayos clínicos como potencial medicación neuroprotectora dopaminérgica.

Pero con ser interesante el trabajo de Paul, fue mucho más su contribución al éxito de la Escuela, formulando abundantes y pertinentes preguntas a los ponentes y a los jóvenes investigadores y charlando animadamente con los alumnos en el comedor o en la cafetería. Fue interesante, particularmente, la rica conversación que mantuvimos con él en la cena final que celebramos el jueves en La Gaviota, en el Barrio de Pescadores de Santander. Compartimos mesa con él yo mismo y cuatro alumnos de Salamanca, la Complutense y la Autónoma de Madrid, Cristina Serrano y Laura Vallejo de Farmacia, Santiago García Martín y Manuel García Ferrer de Medicina. Entre rabas (calamares), sardinas, chipirones, pastel de cabracho, navajas, almejas, atún, sangría y cerveza, transcurrió una conversación animada sobre

Paul Schumacker impresionó a los alumnos por su ciencia y su enfoque humanístico de la actividad docente en su Universidad Northwestern de Chicago

la universidad americana y la española, la lejanía entre profesores y alumnos en Salamanca o la Complutense, que contrastaba (decían los alumnos) con la cercanía entre profesores y alumnos de la Escuela; Paul habló allí de la ciudad de Chicago y su entorno de los Grandes Lagos y, por supuesto, sobre el estrés oxidativo y la enfermedad. Los alumnos preguntaban y opinaban y no dejaron en silencio a Paul Schumacker ni un minuto. Quiero terminar diciendo que en el marco de lectura de poemas de distintos poetas de los países de los alumnos, Paul Schumacker hizo él mismo un poema cantando la profunda impresión que le había causado el hecho de haber vivido tan

intensamente la XIV Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, que celebramos en la UIMP entre el 20 y 24 de julio pasado. En su poema, Paul tuvo un mensaje claro para los alumnos: <<Cuando persigáis vuestros objetivos profesionales en el futuro, sea la ciencia, medicina, farmacia u otras carreras, agarraros a la verdad, al conocimiento y la pasión. Disfrutad lo que hagáis, mantened vuestro espíritu humanista y cuando estéis equivocados, admitidlo>>.

Antonio G. GARCÍA
Codirector

Teresa Cabaleiro

Instituto Teófilo Hernando
de I+D del Medicamento.
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario La Princesa,
Instituto de Investigación
Sanitaria Princesa (IP),
Madrid.

Apremilast: un nuevo tratamiento para la psoriasis y la artritis psoriásica

La psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune, que afectan aproximadamente a 125 y 38 millones de personas en todo el mundo, respectivamente (5, 7). La psoriasis en placas o psoriasis vulgaris es el tipo más común de psoriasis (80%) (6), que se caracteriza por placas de piel elevada y rojiza cubierta por escamas de color blanco plateado que se forman principalmente en codos, rodillas, zona lumbar y cuero cabelludo (6). Además, hasta un 30% de los pacientes de psoriasis pueden desarrollar artritis psoriásica, que se caracteriza por dolor, rigidez, hinchazón y sensibilidad de las articulaciones, inflamación en los lugares de unión de los ligamentos y tendones a los huesos, y descenso del funcionamiento físico (8). Ambas enfermedades pueden afectar a muchos aspectos del bienestar emocional y social de los pacientes, así como a las actividades de la vida diaria y la capacidad de estudio o trabajo (5,11).

Apremilast es el primer tratamiento oral en 20 años en recibir la aprobación para pacientes con psoriasis y el primero en los últimos 15 años en recibir aprobación para artritis psoriásica

Apremilast

El apremilast (Otezla®, Celgen International Sàrl) es una molécula pequeña que actúa como inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) específica para AMP cíclico (AMPc). La inhibición de PDE4 resulta en un aumento de los niveles intracelulares de AMPc, que pueden regular indirectamente la producción de mediadores inflamatorios (13).

El apremilast fue aprobado en marzo de 2014 por la FDA para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos, y en septiembre de 2014 para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en candidatos para fototerapia o terapia sistémica. En enero de este año, la Comisión Europea aprobó apremilast para el tratamiento de pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica. Es el primer tratamiento oral en 20 años en recibir la aprobación para pacientes con psoriasis y el primero en los últimos 15

años en recibir aprobación para artritis psoriásica (1-3). La decisión de la Comisión Europea sigue el dictamen favorable emitido por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en noviembre de 2014 (12).

La Comisión Europea ha autorizado la comercialización del apremilast para dos indicaciones terapéuticas (1):

- Tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada-grave en adultos que no respondieron, que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoralen y fototerapia con luz ultravioleta-A (PUVA).
- Solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs), para el tratamiento de artritis psoriásica.

sica activa (PsA) en adultos con respuesta inadecuada o con intolerancia previa a un DMARD.

Ensayos clínicos

La autorización comercial se fundamenta en los datos de eficacia y seguridad de los programas de fase III ESTEEM y PALACE, que demostraron una respuesta clínica mantenida en pacientes con psoriasis (ESTEEM) y artritis psoriásica (PALACE) tratados con apremilast durante 52 semanas (1,10).

Los estudios ESTEEM 1 y 2 son dos grandes estudios pivotaes fase III aleatorizados, controlados con placebo, en los que se evaluó la eficacia del apremilast en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave con al menos 12 meses de evolución antes de ser seleccionados, y que también fueran candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Aproximadamente 1250 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir apremilast 30 mg 2 veces al día o placebo durante las primeras 16 semanas, seguido por una fase de mantenimiento entre las semanas 16-32 en la que los pacientes con placebo pasaron a tomar apremilast 30 mg 2 veces al día hasta la semana 32. Un 30% de los pacientes habían recibido previamente fototerapia y el 54% había recibido previamente terapia sistémica convencional o terapia biológica (1).

El tratamiento resultó en mejorías clínicamente significativas de la psoriasis en placas medidas por puntuaciones del PASI-75 (75% de mejoría en el índice del área y la gravedad de la psoriasis, Psoriasis Area Severity Index) en la semana 16 (5,6% con placebo y 31% con apremilast, $p < 0.0001$). Los pacientes tratados con apremilast también se beneficiaron de mejorías significativas en áreas difíciles de tratar (cuero cabelludo, uñas) y en el picor (1), que tienen un marcado impacto en la calidad de vida del paciente y la percepción de la gravedad de la enfermedad (11).

Los estudios PALACE 1, 2 y 3 son 3 estudios pivotaes fase III multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, con dos grupos de tratamiento activo. Se incluyeron pacientes con artritis psoriásica activa, que habían sido previamente tratados con DMARDs, y/o biológicos; además, algunos pacientes no habían respondido previamente a anti-TNF (1). Aproximadamente 1500 pacientes se aleatorizaron 1:1:1 para recibir durante 16 semanas apremilast 20 mg dos veces al día, apremilast 30 mg dos veces al día o placebo. En la semana 16, algunos pacientes con placebo se aleatorizaron a uno de los dos grupos de apremilast y otros permanecieron con placebo hasta la semana 24, tras la cual empezaron una fase de tratamiento activo a largo plazo y abierto.

El tratamiento con apremilast resultó en mejorías clínicamente significativas en los signos y síntomas de la artritis psoriásica, medidas por la repuesta del ACR-20 modificado (20% mejora en los criterios de actividad de la enfermedad del Colegio Americano de Reumatología) en la semana 16 (19% con placebo y 37% con apremilast, $p < 0.0001$). Los pacientes tratados con apremilast mostraron una mejoría en múltiples manifestaciones específicas de la artritis psoriásica, como articulaciones inflamadas y dolorosas, dactilitis, entesitis y función física en general y calidad de vida (1,9).

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos fase III fueron las gastrointestinales incluyendo diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Las reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de leves a moderadas, pero fueron graves en un 0,3% la diarrea y en un 0,3% las náuseas. Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y habitualmente se resolvieron dentro de 4 semanas. Otras reacciones adversas frecuentes fueron infección del tracto respi-

Los programas de fase III ESTEEM (psoriasis) y PALACE (artritis psoriásica) demostraron una respuesta clínica mantenida

La aprobación del apremilast es una nueva opción importante para el tratamiento de pacientes con psoriasis o artritis psoriásica que no se están beneficiando de otros tratamientos

ratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%), y cefalea tensional (7,2%). En general, la mayoría de las reacciones adversas se consideraron leves o moderadas (1).

Un 14,3% pacientes tuvieron una pérdida de peso entre el 5-10% y un 5,7% tuvo una pérdida mayor del 10%. Un 1,2% de los pacientes con apremilast sufrieron depresión comparado con un 0,5% con placebo. No se observaron diferencias globales en el perfil de seguridad entre pacientes ≥ 65 años y jóvenes adultos < 65 años. El apremilast está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de sus excipientes, y en mujeres embarazadas. La seguridad del apremilast no se evaluó en pacientes con daño renal o hepático; la seguridad y eficacia del apremilast no se ha establecido en niños de 0 a 17 años.

La aprobación del apremilast es una nueva opción importante para el tratamiento de pacientes con psoriasis o artritis psoriásica que no se están beneficiando de otros tratamientos. Este fármaco ha demostrado eficacia probada y duradera en psoriasis, incluyendo áreas difíciles de tratar como cuero cabelludo y uñas, y en artritis psoriásica, con una mejoría de las articulaciones inflamadas y dolorosas, así como de la dactilitis y entesitis. Además, ha demostrado un perfil de seguridad favorable (1).

Bibliografía

1. International Federation of Psoriasis Associations. Psoriasis is a serious disease deserving global attention. 2012.
2. World Psoriasis Day Consortium. Facts about Psoriasis. <http://www.worldpsoriasisday.com/web/page.aspx?refid=129>. Accessed 02 December 2014.
3. Villasenor-Park J. et al. Psoriasis: Evolving treatment for a complex disease. *Cleveland Journal of Medicine*. Volume 79 (6) 2012.
4. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*, Vol. 22, 2009, 40-55.
5. Armstrong, A.W., et al. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One*. 7.12 (2012): e52935. doi: 10.1371/journal.pone.0052935.
6. PH Schafer et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *British Journal of Pharmacology* (2010), 159, 842-855.
7. Apremilast Summary of Product Characteristics, January 2015.
8. Arava (leflunomide) Summary of Product Characteristics. Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000235/WC500026289.pdf
9. Sandimmun Neoral. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation. Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/References_document/Sandimmun_Neoral_30/WC500158808.pdf
10. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion – Otezla (available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003746/WC500177621.pdf
11. Carle, P. et al. Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Phase 3, Randomized, Controlled Trial (ESTEEM 2).
12. American College of Rheumatology. Psoriatic Arthritis. September 2012.

Daniel R. ROMERO
PALACIÁN

Instituto Teófilo Hernando
de I+D del Medicamento.
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario la Princesa,
Instituto de Investigación
Sanitaria Princesa (IP),
Madrid.

Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables modificadoras de la enfermedad (TIME)

Un estudio reciente (1) evalúa los beneficios de cambiar el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) tipo remitente-recidivante, quienes experimentan un avance de la actividad de la enfermedad mientras son tratados con una terapia estándar inyectable modificadora de la enfermedad (TIME).

Cuando los pacientes recibiendo TIME fueron comparados con aquellos cambiados a fingolimod

En el estudio, los pacientes recibiendo IFN- β (interferón- β) o acetato de glatirámico, que fueron cambiados por su neurólogo a otra TIME, fueron comparados con pacientes que fueron cambiados a una terapia oral modificadora de la enfermedad, fingolimod. Estos datos fueron recopilados en forma prospectiva durante visitas a la consulta de neurología (2) y almacenados en el registro multinacional "MSBase". Para minimizar potenciales sesgos y contras, el análisis empleó un diseño cuasi-aleatorizado, incorporando la propensión en una asociación ponderada con puntos. Los resultados primarios fueron la proporción de pacientes sin recidivas y la tasa anual de recidiva. Los resultados secundarios incluían confirmación de empeoramiento de la discapacidad a los 3 meses, determinada con la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), mejoría confirmada de la discapacidad confirmada a los 3 meses y el tiempo de discontinuación del tratamiento.

Cuando los pacientes recibiendo TIME fueron comparados con aquellos cambiados a fingolimod, los resultados favorecen a fingolimod. El análisis por subgrupos y de sensibilidad secundaria el

resultado principal y muchos resultados secundarios del estudio principal, aún tras la liberalización de los estrictos criterios de inclusión, a pesar de la actividad de la enfermedad.

Un estudio patrocinado por un industria farmacéutica estadounidense postula que la base de datos también ha demostrado la superioridad de fingolimod sobre las TIME (3). Sin embargo, ese análisis no incluyó datos específicos de EM: los resultados fueron basados enteramente en evaluación de pacientes intrahospitalarios en relación con EM o tratamiento corticoesteroideo de pacientes ambulatorios. Los resultados de ambos estudios observacionales se alinean con aquellos de fase III de 12 meses TRANSFORMS, los cuales demostraron la superioridad de fingolimod sobre IFN- β 1a (4, 5). Este resultado fue respaldado posteriormente por mejores resultados cuando a los pacientes a los cuales se asignó aleatoriamente al inicio a IFN- β 1a fueron cambiados a fingolimod en la extensión del estudio (6).

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados siguen siendo el diseño óptimo para demostrar la eficacia de terapias

Los estudios observacionales permiten realizar comparaciones que pueden no ser factibles en los ensayos clínicos, por tanto, proveyendo una indicación más realista de la utilidad de los medicamentos en el “mundo real”

para enfermedades. Mientras que los estudios observacionales carecen de la solidez de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, ofrecen ciertas ventajas, como bajo costo, protocolos de tratamiento menos rigurosos e inclusión de rangos más amplios de pacientes incluyendo a aquellos que fueron excluidos por los ensayos clínicos. Añadido a esto, los estudios observacionales permiten realizar comparaciones que pueden no ser factibles en los ensayos clínicos, por tanto, proveyendo una indicación más realista de la utilidad de los medicamentos en el “mundo real”. Las revisiones sistemáticas comparando resultados de ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios observacionales de los mismos agentes fallaron al mostrar diferencias significativas en los resultados, a través de múltiples diseños de estudios (7).

Los estudios observacionales son sujeto de una gran cantidad de fuentes de confusión y sesgos, particularmente los sesgos de indicación, en los cuales los atributos del paciente, que afectan la elección del tratamiento, pueden afectar también los resultados de forma impredecible. Los ensayos clínicos formales típicamente emplean la aleatorización para abordar algunos de estos inconvenientes al equilibrar las características basales entre los grupos de tratamiento (8). Los métodos basados en tendencias proveen algunos de los beneficios de la aleatorización en el contexto de los estudios observacionales. Específicamente el apareamiento por puntaje de tendencia para diferencias intergrupales, equilibra a los grupos de tratamiento a través de covariables de referencia, permitiendo comparaciones de los resultados clínicos sin sesgos. Antes del apareamiento por puntaje de tendencia, los grupos de TIME y fingolimod diferían significativamente en 17 de 27 características fundamentales. Después del apareamiento por tendencias los dos grupos diferían sólo en tres variables categóricas fundamentales, dos de las cuales estaban relacionadas con resonancia magnética (RM), lo cual no se incluyó en el proceso de apareamiento (1).

Un segundo inconveniente en potencia con los estudios observacionales es la validez de los datos disponibles. Muchos estudios observacionales se basan en datos obtenidos en la práctica clínica de rutina, la cual es propensa a variar entre pacientes y terapeutas. Inclusive los registros definidos como MSBase, en el cual los elementos de datos son especificados previamente, requieren de clínicos ocupados en obtener datos en tiempo real, usualmente resultando en datos ausentes y variaciones en la precisión de los análisis. En el estudio He et al (1), se asumieron medidas estrictas de control de calidad, incluyendo la aprobación del comité ético local y consentimiento del paciente, la protección de identidad en los datos y la verificación de la precisión del análisis, todos ellos añadiendo validez a los resultados.

Una limitación importante del estudio He et al (1) es la falta relativa de neuroimágenes; Ya que la RM cuenta con un rol importante en la selección de la terapia en la práctica clínica, la incorporación de medidas de imagen en el modelo de tendencias habría sido conveniente. Además, la RM es más sensible a la actividad de una lesión que las determinaciones clínicas (9), asique los resultados en imágenes habrían sido útiles añadidos en la obtención de resultados. Unido a esto, incluir imágenes de RM habría permitido categorizar a los pacientes en términos de “sin evidencia de actividad de la enfermedad” (SEAE), lo cual se define como la ausencia de evidencia de actividad tanto clínica como radiográfica. El estado SEAE se está convirtiendo en una meta importante en la atención del paciente, así como una medida de resultados secundaria en ensayos clínicos (10).

La pregunta final concierne a la extensión en la cual los terapeutas puedan generalizar los resultados en el momento de aconsejar a sus pacientes con respecto al tratamiento con TIME en contraposición al fingolimod en la práctica habitual. A pesar de que MSBase contiene una base de datos con un rango muy amplio de pacientes, un subgrupo relativamen-

El estudio llevado a cabo por He et al demostró superioridad del fingolimod sobre las TIME en una población de pacientes en el mundo-real (es decir, no en ensayos clínicos)

te pequeño contribuyeron al nuevo análisis (1). De 30.417 pacientes cribados en MSBase, 29.627 fueron descartados. De los 790 pacientes restantes, 263 no pudieron ser apareados por puntaje de tendencia y por tanto eliminados. Por lo tanto, sólo el 1,7% de casi 30.000 pacientes (379 cambiaron a otra TIME y 148 a fingolimod) fueron incluidos en estos análisis. De igual manera, a pesar de que el seguimiento debía ser de 13 meses, fueron incluidos algunos pacientes con seguimiento tan corto como 3 meses. Los análisis secundarios que incluyeron pacientes de los cuales había datos disponibles de 12 y 18 meses continuaron demostrando superioridad del fingolimod con respecto a algunas de las medidas de resultados primarias y secundarias.

En resumen, el estudio llevado a cabo por He et al demostró superioridad del fingolimod sobre las TIME en una población de pacientes en el mundo-real (es decir, no en ensayos clínicos) (1). A pesar de las salvedades señaladas anteriormente, el estudio provee información útil para clínicos. Los hallazgos sugieren que al asumir a un paciente con enfermedad activa en curso a pesar del tratamiento con terapias inyectables estándar modificadoras de la enfermedad, cambiar a un agente más potente como fingolimod podría ser preferible a continuar con la terapia actual o cambiar a otra TIME.

Bibliografía

1. He A et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405-13.
2. Butzkueven H et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 769-74.
3. Bergvall N et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9: e88472.
4. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
5. Cohen JA et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260: 2023-32.
6. Khatri B et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 520-9.
7. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art No: MR000034.
8. Austin PC, Laupacis A. A tutorial on methods to estimating clinically and policy-meaningful measures of treatment effects in prospective observational studies: a review. *Int J Biostat* 2011; 7: 6.
9. Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86.
10. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152-8.

NOTA: Revisión realizada por Daniel R. Romero Palacián, a partir de Rossman IT & Cohen JA. Multiple sclerosis: switching sides - fingolimod versus injectable MS therapies. *Natural Reviews Neurology* 2015; 11: 316-7.

Ivacaftor (Kalydeco®): fibrosis quística

Kalydeco® ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística de 6 años de edad y mayores con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: *Gly551Asp*, *Gly1244Glu*, *Gly1349Asp*, *Gly178Arg*, *Gly551Ser*, *Ser1251Asn*, *Ser1255Pro*, *Ser549Asn* o *Ser549Arg*.

El ivacaftor es un agente potenciador del CFTR o **regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que juega un papel determinante en la regulación del flujo hidroelectrolítico a través de la membrana en numerosos tipos de células, especialmente epiteliales (*Bellón, 2006*). Se trata de un canal de cloruro (Cl⁻) regulado por AMPc, que requiere para su funcionamiento ATP y la fosforilación del dominio regulador.

En la fibrosis quística, la alteración del CFTR provoca cambios en las características de las secreciones de las diversas glándulas exocrinas existentes en el organismo humano, haciéndolas notablemente más viscosas; de ahí el término *mucoviscidosis* con el que también es conocida la enfermedad. Una de sus manifestaciones más características es el marcado sabor salado del sudor, fruto de la eliminación por esta vía de grandes cantidades de cloruro sódico, hasta el punto de poder producir a los pacientes síndromes clínicos, típicamente asociados a los periodos de tiempo caluroso, como la *postración con el calor*, una forma de deshidratación hiponatémica aguda con hipotensión. Sin embargo, es más frecuente la *alcalosis hipoclorurémica crónica*, que se origina por la depleción salina de una manera menos abrupta y con síntomas subagudos de apatía o irritabilidad, rechazo de la alimentación, vómitos y falta de ganancia de peso.

La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada fundamentalmente con la afectación pulmonar y sus complicaciones que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la padecen (*MSC, 2010*). Aunque los pulmones del recién nacido con fibrosis quística son histológicamente normales, en los primeros meses de la vida algunos pacientes comienzan a desarrollar una colonización crónica de la tráquea por determinadas bacterias, como consecuencia de la hiperviscosidad del moco que provoca obstrucción bronquial y una respuesta inflamatoria prolongada, a la que se atribuye el daño pulmonar característico de la enfermedad que acaba por manifestarse como una deficiente función respiratoria y, en última instancia, es el principal determinante de la mortalidad.

El tratamiento actual es fundamentalmente sintomático y de mantenimiento de las funciones fisiológicas, particularmente a nivel respiratorio, metabólico y digestivo, así como la prevención y tratamiento de los cuadros infecciosos (en particular, los pulmonares). A pesar de sus limitaciones y complicaciones, estos tratamientos han mejorado notablemente la esperanza de vida de estos pacientes, pasando de menos de cinco años hace medio siglo a los 40 que se estiman actualmente; esto implica, de hecho, que un número creciente de pacientes llegará alcanzar edades avanzadas – equiparables al promedio del resto de personas – en un futuro esperanzadoramente cercano, particularmente con la investigación en curso de tratamientos etiológicos eficientes (incluyendo las nuevas terapias avanzadas: terapia génica, terapia celular e ingeniería tisular), pruebas sistemáticas pre y neonatales, y la consolidación definitiva de un amplio número de centros de referencia (*Cuéllar, 2014*).

El ivacaftor es un potenciador del Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR)

Santiago Cuéllar

Sociedad Española de Farmacología. santiago.cuellar.rodiguez@gmail.com

La fibrosis quística es el trastorno genético más común entre los individuos de raza blanca

Se trata de una enfermedad determinada genéticamente. A pesar de entrar en la categoría de *enfermedad rara* (<1:2.000), la fibrosis quística es el trastorno genético más común entre individuos de raza blanca, aunque su incidencia es muy variable incluso dentro de cada país. En Europa se estima globalmente en 1:8.000 individuos, yendo desde 1:1.500 en Irlanda hasta 1:25.000 en Finlandia, con incidencias entre 1:2.000 y 1:4.000 para Suecia, Francia, Italia, Holanda, Suiza y Gran Bretaña. En España, es de un caso de cada 5000 nacidos vivos (1:5.000), aunque uno de cada 35 habitantes son portadores sanos de la enfermedad.

El determinante genético consiste en la existencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR, que está localizado en el cromosoma 7. Hasta el momento se han descrito más de 2.000 mutaciones diferentes de dicho gen que pueden estar relacionadas con la fibrosis quística (*Ehre, 2014*), aunque la mayor parte de los casos se asocian con la mutación *Phe508del*; no obstante, no hay una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo. Por otro lado, además de la heterogeneidad alélica y de la posible ocurrencia de mutaciones múltiples en el mismo gen, existe una amplia gama de factores que puede influir en la expresión clínica (fenotipo) de la enfermedad, incluyendo el medio ambiente, el estilo de vida y la presencia otros diversos genes, mutados o no, que pueden condicionar el fenotipo.

La herencia genética de la fibrosis quística es de carácter autosómico recesivo, es decir, solo se llega a manifestar la enfermedad si los dos alelos del gen CFTR recibidos del padre y de la madre están alterados, mientras que si se hereda un alelo normal y uno defectuoso se adquiere la condición de portador sano de la enfermedad, con la posibilidad de transmitirla a la descendencia.

La disfunción de la proteína CFTR se produce por distintos mecanismos moleculares, que permiten agrupar las mutaciones en seis clases, aunque algunas mutaciones pueden incluirse en más de una. Las de clase I afectan

la biosíntesis de CFTR y dan lugar a los fenotipos más graves; representan el 5-10% globalmente, aunque entre los judíos suponen el 60% de las mutaciones presentes en pacientes con fibrosis quística; la mejor tipificada es la *Trp1282X*. Las de clase II afectan la maduración de la CFTR, dando lugar a un inadecuado procesamiento de la proteína y hacen que la CFTR esté mal plegada; la mutación supresora *Phe508del* explica la mayoría de las mutaciones en este grupo y, de hecho, alrededor del 90% de las personas con fibrosis quística son heterocigotos y un 40-50% son homocigotos para el *Phe508del*.

Las mutaciones de clase III afectan la regulación del canal o compuerta de cloruro. La mutación de sentido erróneo *Gly551Asp* es la tercera mutación CFTR más común, presente en el 4-5% de todos los pacientes con fibrosis quística en al menos un alelo. La clase IV agrupa a las mutaciones que determinan un flujo reducido de iones cloruro a través del canal. Se debe a que éste adopta una conformación anómala, impidiendo una permeación adecuada de los iones cloruro y reduciendo la probabilidad de apertura del canal; por lo general se trata de mutaciones leves. La *Arg117His* es la mutación más común de clase IV, con una frecuencia de 2-4%. Las mutaciones de clase V afectan la estabilidad del ARNm que permite transcribir la proteína CFTR, cuyo ejemplo característico es la mutación *3849+10kbC<T*, presente en menos de 1% de los pacientes con fibrosis quística. Finalmente, las mutaciones de clase VI afectan la estabilidad de la CFTR; en este sentido, el truncamiento (X) del extremo C (carboxi-terminal) de CFTR produce una proteína funcional pero que es inestable en la superficie de la membrana apical; su ejemplo mejor conocido es la *Gln1412X*.

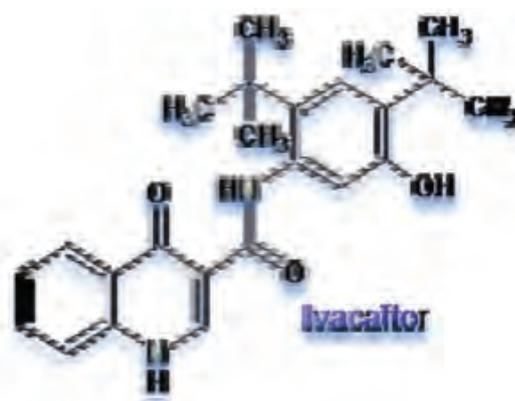
Cuando el canal de cloruro CFTR se encuentra alterado o no existe, como consecuencia de alguna mutación, se modifica la cantidad y la composición relativa de los fluidos, afectando a los órganos con tejido epitelial. En definitiva, la disfunción del CFTR provoca una excesiva absorción de fluidos y la correspondiente

Los datos clínicos apuntan a una mejora modesta, aunque clínicamente relevante y estadísticamente significativa

deshidratación de la superficie epitelial, que es responsable de la formación de un moco hiperviscoso (mucoviscidosis) con un aumento de la concentración mucina polimérica, característica de la fibrosis quística.

Lo que hace el **ivacaftor** es incrementar la actividad – residual es estos pacientes – del canal de cloruro (CFTR), debido a un aumento del tiempo durante el cual el canal permanece abierto. El fármaco parece ser capaz de producir en los pacientes tratados mejoras sostenidas – aunque modestas – en la función respiratoria, aumento de peso corporal e incremento del porcentaje de pacientes libres de exacerbaciones pulmonares, todo ello con una reducción sustancial de la concentración de cloruro en sudor. Sin embargo, por el momento, no se ha observado una correlación entre los resultados *in vitro* y la respuesta del cloro en el sudor o del volumen espiratorio máximo en un segundo o *VEMS* (AEMPS, 2015). Por otro lado, el mecanismo de acción y la respuesta de cloruro en sudor parecen ser independientes de la edad y debe tenerse en cuenta que puede haber enfermedad pulmonar sin que exista afectación del *VEMS*.

El ivacaftor es una molécula relativamente sencilla, seleccionada dentro de una serie formada por más de 228.000 pequeñas moléculas, sintetizadas con el fin de ser testadas mediante ensayos *in vitro* para identificar potenciadores de CFTR. Tras la selección del ivacaftor como potencial candidato, fue estudiado en líneas celulares epiteliales bronquiales humanas, tanto primarias como recombinantes (Van Goor, 2009).



Es importante distinguir entre tres categorías de fármacos potencialmente útiles por su acción sobre el CFTR: correctores, potenciadores y supresores. Los *correctores* permiten que la migración de las CFTR – tras su síntesis – hacia la membrana celular del epitelio respiratorio sea adecuada; los *potenciadores* permiten la activación del canal CFTR, incrementando su tiempo de apertura, mientras que los *supresores* impiden la finalización prematura de la síntesis de CFTR provocada por las mutaciones sin sentido que contienen codones de truncamiento.

Los datos clínicos disponibles (EMA, 2012, 2014 y 2015) son limitados, aunque apuntan claramente a una modesta mejoría de la función respiratoria, con incrementos del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo – *VEMS* – en torno al 10-13%, pero estadísticamente significativa y clínicamente relevante; en cualquier caso, es superior al conseguido con los tratamientos utilizados actualmente (AEMPS, 2015). Un aspecto interesante es que la respuesta al tratamiento con ivacaftor se mantuvo constante durante al menos un año, tanto en adultos como en niños (≥ 6 años) con la mutación *Gly551Asp*. Otras variables utilizadas, como las variaciones de la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario revisado para fibrosis quística (*CFQ-R*), la de la concentración de cloruro en el sudor y la del peso corporal (y de la altura, en el caso de los pacientes pediátricos), así como la reducción del riesgo de experimentar exacerbaciones pulmonares (en los pacientes adultos), complementan un perfil terapéutico favorable. Asimismo, el ivacaftor presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, con una incidencia general de eventos adversos similar a la registrada con placebo. En los estudios clínicos controlados, los eventos adversos descritos con más frecuencia fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, congestión nasal, erupciones cutáneas, rinitis y vértigo (Cuéllar, 2015).

A pesar de estos perfiles terapéuticos y toxicológicos moderadamente satisfactorios, conviene recordar que

El ivacaftor supone un avance esperanzador pero su utilidad está limitada a una muy pequeña minoría de pacientes, que requerirán un tratamiento continuo

el tratamiento no es curativo y, por tanto, sería preciso mantener de forma crónica el tratamiento a lo largo de la vida (o, al menos, durante periodos prolongados), lo cual plantea la duda sobre la durabilidad de la eficacia y de la seguridad a largo plazo (aunque los datos a un año sugieren estabilidad en la respuesta). Por otro lado, los datos clínicos más consistentes – siempre relativamente – corresponden a pacientes con fibrosis quística con la mutación *Gly551Asp*, mientras que los correspondientes a otras mutaciones de clase III son mucho más limitados. Por otro lado, existen numerosas lagunas de información sobre la eficacia y la seguridad en determinadas poblaciones de pacientes, particularmente en menores de 6 años, embarazadas, con insuficiencia hepática grave, bajo tratamiento con fármacos inhibidores del citocromo *CYP3A4* (implicado en el metabolismo hepático del ivacaftor) o trasplantados.

Aunque la fisiopatología de la enfermedad es similar en adultos y población pediátrica, las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de la edad. En general, el deterioro de la función respiratoria es menor en niños y en adolescentes que en adultos, mientras que el mecanismo de acción del fármaco y la respuesta relativa a la concentración de cloruro en sudor son independientes de la edad, ya que la glándula sudorípara no se desestructura con el tiempo y la enfermedad. Por otro lado, puede haber enfermedad pulmonar sin que exista afectación del VEMS; en este sentido, la enfermedad pulmonar es aparente en un 40-50% de niños y adolescentes mientras que menos del 20% de

estos pacientes presentan un VEMS $\leq 90\%$.

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS, 2015)*, la decisión de iniciar tratamiento con ivacaftor deberá tomarse de manera individual, considerando la situación clínica de cada paciente, así como el tratamiento que esté recibiendo, y que generalmente incluye fisioterapia respiratoria, dornasa alfa, suero salino hipertónico, antibióticos inhalados, etcétera. Asimismo, en aquellos pacientes que inicien tratamiento con ivacaftor, la necesidad de mantener el mismo deberá ser reevaluada periódicamente en base a su efectividad.

Sin duda, el ivacaftor representa un avance esperanzador en la lucha contra la fibrosis quística, al ser el primer medicamento que actúa sobre uno de los componentes biomoleculares ligados etiológicamente a la enfermedad. Sin embargo, su utilidad está limitada a los pacientes con mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR, que representan menos del 5% de todos los casos. Por el contrario, el ivacaftor ha demostrado ser ineficaz en los cuadros ligados a mutaciones de clase II, en particular la *Phe508del (F508del)* responsables de al menos un 50% de los casos de fibrosis quística. Esto implica que el ivacaftor es lo que se conoce como un *medicamento ultra-huérfano*, en tanto que las variantes genéticas de la fibrosis quística recogidas en las indicaciones autorizadas hacen que adquiera la condición de *enfermedad ultrarara*, considerando como tal a aquella que afecta a menos de 40.000 pacientes en toda la Unión Europea.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Informe de Posicionamiento Terapéutico de ivacaftor (Kalydeco®). 17 de junio de 2015. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ivacaftor-kalydeco-aprobado-GCPT.pdf>
2. **Bellón G.** Fibrosis quística. www.orpha.net (2006)
3. **Cuéllar Rodríguez S.** Fibrosis quística. *Panorama Actual Med.* 2014, 38(376): 711-21.
4. **Cuéllar Rodríguez S.** Ivacaftor (Kalydeco®) en fibrosis quística (mucoviscidosis). *Panorama Actual Med* 2015; 39(386): 681-90.
5. **Ehre C, Ridley C, Thornton DJ.** Cystic fibrosis: An inherited disease affecting mucin-producing organs. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 52C: 136-45. doi: 10.1016/j.biocel.2014.03.011.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Kalydeco. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. 26 February 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500185166.pdf
7. **European Medicines Agency (EMA).** Kalydeco. Assessment report. EMA/523198/2014. 26 June 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002494/WC500130766.pdf
8. **European Medicines Agency (EMA).** Kalydeco. Assessment report. EMA/473279/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002494/WC500130766.pdf
9. **Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC).** Libro blanco de la atención a la fibrosis quística (2010). <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/31.pdf>
10. **Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al.** Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(44): 18825-30. doi: 10.1073/pnas.0904709106.

Vedolizumab (Entyvio®): colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, una glucoproteína que es expresada mayoritariamente en la membrana de los linfocitos T colaboradores (Th) que migran al intestino, que son considerados como agentes implicados en los cuadros inflamatorios de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Entyvio® sido autorizado para el tratamiento de cuadros activos moderados a graves de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Mediante la unión a la integrina $\alpha 4\beta 7$ a la membrana de los linfocitos T colaboradores (Th), vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a la *molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1* (MadCAM-1), que se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a través del endotelio al parénquima del tubo gastrointestinal en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, no se une a otras integrinas, como la $\alpha 4\beta 1$ y la $\alpha E\beta 7$, ni inhibe su función; tampoco se une a la *molécula de adhesión celular vascular 1* (VCAM-1), ni parece afectar al recuento de neutrófilos, linfocitos T citotóxicos y linfocitos B facilitadores. Esta acción selectiva sobre la integrina $\alpha 4\beta 7$ permite reducir la inflamación del tracto gastrointestinal, sin afectar a la vigilancia inmunológica de otros sistemas o aparatos (nervioso, vascular, etc.), como ocurre con el natalizumab.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos humanos. Está formado por dos cadenas ligeras de la subclase kappa (κ) y otras dos cadenas pesadas IgG1, unidas por puentes disulfuro (-S-S-), formando la característica estructura en Y de las inmunoglobulinas IgG1. Cada molécula contiene doce enlaces disulfuro intracatenarios y cuatro intercatenarios; tiene un peso molecular de 146,85 kD. Guarda un cierto paralelismo estructural y biológico con el **natalizumab**, el cual se une preferentemente a la integrina $\alpha 4\beta 1$ (frente a la $\alpha 4\beta 7$

a la que se une el vedolizumab). Esto implica que el natalizumab bloquea la interacción con su receptor análogo, la *molécula de adhesión celular vascular 1* (VCAM-1), y a los ligandos *osteopontina* y *segmento de conexión 1* (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina; adicionalmente, el natalizumab también bloquea la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ con la *molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1* (MadCAM-1).

El ensayo pivotal realizado en pacientes con **colitis ulcerosa** (Feagan, 2103; estudio GEMINI 1) muestran un beneficio clínico neto del tratamiento con vedolizumab, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento, incluyendo a pacientes tratados previamente con terapia convencional como en pacientes no respondedores a fármacos anti-TNF α , aunque estos datos han sido obtenidos frente a placebo. No se dispone de ensayos clínicos directamente comparativos con los fármacos anti-TNF α actualmente autorizados para esta indicación: infliximab y golimumab. En general, los resultados de la fase de inducción mostraron unas tasas de respuesta clínica a las seis semanas del 47,1% entre los pacientes tratados con vedolizumab y del 25,5% con placebo; asimismo, las tasas de remisión clínica fueron del 16,9% vs. 5,4%, mientras que las de curación de la mucosa colónica fueron del 40,9% vs. 24,8%, diferencias todas ellas significativas. Por lo que respecta a la fase mantenimiento, las tasas de remisión clínica a un año fueron del 42-45% vs. 16%, las de remisión durable del 52-57% vs. 24% (placebo), las de curación clínica de la mucosa colónica fueron del 52-56% vs. 20% y las de remisión clínica sin recurrir a la administración de corticosteroides fueron del 31-45% vs. 14%.

Por lo que respecta a los resultados obtenidos en los pacientes con **enfermedad de Crohn** (Sandborn, 2013; estudio GEMINI 2), mostraron unas tasas de respuesta y de remisión clínica algo inferiores que en los pacientes con colitis ulcerosa, tanto en inducción como en mantenimiento. En concreto, las tasas de remisión clínica a las seis semanas son 15 vs. 7% con placebo, mientras que las de respuesta clínica mejorada fueron del 31% vs. 26%, una diferencia que no es estadísticamente significativa. Aún más, entre los pacientes que previamente habían sido tratados

infructuosamente con fármacos anti-TNF α , las tasas de remisión clínica en la semana sexta fueron del 15% vs. 12%, con una diferencia no significativa. Para que esta diferencia alcanzase la significación hubo de esperarse a la décima semana (26% vs. 12%), aunque sí hubo mejor respuesta clínica mejorada a la sexta semana (39% vs. 22%). En cuanto a la fase de mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn, las tasas de remisión clínica a 52 semanas fueron del 36-39% vs. 22% y las de respuesta mejorada del 43-46% vs. 30%. Las tasas de remisión clínica en pacientes que no recurrieron a los corticosteroides fueron del 29-32% vs. 16%. No fue estadísticamente significativa la diferencia de las tasas de respuesta durable de vedolizumab y de placebo en estos pacientes (16-21% vs. 14%). En general, comparando indirectamente el vedolizumab con las alternativas disponibles en la enfermedad de Crohn, el efecto es modesto, particularmente en pacientes con tratamiento anti-TNF α previo insatisfactorio. Sin embargo, debe tenerse presente las escasas opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes, para los que el vedolizumab puede representar una cierta ayuda; además, el perfil de seguridad de vedolizumab en enfermedad de Crohn parece similar al de otros tratamientos biológicos (Cuéllar, 2015). En cualquier caso, hasta el momento, no se ha identificado ningún caso de inmunosupresión sistémica ni de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), un síndrome extremadamente raro (5:10.000), descrito en algunos pacientes tratados con natalizumab,

especialmente varios dos años de tratamiento continuado (AEMPS, 2010).

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico* (AEMPS, 2015) vedolizumab constituye una alternativa más de tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave que hayan fracasado al tratamiento con terapia convencional o con fármacos anti-TNF α . Por otra parte, en pacientes con enfermedad de Crohn, vedolizumab no representa una alternativa porque los datos obtenidos sugieren un efecto modesto en cuanto a la eficacia y un retraso en la inducción a la remisión en comparación con otros agentes biológicos; sin embargo, debido a las escasas alternativas terapéuticas en pacientes con fallo o intolerancia a los anti-TNF α , vedolizumab podría representar una opción de tratamiento en estos pacientes.

Por otro lado, no se dispone actualmente de datos sobre la utilización conjunta de vedolizumab con otros inmunomoduladores o con agentes anti-TNF α . En este sentido, sería especialmente interesante determinar la utilidad terapéutica de este tipo de combinaciones, sobre todo teniendo en cuenta los antecedentes existentes (Colombel, 2010), que muestran que la combinación de agentes anti-TNF α con tiopurinas se asocia con una mayor probabilidad de remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn sin necesidad de recurrir a los corticosteroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios (2010/02): Natalizumab (Tysabri®) y leucoencefalopatía multifocal progresiva: actualización de la información; 21 de enero de 2010.
2. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®). Fecha de publicación: 10 de junio de 2015. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>
3. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al; SONIC Study Group**. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383-95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
4. **Cuéllar Rodríguez S**. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Panorama Actual Med*. 2014; 38(374): 455-71.
5. **Cuéllar Rodríguez S**. Vedolizumab (Entyvio®) en colitis ulcerosa y enfermedad de Cron. *Panorama Actual Med* 2015; 39(386): 691-8.
6. **European Medicines Agency (EMA)**. Entyvio®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/381071/2014; EMEA/H/C/002682*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf
7. **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, et al; GEMINI 1 Study Group**. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
8. **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, et al; GEMINI 2 Study Group**. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 711-21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.

Riesgo de bradicardia grave y bloqueo cardiaco asociado a la administración de ▼ Harvoni[®], y la combinación de ▼ Sovaldi[®] más ▼ Daklinza[®], con amiodarona

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 27 de abril de 2015
Ref: MUH (FV), 6/2015

Acaba de finalizar la revisión europea acerca del posible efecto bradicardizante de la administración conjunta de determinadas combinaciones de medicamentos frente a la hepatitis C con amiodarona

Acaba de finalizar la revisión europea acerca del posible efecto bradicardizante de la administración conjunta de determinadas combinaciones de medicamentos frente a la hepatitis C con amiodarona.

En concreto y hasta abril de 2015, se han notificado un total de ocho casos de bradicardia grave o bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni[®] (sofosbuvir y ledipasvir), y con la combinación de Sovaldi[®] (sofosbuvir) y Daklinza[®] (daclatasvir), en pacientes que se encontraban en tratamiento previo con el citado antiarrítmico. En tres de estos casos se estaba administrando amiodarona y Harvoni[®] y en los cinco restantes amiodarona más una combinación de Sovaldi[®] y Daklinza[®]. Uno de los ocho pacientes falleció a causa de una parada cardiaca y dos precisaron de la implantación de un marcapasos.

En todos los casos, el inicio de la bradicardia tuvo lugar dentro de las primeras 24 horas después de instaurar el tratamiento frente a la hepatitis C. En dos pacientes la reintroducción de la terapia antiviral en el contexto del tratamiento continuado con amiodarona provocó la recurrencia de la bradicardia. En un paciente la reintroducción del tratamiento frente a la hepatitis C después del primer episodio dio lugar a un nuevo cuadro de bradicardia a pesar de haber retirado la amiodarona 8 días antes, pero no volvió a recurrir cuando se reintrodujo el tratamiento frente a la hepatitis C 8 semanas después de retirar el antiarrítmico.

El mecanismo de acción subyacente no ha podido establecerse. Se están investigando casos adicionales que implican el uso combinado de sofosbuvir con diferentes antivirales de acción directa como aclastavir o ledipasvir, así como

otros en los que los pacientes no se encontraban en tratamiento con amiodarona.

En base a lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Realizar seguimiento de aquellos pacientes en tratamiento con amiodarona a los que se les instaure terapia concomitante con Harvoni[®] o con una combinación de Sovaldi[®] y Daklinza[®]. Asimismo y dada la prolongada vida media de este antiarrítmico, se deberá vigilar también a aquellos pacientes que inicien terapia con los citados antivirales y hayan suspendido amiodarona en los meses previos.**
- **En pacientes que se encuentren en tratamiento con Harvoni[®] o con una combinación de Sovaldi[®] y Daklinza[®], administrar amiodarona, sólo si otros antiarrítmicos están contraindicados o no han sido tolerados por el paciente.**
- **Si su administración es inevitable, los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, especialmente durante la primera semana de tratamiento. A aquellos que presenten alto riesgo de desarrollar bradicardia se les realizará la monitorización en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas posteriores a la instauración concomitante de amiodarona.**
- **Informar a los pacientes que se encuentren en tratamiento con amiodarona y Harvoni[®] o con amiodarona más Sovaldi[®] y Daklinza[®] acerca del riesgo de bradicardia, y advertirles de que deben consultar con un médico, en caso de experimentar síntomas sugestivos.**

Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de junio de 2015
Ref: MUH (FV), 7/2015

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con estos medicamentos, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización del paciente

Canagliflozina (▼Invokana®), dapagliflozina (▼Forxiga®, ▼Xigduo®, éste último combinado con metformina) y empagliflozina (▼Jardiance®) son antidiabéticos orales, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) autorizados para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (bien en monoterapia o en asociación con otros medicamentos hipoglucemiantes).

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con estos medicamentos, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización del paciente. Un tercio de los casos notificados hasta la fecha ocurrieron en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, indicación no autorizada.

En muchos de los pacientes la presentación del cuadro clínico fue inusual, con ascensos moderados de los niveles de glucosa en sangre (niveles por debajo de los 250 mg/dl), sin hiperglucemia concomitante como es habitual en la cetoacidosis diabética, incluso en algún paciente llegó a producirse hipoglucemia. Esta presentación atípica puede retrasar el diagnóstico.

Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente por el que estos inhibidores de SGLT2 podrían desencadenar una cetoacidosis diabética. Se ha iniciado una revisión detallada de toda la información disponible, y entre tanto **se recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **Realizar monitorización de cuerpos cetónicos en los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética incluso cuando los niveles de glucemia no**

sugieran el diagnóstico.

- **Informar a los pacientes en tratamiento sobre la sintomatología de la cetoacidosis diabética y de la necesidad de acudir al médico en el caso de que estos se presenten.**

Recomendaciones para los pacientes:

- Los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos medicamentos no deberán dejar de tomarlo sin consultar previamente con su médico ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.
- En el caso de aparición de síntomas que pudieran hacerles pensar que están sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia) deberán ponerse en contacto inmediatamente con un médico.

Riesgo de alergia y reacciones cutáneas por ambroxol y bromhexina

El ambroxol y la bromhexina son agentes mucolíticos que reducen la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión en procesos catarrales y gripales. Ambos están indicados para el tratamiento de adultos y niños a partir de 2 años.

Se ha llevado a cabo en Europa una revisión del perfil de seguridad de ambroxol y de bromhexina tras la notificación de reacciones alérgicas y cutáneas graves asociadas a la administración de ambroxol. Estas reacciones incluían eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrosis tóxica epidérmica y exantema pustuloso agudo generalizado. El ambroxol es un metabolito de la bromhexina,

por lo que el riesgo de reacción anafiláctica y de reacciones cutáneas graves es aplicable también a esta última.

En la revisión de la literatura científica llevada a cabo se identificaron varios casos similares. Si bien el riesgo de presentar estas reacciones es bajo, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos para incluir el riesgo de reacciones cutáneas graves. Se incluirá asimismo, **la recomendación de interrumpir el tratamiento inmediatamente si aparecen síntomas de hipersensibilidad o reacciones cutáneas.**

Osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos intravenosos

El riesgo de ONM asociado al uso de ácido zoledrónico es bajo y se va a establecer una tarjeta recordatorio y recomendaciones para el paciente sobre este asunto

Tras la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia del medicamento Aclasta® (ácido zoledrónico), se van a introducir nuevas medidas para minimizar el riesgo ya conocido de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Si bien el riesgo de ONM asociado al uso de ácido zoledrónico es bajo, se va a llevar a cabo la actualización de la información de producto y se va a establecer una tarjeta recordatorio con información importante y recomendaciones para el paciente sobre este asunto.

En esta tarjeta se recordará a los pacientes la necesidad de informar a su médico acerca de cualquier problema dental que presenten antes de iniciar el tratamiento, de mantener una buena higiene dental, y acudir a su médico y a su dentista si aparece cualquier molestia, así

como de informar a este último sobre el tratamiento con Aclasta.

Estas medidas se implementarán para Aclasta (ácido zoledrónico) y se adoptarán en futuras revisiones a lo largo de este año y el siguiente para otros bifosfonatos intravenosos empleados para el tratamiento de la osteoporosis o para la prevención de complicaciones óseas asociadas a tumores, así como para denosumab.

Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de julio de 2015
Ref: MUH (FV), 8/2015

A través de esta Nota, la AEMPS ha informado sobre el inicio de la revisión europea de la información disponible sobre el síndrome de dolor regional complejo y el síndrome de taquicardia postural ortostática, y su posible relación con la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano.

La citada evaluación se puso en marcha tras haberse notificado varios casos de alguno de estos síndromes en niñas a las que se les administró la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH). Ambos síndromes, que hay que tener en cuenta que pueden presentarse también en personas no vacunadas, ya fueron

evaluados como parte de las actividades habituales de farmacovigilancia sin poder concluir una relación causal con la vacunación. En estos momentos, se ha considerado importante actualizar el análisis para aclarar si su frecuencia es mayor a la esperada en personas vacunadas frente al VPH.

El inicio de esta revisión no conlleva en el momento actual ningún cambio en las condiciones de autorización de las mencionadas vacunas, permaneciendo el balance beneficio-riesgo de las mismas positivo. La AEMPS informará puntualmente sobre las conclusiones que se alcancen.

Agresión y comportamiento agresivo con aripiprazol

El aripiprazol es un antipsicótico empleado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños de más de 15 años y para tratar episodios maníacos en pacientes mayores de 13 años con trastorno bipolar.

Durante el periodo post comercialización del medicamento se han notificado un número significativo de casos de agresión relacionados con el uso de aripiprazol. Adicionalmente en la bibliografía científica ya había sido descrito un posible mecanismo biológico para esta

asociación, relacionado con la activación dopaminérgica por aripiprazol en ciertas áreas cerebrales.

Tras la revisión de toda la información disponible tanto en la literatura científica como en los casos notificados y su plausibilidad biológica, se ha decidido incluir agresión como reacción adversa en la información de producto.

Hipertensión arterial pulmonar con interferón alfa y beta

Como consecuencia de una señal de seguridad generada en Francia en base a casos notificados, que relacionaba la administración de interferón alfa y beta con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, se inició a nivel europeo, una revisión de la información disponible sobre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos notificados desde la comercialización, así como la totali-

dad de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos clínicos y no clínicos del producto.

En base a toda esta información el PRAC concluyó que con la evidencia científica disponible no se puede excluir una relación de causalidad entre el uso de interferones e hipertensión pulmonar arterial.

Trabectedina y riesgo de fuga capilar

El síndrome de fuga capilar (SFC) es un trastorno muy poco frecuente caracterizado por ataques de extravasación plasmática y colapso vascular (hipotensión), acompañado de hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los episodios varían en gravedad y frecuencia y pueden ser mortales.

El PRAC ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clíni-

cos y publicaciones en la literatura científica sobre la aparición de SFC en pacientes tratados con el agente antineoplásico trabectedina (Yondelis®). Con la evidencia disponible, se ha concluido que existe una posible relación de causalidad entre la aparición de SFC y la administración de trabectedina y que debe informarse de ésta a los profesionales sanitarios a través de la ficha técnica del producto.

Latanoprost y trastornos oculares

Tras el cambio de formulación de Xalatan® colirio, se ha detectado un aumento de la notificación de casos de irritación ocular presentados tras la administración del fármaco. Parece ser que el pH más bajo de la nueva formulación puede estar relacionado con esta alte-

ración visual, aunque no pueden descartarse otros factores. Debe advertirse a los pacientes que reciben Xalatanr sobre la importancia de solicitar atención médica si experimentan una irritación ocular excesiva.

Eventos cardiovasculares asociados a medicamentos con alto contenido en sodio

A raíz de un estudio publicado en 2013 que mostraba la relación entre sodio y problemas cardiovasculares y en particular hipertensión arterial, se inició una revisión del posible impacto del contenido de sodio como excipiente de los medicamentos para mejorar su solubilidad (en general preparados efervescentes, dispersables o para preparar soluciones).

Una vez finalizada dicha revisión, el PRAC acordó que los medicamentos con alto contenido en sodio, definido como una dosis diaria igual o superior a 17 mmol (20% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS), y que se emplean en tratamientos a largo plazo (>1 mes) o se usan habitualmente (más de dos días a la semana), deben tener claramente es-

pecificado que se trata de medicamentos con un alto contenido en sodio.

Dicha información se considera relevante para aquellos pacientes que siguen dietas bajas en sodio. La advertencia permitirá a los profesionales sanitarios y a los pacientes elegir el tratamiento más adecuado en función de su riesgo cardiovascular individual y de la disponibilidad de formulaciones bajas en sodio.

La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados por los criterios mencionados, serán actualizados en un periodo máximo de 12 meses a partir de la publicación de nueva guía de excipientes.

Leflunomida y colitis

Tras la notificación de varios casos de colitis en pacientes que estaban recibiendo leflunomida, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) estudió toda la evidencia clínica disponible, procedente de los casos de notificación espontánea de

sospechas de reacciones adversas, ensayos clínicos y de la literatura científica, confirmando la asociación entre la administración de leflunomida y la posible aparición de colitis incluyendo colitis microscópica.

Natalizumab y anemia hemolítica

Teniendo en cuenta los datos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como la evidencia científica publicada, se ha concluido que la aparición de anemia y anemia hemolítica se puede

asociar al tratamiento con natalizumab, por lo que se incluirán estas reacciones adversas en la ficha técnica y se modificará el prospecto en consecuencia.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y lupus eritematoso cutáneo subagudo

Se ha descrito la posible asociación entre la administración de IBP y la aparición de LECSA

Ha finalizado la evaluación europea que se ha estado llevando a cabo sobre los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y su posible relación con casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA). La asociación temporal entre la aparición de los casos de LECSA y la administración del IBP; la presentación y tipo de lesiones; la mejoría del paciente tras la suspensión del medicamento y la reaparición del cuadro clínico tras su reintroducción, así como el número de publicaciones asociadas, sugieren

la posible asociación entre la administración de IBP y la aparición de LECSA.

En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos para incluir esta reacción adversa. Asimismo se incluirá en la información del producto la recomendación de solicitar ayuda médica si el paciente presenta síntomas sugestivos de esta patología.

Donepezilo y rabdomiolisis

La rabdomiolisis aparecía más frecuentemente al inicio del tratamiento con donepezilo o tras llevar a cabo aumentos de dosis

Recientemente ha concluido la evaluación europea realizada en torno a la posible relación existente entre la administración de donepezilo y la aparición de rabdomiolisis. Durante dicha evaluación se ha puesto de manifiesto que aunque la rabdomiolisis puede ser una complicación del síndrome neuroléptico maligno ambas reacciones adversas pueden ocurrir de manera independiente tras la administración del citado principio activo. Durante la evaluación realizada se observó que la rabdomiolisis aparecía más frecuentemente al inicio del tratamiento con donepezilo o tras llevar a cabo aumentos de dosis.

Informe sobre uso de medicamentos en situaciones especiales

Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
6 de agosto de 2015

El uso de medicamentos después de la autorización de comercialización y hasta la decisión de precio/ financiación y representa uno de los mayores problemas, especialmente en el caso de medicamentos huérfanos y oncológicos

El acceso a los medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo, uso fuera de indicación y extranjeros) es una necesidad sanitaria. Muchas de estas necesidades médicas no cubiertas se dan en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado.

El uso de medicamentos en situaciones especiales se refiere al uso de medicamentos no autorizados o fuera de las condiciones autorizadas, y comprende tres situaciones distintas bien delimitadas en la legislación (Real Decreto 1015/2009):

- (a) el uso de medicamentos en investigación o uso compasivo,
- (b) el uso de medicamentos extranjeros (medicamentos no autorizados en España pero si en otros países, y
- (c) el uso "off-label" (medicamentos fuera de las condiciones de uso autorizadas o uso fuera de indicación).

La legislación limita el uso de cada una de ellas para aquellas situaciones excepcionales en las que no existe ninguna otra alternativa terapéutica comercializada y contempla dos situaciones distintas para cada una de ellas, el uso individual o aquellas situaciones en que pueda existir un uso colectivo (que la legislación denomina, respectivamente, autorización temporal de uso, protocolo de uso o recomendaciones de uso).

El procedimiento es absolutamente garantista requiriendo para su autorización el consentimiento informado de un paciente, la solicitud de un médico especialista, el visto bueno de

las direcciones asistenciales de los centros dependientes de las comunidades autónomas, la conformidad del promotor o compañía farmacéutica, y, finalmente, la autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El uso de medicamentos después de la autorización de comercialización y hasta la decisión de precio/ financiación puede ser considerado como una cuarta categoría y representa uno de los mayores problemas, especialmente en el caso de medicamentos huérfanos y oncológicos. Tiene características especiales pero desde el punto de vista administrativo se maneja igual que el compasivo.

La legislación española no establece si el titular o promotor del medicamento debe o no cobrar por éste aunque, por norma general, no suelen cobrar por los medicamentos en uso compasivo y si por los medicamentos autorizados en España o en otro país. Este es un aspecto en el que sin duda se puede trabajar para clarificarlo, pero teniendo en cuenta las diferentes necesidades que se cubren en cada uno de ellos. En este sentido entendemos que las necesidades del paciente deben imperar.

Finalmente, ningún medicamento utilizado en situaciones especiales puede ser objeto de promoción por parte del promotor, solicitante o titular de la autorización de comercialización.

Uso compasivo

El uso compasivo es lo que se conoce en el mundo como acceso precoz (antes de la autorización) a los medicamentos. El acceso precoz engloba realmente el uso compasivo individual, el uso compasivo de cohorte (o autorización temporal de uso) y el acceso expandi-

De los medicamentos que se autorizan como uso compasivo, aproximadamente la mitad corresponden a medicamentos que no han sido presentados aun a autorización

do (ensayos clínicos con criterios de inclusión menos estrictos). Por las características de estas situaciones, el uso compasivo se circunscribe al ámbito hospitalario.

De los medicamentos que se autorizan como uso compasivo, aproximadamente la mitad corresponden a medicamentos que no han sido presentados aun a autorización (la mayor parte de los casos porque se encuentran todavía en desarrollo clínico y no han sido autorizados en ningún país del mundo, y una minoría que ya han sido autorizados en otros países, sobre todo la FDA, pero no en la UE); La otra mitad se corresponde con medicamentos que ya han sido autorizados en la UE y están pendientes de la decisión sobre precio y financiación. En un pequeño porcentaje el medicamento se presentó a autorización y no fue autorizado bien por retirada de la solicitud durante la evaluación, bien por opinión negativa.

La inmensa mayoría de usos compasivos autorizados lo son para pequeñas cohortes de pacientes. Sólo el 22,5% de los medicamentos superaron los 100 pacientes. Con una gran diferencia sobre el resto de áreas terapéuticas, la oncología es el campo en el que mayor número de medicamentos de uso compasivo se autorizan. El área de oncología no sólo es la que representa porcentualmente un mayor número de medicamentos, sino que representa casi la mitad de los usos compasivos autorizados (pacientes) y del gasto total en uso compasivo.

Medicamentos extranjeros

Los medicamentos extranjeros vienen a cubrir tres necesidades especiales:

- (a) medicamentos que no están autorizados en España (y nunca lo han estado), aunque sí pueden estar o haber estado autorizados sus principios activos y ser necesaria otra forma farmacéutica no disponible en España,
- (b) medicamentos que están autorizados en España pero que tienen problemas de suministro y que temporalmente se importan como medicamentos extranjeros

para cubrir esa necesidad puntual (por lo general, volúmenes importantes), y

- (c) medicamentos que han estado autorizados en España y que, generalmente por problemas de calidad o pérdida de interés comercial, han dejado de comercializarse en España siendo necesaria su importación como medicamento extranjero (por lo general, volúmenes bajos).

Hay que señalar que el precio al que se traen estos medicamentos extranjeros suele ser el precio autorizado en España para el medicamento sustituido y que, en la mayor parte de estos casos, es el propio laboratorio titular el que corre con la diferencia de precio cuando esta existe. Cuando ello no es posible se busca el precio internacional más bajo cuando existen varias ofertas diferentes.

Uso fuera de indicación

La legislación dejó fuera de la autorización centralizada el uso de medicamentos fuera de indicación o fuera de las condiciones de uso autorizadas por entenderse que dicha centralización era una carga administrativa desmesurada (hay que tener en cuenta que la inmensa mayoría del uso fuera de indicación son usos incluso bien establecidos de los medicamentos). La legislación sí dejó en manos de la Agencia la posibilidad de establecer recomendaciones de uso en aquellos casos en los que pudiera preverse un problema asociado de seguridad o un impacto significativo para el sistema. En este sentido se han establecido recomendaciones de uso en unos pocos casos, siendo la intención ir a más en colaboración con las CCAA.

La Agencia no dispone de datos sobre el uso fuera de indicación. La potenciación de la política de recomendaciones posibilitaría establecer información clara para pacientes y profesionales, indicadores y un control ejercido con los mecanismos disponibles sobre aquellas situaciones que puedan tener mayor impacto sobre la seguridad o el gasto en el Sistema Nacional de Salud.

La inmensa mayoría de usos compasivos autorizados lo son para pequeñas cohortes de pacientes

Medicamentos después de la autorización de comercialización y hasta la decisión de precio/financiación

El mayor problema actualmente es la gestión de los medicamentos entre el periodo de autorización y la decisión de precio y financiación por dos hechos:

- (a) por un lado, pese a que el número de nuevos pacientes/año se mantiene estable crece el número de autorizaciones totales por las continuaciones de tratamiento dado que los medicamentos no terminan de estar comercializados de forma efectiva (esto ha mejorado notablemente en los últimos dos años);
- (b) por otro, mientras que hay programas de acceso precoz en los que el titular no empieza a cobrar por el medicamento hasta que existe esta decisión sobre precio y financiación, otros cobran el medicamento desde la primera comercialización en el mundo (EEUU, generalmente) o Europa (Alemania, generalmente), lo cual termina aumentando el coste en estos programas debido a que el precio en el país de origen es más caro.

Una alternativa sería denegar estos usos compasivos. Sin embargo, es difícil de explicar que un paciente pueda beneficiarse de un tratamiento el día -5 antes de la autorización y otro similar no lo pueda hacer el día +5 después de la autorización, cumpliendo los mismos criterios.

La Agencia maneja las autorizaciones de uso compasivo con criterios restrictivos que no se hacen explícitos para los profesionales con el fin de no generar demanda por su parte. Intentamos gobernar el periodo entre la autorización y el precio con un criterio consensuado con las CCAA a través de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT).

Las claves para gestionar esta situación, en nuestra opinión, estaría en:

- (1) esta interpretación restrictiva del acceso (el medicamento aún no tiene decisión de precio/financiación) que se puede hacer a través del IPT y el GCPT,
- (2) con un acuerdo para que el medicamento (se administre lo que se administre) se pague al precio al que finalmente salga financiado o, si no sale financiado, se dé gratuitamente, y
- (3) restringiendo este periodo de tiempo a solo unos meses (seis como norma general como marca el proyecto de RD de precio/financiación o menos en casos especiales como los huérfanos).

Rosa Ana Serrano Benavente¹, Ana Pérez Ruiz¹, Esther Martín Auriolles².

¹Médico adjunto de la UGC de Urgencias y Cuidados críticos del Hospital Comarcal de la Axarquía. Vélez-Málaga. Málaga. ² Médico de Familia. Directora UGC "La Roca", Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce.

Agranulocitosis por Metamizol

MOTIVO DE CONSULTA: ODINOFAGIA

HISTORIA CLÍNICA:

Mujer anglosajona de 67 años con alergia a amoxicilina-clavulánico y ácido acetil salicílico, asma persistente moderada y fibrilación auricular paroxística

Anamnesis: Mujer anglosajona de 67 años con alergia a amoxicilina-clavulánico y ácido acetil salicílico, asma persistente moderada y fibrilación auricular paroxística; en tratamiento con flecainida 100mg (1comp/12h), dabigatran 150mg/12h y symbicort turbohaler 160/4,5 ug (2 aplicaciones/12h). Sin hábitos tóxicos.

Desde hace 7 días presenta odinofagia intensa que le impide incluso tragar saliva, sin fiebre asociada. Valorada por su médico instauró tratamiento con eritromicina 500mg (1comp/8h) e ibuprofeno 600mg (1comp/8h) durante 7 días, sin que se evidencie mejoría, por lo que es derivada al hospital para valoración. Hace 2 semanas presentó traumatismo en hombro derecho y se le prescribió metamizol que lo tomó tres veces al día durante una semana.

Exploración física: presión arterial: 100/80 mmHg, frecuencia cardiaca: 95 lpm, frecuencia respiratoria: 16 rpm, saturación de oxígeno: 97%, y afebril.

Mal estado general. Eupnéica. Faringe hiperémica sin exudados, con edema en suelo de la boca, lengua vellosa negra, adenopatías laterocervicales dolorosas. Sin signos meníngeos.

Tórax: tonos rítmicos sin soplos, murmullo vesicular conservado.

Abdomen: normal. Miembros inferiores: pulsos simétricos, sin signos de trombosis.

Pruebas complementarias:

ECG: Ritmo sinusal a 90 lpm

Analítica: Leucocitos 600/mm³, 10 neutrofi-

los/mm³, PCR 575 mg/dL, serología negativa, ASLO negativo; resto analítica normal.

Radiografía de tórax: normal.

Frotis sanguíneo: neutropenia severa de origen medicamentoso (informe hematológico).

Interconsulta ORL: microplacas micóticas con lengua vellosa negra sugestivas de micosis orofaringe moderada.

Enfoque familiar: Residente con su marido en nuestra comarca 6 meses al año, resto del año en Inglaterra.

Juicio clínico: Agranulocitosis por metamizol.

Evolución: Durante su ingreso tras tratamiento durante 7 días con factores estimulantes formadores de colonias granulocíticas (filgrastim 30Mu/0,5ml subcutánea cada 24 horas), antibioterapia de amplio espectro (piperacilina-tazobactam 4/0,5g IV/6h) y antimicótico parental (fluconazol 2mg/ml 100mg IV/24h).

Presentó buena evolución siendo dada de alta asintomática con analítica: leucocitos 37400/mm³ y neutrófilos 16000/mm³.

A los pocos días de redactar este caso y notificarlo a al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, atendimos otro paciente que narramos a continuación.

2º CASO AGRANULOCITOSIS

Hombre anglosajón de 70 años sin alergia a medicamentos conocidas y sin antecedentes personales de interés que acude al Servicio de urgencias por cuadro de malestar general, debilidad generalizada, molestias faríngeas y febrícula. Hace un mes sufrió cuadro de lumbalgia que trató con metamizol/8h durante 3 semanas. Se le realizaron pruebas comple-

mentarias: analítica en la que destaca leucopenia con 700 leucocitos/mm³ de y 20 neutrofilos/mm³. El informe hematológico describe, tras realización de frotis, neutropenia severa de origen medicamentoso. Tras tratamiento con factores estimulantes formadores de colonias granulocíticas (filgrastim 30Mu/0,5ml subcutánea cada 24horas) y antiboterapia de amplio espectro (piperacilina-tazobactam 4/0,5g IV/6h) presento buena evolución, recibiendo el alta con analítica normal.

DISCUSIÓN:

La agranulocitosis inducida por medicamentos es un trastorno hematológico grave, de comienzo brusco, como consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco y que produce la desaparición selectiva y prácticamente absoluta de los granulocitos neutrófilos de la sangre. Las agranulocitosis secundarias a tratamiento con quimioterapia quedan excluidas de la definición de agranulocitosis inducida por medicamentos (Banchemero & Giachetto, 2002). Se encuadra dentro de las neutropenias secundarias (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las neutropenias:

- Primarias
 - Congénitas
 - Adquiridas
- Secundarias
 - Postinfecciosa
 - Inducida por fármacos (ver tabla 2)
 - Aloinmunitaria
 - Asociada a anomalías inmunológicas
 - Asociada a trastornos metabólicos
 - Por aumento de marginación
 - Deficiencia nutricional
 - Hiperesplenismo

Se desconoce la incidencia de la agranulocitosis de causa medicamentosa. Diferentes autores han estimado su incidencia en 7,3 a 9,3 casos/millón de habitantes/año.

Se han establecido distintos criterios de diagnóstico de agranulocitosis. Una de ellos, establece, en pacientes mayores de dos años de edad, la neutropenia severa (recuento menor que 500 elementos/mm³), acompañada de síntomas relacionados (fiebre, infecciones). Además, estos pacientes deben cumplir otros criterios: recuentos hematológicos previos normales, niveles de hemoglobina mayores a 6,5 g/dl, recuento plaquetario menor a

100.000 elementos/mm³, mielograma compatible con el diagnóstico y aumento del recuento de granulocitos a más de 1500 elementos/mm³ después de 30 días tras la suspensión del fármaco sospechoso.

Los fármacos pueden producir agranulocitosis por tres mecanismos:

- Citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula (citostáticos).
- Baja tolerancia o menor umbral al efecto. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos.
- Inmunológico. Hipersensibilidad alérgica (dipirona).

Para la mayoría de los fármacos el mecanismo de la agranulocitosis es desconocido. Además, los factores genéticos pueden influir en la predisposición a alguno de estos mecanismos.

Existe un tiempo de latencia entre la exposición al fármaco (daño) y la aparición clínica del efecto. La duración del período de latencia varía con el grado de madurez de la célula y la velocidad de producción de nuevos granulocitos.

Las siguientes son características sugestivas de agranulocitosis inducida por medicamentos:

- Neutropenia pura (sin afectación de otras series) reciente.
- Ausencia de causas no medicamentosas (congénitas o adquiridas): infecciones virales (HIV, Epstein Barr, CMV, rubeola); infecciones bacterianas (tifoidea, brucelosis); colagenopatías; hemopatías (leucemias, síndrome mielodisplásico); tóxicas (derivados del benceno); neutropenia crónica benigna y neutropenia cíclica.
- Exposición a uno o varios medicamentos con reconocido efecto neutropénico (tabla 2).
- La recuperación tras la suspensión del medicamento sospechoso (habitualmente en menos de 6 semanas).

El metamizol es un derivado de las pirazolonas con efecto analgésico, antipirético y espasmolítico, introducido en el mercado en el año 1921. Desde entonces se ha usado en todo el mundo, siendo retirado paulatinamente del mercado en algunos países en los años 70 por describirse casos de agranulocitosis (entre 0.2 a 10 casos por millón de habitantes). En la literatura se describe una predisposición genética en los anglosajones y escandinavos que son mucho más vulnerables a este efecto adverso que los habitantes de los países mediterráneos y latinoamericanos. Esto explica la gran diferencia entre estas

Tabla 2. Neutropenia por fármacosQuimioterápicos antiinfecciosos

Antibióticos: ácido paraaminosalicílico, cefalosporinas, clindamicina, cloramfenicol, doxiciclina, cloxacilina, estreptomycin, flucitosina, gentamicina, griseoflucina, isonazida, lincomicina, metronidazol, nafcilina, nitrofurantoína, novobiocina, oxacilina, penicilina y derivados, rifampicina, vancomicina, sulfadiacina, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfapirida

Antipalúdicos: amodiaquina, dapsona, hidrocloroquina, pirimetamina, quinina

Antiinflamatorios no esteroideos

Pirazonas, butazonas, indometacina

Anticonvulsiantes y psicofármacos

Anticonvulsiantes: carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona,

Antidepresivos: amitriptilina, clorimipramina, doxepina, imipramina

Antiparkinsonianos: L-DOPA

Fenotiazinas: clorpromazina, clozapina, promazina

Tranquilizantes: diazepam, meprobamato, clordiazepóxido

Antiarrítmicos

Procainamida, propanolol, quinidina

Antihipertensivos

Captopril, diazóxido, hidralazina, metildopa, propranolol

Diuréticos

Acetazolamida, ácido etacrínico, bumetanida, clortalidona, hidroclortiacida

Antagonistas H₂

Cimetidina, ranitidina

Antitiroideos

Carbimazol, metiltiouracilo, metilmazol, propiltiouracilo, tiouracilo

Antihistamínicos

Bromfeniramina, prometazina

Hipoglucecientes

Biguanidas, clorpropamida, tolbutamida

Hipouricemiantes

Alopurinol

poblaciones de agranulocitosis y, en parte, que muchos de estos últimos países aún sigan utilizando el metamizol al ser el riesgo bastante más bajo que en otros países. De hecho, el Reino Unido y Suecia son países donde la venta del fármaco está prohibida, mientras que en otros países como Alemania, aunque está permitida, el médico prescriptor se debe responsabilizar de las posibles consecuencias derivadas de la toma del mismo. En nuestro medio es un efecto adverso más frecuente en los extranjeros, especialmente entre británicos y suecos (grupo nume-

roso de población que reside de forma permanente o temporal en la provincia de Málaga).

La agranulocitosis relacionada con metamizol se define como una reacción adversa de tipo B, es decir aquella reacción independiente de la acción farmacológica, que no se puede predecir, de incidencia baja y alta morbimortalidad. La agranulocitosis suele ocurrir en los dos primeros meses de la toma del fármaco y la afectación de las otras series hematopoyéticas conlleva un mayor porcentaje de desenlace fatal. Es poco frecuente, aunque muy grave por el alto riesgo de infecciones, sobre todo cuando los neutrófilos están por debajo de 200/mm³. Existen factores predisponentes para su desarrollo como: zonas geográficas de mayor latitud, duración del tratamiento mayor de 21 días, mujeres, polimedicaos y portadores del HLA A24. El metamizol es seguro, pero el riesgo de toxicidad hematólogica debe tenerse en cuenta en enfermos con factores predisponentes y susceptibilidad genética.

CONCLUSIONES:

La potencial gravedad, la posibilidad de utilizar otras alternativas de tratamiento y el amplio uso que se hace de este fármaco obligan a hacer esfuerzos de difusión entre médicos y farmacéuticos que ejercen en estas zonas para que conozcan este potencial efecto adverso y para evitar su uso en estas poblaciones.

Bibliografía

1. Banchemo P, Giachetto G. Agranulocitosis inducida por medicamentos. Arch Pediatr Urug 2002;73:76-9.
2. Buitrago-González TP, Calderón-Ospina CA, Vallejos-Narváez A. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. Rev Colomb Cienc Quim Farm 2014; 43 (1): 173-195.
3. Hemmersbach-Miller M, Conde A, Acosta M, Suárez S. Doble episodio de agranulocitosis probablemente causada por metamizol. Farm Hosp 2005; 29: 148-150.
4. Márquez JA, Pardo C, Amutio E, Cortés C, Piñán MA, Álvarez C. Agranulocitosis por fármacos: estudio clínico de 19 casos. Sangre 1988; 42:436-438.
5. Mérida L, Faus V, Poveda F, García J. Agranulocitosis por metamizol: un potencial problema en la población británica. Rev Clin Esp.2009;209:176-9.

Aneta Wojnicz

Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid.

Paciente joven con fiebre y dolor torácico

HISTORIA CLÍNICA:

Se trata de un paciente de 38 años que acude a urgencias porque desde hace 5 días presenta un cuadro de fiebre, con picos de hasta 39 °C, malestar general, pérdida de apetito, disnea, tos productiva y dolor torácico que empeora con la respiración. Fumador de 30 paquetes/año desde los 19 años. Trabaja en un taller mecánico. Refiere que en su centro de salud le prescribieron paracetamol y carbocisteína pero no mejoró. En la exploración general presentó una presión arterial de 115/50 mmHg, 96 lpm, temperatura de 38,5 °C; en la auscultación pulmonar se detectaron crepitantes a nivel basal derecho. El hemograma presentó una leucocitosis de 16,800 /mL con una neutrofilia del 95%. En la placa de tórax se observó un aumento de densidad radiológica con broncograma aéreo a nivel basal derecho. Se le diagnostica de neumonía adquirida en la comunidad y se plantean distintas opciones de tratamiento empírico con antibióticos y otra medicación sintomática.

COMENTARIOS:

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar que afecta a pacientes no hospitalizados y que se caracteriza por la aparición de fiebre y/o síntomas respiratorios, junto con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. La NAC es una enfermedad frecuente, aunque de incidencia difícil de precisar, que en países europeos varía entre 5 y 11 casos/1000 habitantes/año. Al tratarse de un paciente joven, sin factores de riesgo y que no presenta cri-

terios de gravedad se recomienda tratamiento ambulatorio que cubra las etiologías más frecuentes (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*).

Se recomienda las siguientes pautas antibióticas:

1. AMOXICILINA/ ÁCIDO CLAVULÁNICO como Augmentine 1 g/8 h, Augmentine Plus 2 g/12 h durante 7-10 días (en caso de alergia utilizar las otras opciones)
2. FLUOROQUINOLONA como levofloxacin (Tavanic) 500 mg/24 h durante 7-10 días
3. MACRÓLIDOS como puede ser azitromicina 500 mg el día 1 seguido de 250 mg/24 h durante los días 2 a 5, o 500 mg/24 h durante 3 días (1,5 g dosis total).

Otros tratamientos:

- Paracetamol cada 8 horas (o metamizol) para la fiebre
- Acetilcisteína si tiene tos productiva y mucha mucosidad.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente que en países europeos varía entre 5 y 11 casos/1000 habitantes/año

Eficacia del nivolumab en el melanoma metastásico sin mutación BRAF y sin tratamiento previo

Robert C, Long GV, Brady B et al.

Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation
N Engl J Med 2015; 372: 320-30.

La incidencia global del melanoma está en aumento y la mortalidad asociada al melanoma metastásico irreseccable es elevada

La incidencia global del melanoma está en aumento y la mortalidad asociada al melanoma metastásico irreseccable es elevada. Cada año se diagnostican 132.000 nuevos casos de melanoma y unas 48.000 personas fallecen a causa de melanoma avanzado en todo el mundo (1).

El escenario farmacológico para el tratamiento del melanoma metastásico cuenta hoy en día con nuevos fármacos desarrollados contra mutaciones concretas y fármacos del grupo de los inmunorreguladores, los cuales están cobrando una mayor importancia en el tratamiento del cáncer en general. Los inhibidores de BRAF (vemurafenib) son agentes aprobados que, siendo empleados en monoterapia, obtienen una mejora en la supervivencia, en comparación a los esquemas de quimioterapia que incluyen dacarbacina. Sin embargo, el uso de estos agentes está limitado aproximadamente al 40% de los pacientes que presentan un melanoma con la mutación BRAF v600. La dacarbacina sigue siendo aún el quimioterápico de elección en algunos países, en aquellos pacientes con melanoma metastásico sin la mutación BRAF y, está asociado a una mediana de supervivencia total de 5.6 a 7.8 meses. El ipilimumab, aprobado como tratamiento de primera línea del melanoma avanzado en el 2012, aumentó el porcentaje de pacientes que estaban vivos a los 2 años. A pesar de las nuevas opciones de tratamiento disponibles hoy en día, aún son necesarios nuevos tratamientos que aumenten la supervivencia y mejoren la calidad de vida.

El nivolumab es un fármaco del grupo de los inmunorreguladores; se trata de un anti-

cuerpo monoclonal IgG4 contra los ligandos *programmed death 1* y *2*, PD-L1 y PD-L2, interrumpiendo el *feedback* negativo para la activación y proliferación de los linfocitos T.

El objetivo de este ensayo clínico es estudiar si el nivolumab produce un aumento en la supervivencia total en pacientes no tratados previamente con melanoma metastásico sin la mutación BRAF, en comparación con la dacarbacina. Para el estudio, se eligieron pacientes con melanoma irreseccable estadio III o IV sin la mutación BRAF, mayores de 18 años con un performance status ECOG de 0 o 1 y con acceso a tejido tumoral metastásico para poder realizar el análisis del biomarcador PD-L1. Se excluyeron los pacientes con metástasis cerebral activa, melanoma uveal e historia personal previa de enfermedades autoinmunes. Aquellos pacientes que recibieron terapia adyuvante previamente no fueron excluidos. Como objetivos secundarios, este ensayo clínico pretende estudiar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva y la expresión de PD-L1 en el tumor como biomarcador predictivo de supervivencia total.

Los investigadores diseñaron un ensayo clínico doble ciego de aleatorización estratificada controlado por placebo. A los pacientes que participaron en el estudio se les administró de forma aleatoria en la razón de 1:1 una infusión intravenosa de, o bien 3 mg/kg de nivolumab cada dos semanas y un placebo simulando a la dacarbacina cada tres semanas, o 1000 mg/m² de dacarbacina cada tres semanas y un placebo simulando al nivolumab cada dos semanas. La aleatorización se estratificó en subgrupos

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

Los resultados mostraron un beneficio significativo en la supervivencia total de los pacientes pertenecientes al grupo de nivolumab, con respecto a los del grupo de dacarbacina

dependiendo del estatus del PD-L1 del tumor (PD-L1 positivo vs negativo o indeterminado) y del estadio de la metástasis (M0 o M1a o M1b vs M1c). En el estadio M1a hay metástasis en piel o ganglios linfáticos con LDH normal, en M1b en pulmones con LDH normal y en M1c en otros órganos o con niveles de LDH elevados. El tratamiento fue administrado hasta que el investigador observara progresión de la enfermedad o un nivel inaceptable de efectos tóxicos. Sólo aquellos pacientes que obtuvieron beneficio clínico sin presentar efectos adversos considerables continuaron con el tratamiento a pesar de tener progresión de la enfermedad.

La respuesta del tumor al tratamiento fue evaluada según el *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) a las 9 semanas después de la aleatorización, cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas tras el primer año hasta la interrupción del tratamiento o la progresión de la enfermedad. La valoración de la supervivencia fue realizada cada 3 meses. Se realizaron evaluaciones de seguridad en todos los pacientes que tomaron al menos una dosis del tratamiento y la gravedad de los efectos adversos fueron evaluados según el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Antes de realizar la aleatorización, se estudió la expresión de PD-L1 en la superficie de las células tumorales. Se definió como PD-L1 positivo a todos aquellos tumores con al menos el 5% de las células tumorales positivas para este marcador en muestras que contenían al menos 100 células tumorales.

Inicialmente se contó con 418 pacientes elegibles para el ensayo, que fueron divididos al azar en dos grupos: 210 pacientes fueron asignados al grupo de nivolumab y 208 al grupo de dacarbacina. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en las características basales. La causa más frecuente de interrupción fue la progresión de la enfermedad que ocurrió en 96 de los 206 (44.6%) pacientes en el grupo de nivolumab y en 175 de los 205 (85.7%) pacientes en el grupo de dacarbacina. Tras la interrupción del tratamiento en estudio, un 30.0% de los pacientes en el grupo de nivolumab y un 54.8% de los pacientes en el grupo de dacarbacina recibieron terapia sistémica con ipilimumab.

A todos los pacientes se les realizó un seguimiento cuya mediana fue de 16.7 meses.

El día 10 de Junio de 2014, el comité de seguimiento establecido para supervisar la seguridad y eficacia del ensayo detectó una diferencia significativa en el tratamiento a favor del nivolumab. Como resultado, el comité recomendó abrir el enmascaramiento y modificó el estudio permitiendo que los pacientes que habían recibido dacarbacina pudieran comenzar el tratamiento con nivolumab.

Los resultados mostraron un beneficio significativo en la supervivencia total de los pacientes pertenecientes al grupo de nivolumab, con respecto a los del grupo de dacarbacina. Los principales resultados del ensayo aparecen resumidos en la Tabla 1.

Cuando se analizaron los subgrupos, se observó que los pacientes en el grupo de nivolumab tenían mejor supervivencia total sin que el estado de PD-L1 tuviera relevancia alguna. En el grupo de nivolumab no se alcanzó a estimar la mediana de supervivencia en ninguno de los dos subgrupos de PD-L1 debido a que más del 50 por ciento de los pacientes estaban vivos al final del estudio. En el grupo de la dacarbacina, la mediana de la supervivencia total fue un poco mayor en el subgrupo PD-L1 positivo que en el subgrupo PD-L1 negativo o indeterminado (12.4 vs 10.2 meses).

En cuanto a la tasa de respuesta objetiva, ambos subgrupos de PD-L1, dentro del grupo de tratamiento con nivolumab, tuvieron una mejor tasa de respuesta objetiva en comparación con aquellos pacientes que recibieron tratamiento con dacarbacina. En el subgrupo PD-L1 positivo, la tasa de respuesta objetiva del grupo de nivolumab fue de 52.7% (IC95%, 40.8 a 64.3) frente a 10.8% (IC95%, 4.8 a 20.2) en el grupo de dacarbacina. En el subgrupo PD-L1 negativo o indeterminado la tasa de respuesta objetiva en aquellos pacientes recibiendo tratamiento con nivolumab fue de 33.1% (IC95%, 25.2 a 41.7) frente a 15.7% (IC95%, 10.0 a 23.0) observado en el grupo de dacarbacina. La mayor supervivencia entre los pacientes pertenecientes al grupo de nivolumab frente a aquellos recibiendo dacarbacina también fue transversalmente observada entre otros subgrupos pre-especificados basados en la edad, sexo, estadio metastásico, ECOG, histo-

ria de metástasis cerebrales, niveles basales de la enzima LDH y región geográfica.

Tabla 1. Principales resultados del ensayo

	Nivolumab (n=210)	Dacarbacina (n=208)
Supervivencia total (meses) (mediana)	ND	10.8 (IC95%, 9.3 a 12.1)
Índice de supervivencia total (%) en primer año (mediana)	72.9 (IC95%, 65.5 a 78.9)	42.1 (IC95%, 33.0 a 50.9)
Supervivencia libre de progresión (meses) (mediana)	5.1 (IC95%, 3.5 a 10.8)	2.2 (IC95%, 2.1 a 2.4)
Tasa de respuesta objetiva al tratamiento (%)	40.0 (IC95%, 33.3 a 40.7)	13.9 (IC95%, 9.5 a 19.4)
La tasa de pacientes con respuesta completa (%)	7.6	1.0
Mediana de la duración de la respuesta en pacientes que respondieron al tratamiento (meses)	ND	6.0 (IC95%, 3.0 a ND)

ND = No se ha podido determinar porque en la duración del seguimiento en este estudio todavía no se ha alcanzado la mediana. IC95% = intervalo de confianza del 95%

La incidencia de efectos adversos de cualquier grado fue similar para ambos grupos de tratamiento

Los efectos adversos relacionados al tratamiento de grados 3 y 4 fueron menos frecuentes en el grupo de nivolumab que en el de dacarbacina

A la hora de analizar los efectos adversos relacionados con el tratamiento con ambos fármacos, los investigadores hallaron que la incidencia de efectos adversos de cualquier grado fue similar para ambos grupos de tratamiento: 74.3% para el grupo de nivolumab y 75.6% para el grupo de dacarbacina. No obstante, los efectos adversos relacionados al tratamiento de grados 3 y 4 fueron menos frecuentes en el grupo de nivolumab que en el de dacarbacina (11.7% vs 17.6%). Los efectos adversos más comunes relacionados con el nivolumab fueron fatiga (19.9% de los pacientes), prurito (17.0%) y náusea (16.5%). En el grupo de dacarbacina, los efectos adversos relacionados al tratamiento fueron eventos gastrointestinales y hematológicos. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio por causa de los efectos adversos fue de 6.8% en el grupo de nivolumab y 11.7% en el grupo de dacarbacina. Ninguna muerte fue atribuida a toxicidad por los fármacos estudiados.

El objetivo principal consiste en comparar el efecto de nivolumab sobre la supervivencia total de pacientes con melanoma metastásico sin la mutación BRAF y no tratados previamente con el de la dacarbacina. Se escogió la comparación con la dacarbacina debido a que hasta hace poco tiempo era el fármaco considerado como tratamiento estándar de

primera línea en los pacientes que cumplían con estas características. En este grupo de pacientes, sólo la combinación de ipilimumab y dacarbacina había demostrado una mejoría en la supervivencia total frente a la dacarbacina. Fue durante el curso del estudio cuando se aprobó el ipilimumab como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes con melanoma metastásico sin mutación de BRAF.

Los investigadores atribuyen la mayor supervivencia mediana observada en el grupo de dacarbacina, con respecto a otros estudios previos (9,1 meses) (2), al hecho de que el 38% de dichos pacientes iniciaron tratamiento con ipilimumab al abandonar el tratamiento con el fármaco del estudio. En cualquier caso, la mediana de supervivencia con nivolumab fue muy superior a un año, aunque no se pudo calcular por el corto periodo de seguimiento del estudio. El tratamiento con nivolumab resultó en una disminución del 58% en el riesgo de muerte en un año en comparación a dacarbacina.

La incidencia del melanoma ha aumentado en España más de un 11% en 5 años: en 2006 se diagnosticaron 3.600 nuevos casos, 400 más que en 2002. En relación con la mortalidad, los datos reflejan un incremento de un 30 por ciento de fallecidos desde 1996 (3). Los resultados obtenidos en este estudio pueden ser aplicados a aquellos pacientes con melanoma metastásico (excluyendo aquellos con historia de metástasis cerebral) sin mutación BRAF (el 40% de melanomas metastásicos poseen el gen BRAF mutado) y que no hayan recibido terapia sistémica previa. Por lo tanto, los resultados no podrían ser aplicados a aquellos casos que hayan recibido algún tipo de tratamiento, aunque en el estudio se incluyen un 16.3% de pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante. Los resultados obtenidos pueden ser extrapolados a la población, ya que el rango de edad de los pacientes incluidos en el estudio (18-87) concuerda con el rango de edad en la población afectada por esta enfermedad. En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, de distintas regiones geográficas (Europa o Canadá vs Israel, Australia o América del Sur), con distintos niveles de LDH y distinto estado de PD-L1. Estas variables no resultaron tener efecto sobre el beneficio del tratamiento con nivolumab frente a la dacarbacina, por lo que este estudio tiene validez externa.

Actualmente, el tratamiento de primera elección en pacientes con melanoma metastásico BRAF negativo es el ipilimumab. Por este motivo, una vez demostrada la eficacia del nivolumab frente a la dacarbacina, es relevante la realización de un ensayo clínico que compare la eficacia del nivolumab frente al ipilimumab

Otro resultado clínicamente importante fue la tasa de respuesta objetiva, que con el nivolumab fue de 40%, y la duración de la respuesta obtenida (la mediana de duración de la respuesta en el grupo de pacientes de nivolumab no fue alcanzada por el corto periodo de seguimiento). Los estudios realizados con nivolumab en la fase 1 demostraron una mediana de duración de la respuesta de casi 2 años y una tasa de respuesta objetiva de 32% en pacientes con melanoma (4). Estos datos son clínicamente relevantes porque los estudios realizados con inhibidores BRAF concluyeron que estos fármacos están asociados a una alta tasa de respuesta objetiva y efecto rápido. Sin embargo, la duración de la respuesta es a corto plazo. Los ensayos clínicos previos a éste estudiaron el efecto de nivolumab sin tener en cuenta el estado de la mutación BRAF en los pacientes y demostraron que el nivolumab tiene una actividad clínica similar sin tener en cuenta la mutación BRAF. Sería interesante realizar un nuevo ensayo clínico que comparara la tasa de respuesta objetiva y la duración de dicha respuesta obtenida con el nivolumab frente a los inhibidores BRAF en pacientes portadores de la mutación BRAF.

Actualmente, el tratamiento de primera elección en pacientes con melanoma metastásico BRAF negativo es el ipilimumab, fármaco que fue aprobado y recomendado como tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes mientras este ensayo clínico estaba siendo realizado. Por este motivo, una vez demostrada la eficacia del nivolumab frente a la dacarbacina, es relevante la realización de un ensayo clínico que compare la eficacia del nivolumab frente al ipilimumab. Otro ensayo clínico fase 3 (CheckMate 067; ClinicalTrials.

gov number, NCT01844505) se está realizando para evaluar el tratamiento con nivolumab en monoterapia y la terapia combinada con ipilimumab y nivolumab frente al tratamiento con ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma sin tratamiento previo.

Los autores de este estudio concluyeron que sólo el estado del PD-L1 no parece ser útil a la hora de seleccionar pacientes que se beneficiarían del tratamiento con un anti-PD-L1 como lo es el nivolumab. Por lo tanto, el estudio de la expresión de PD-L1 en las células tumorales como biomarcador predictivo para instaurar un tratamiento u otro no aportaría beneficios y sólo costes adicionales. Sin embargo, los autores discuten que otros estudios previos sí han demostrado una correlación positiva entre la expresión de PD-L1 y el tratamiento con un anticuerpo anti-PD-L1. Por lo tanto, el papel pronóstico del PD-L1 aún está por esclarecer.

Tras este análisis, podemos considerar que el nivolumab es un fármaco eficaz en el tratamiento de aquellos pacientes con melanoma metastásico sin mutación de BRAF debido a su capacidad para mejorar la supervivencia tanto total como libre de enfermedad y su bajo riesgo de provocar efectos adversos de grados 3 y 4. Sin embargo, es un fármaco que aún tiene que demostrar su eficacia frente al ipilimumab, otro miembro del grupo de fármacos inmunorreguladores.

Lorena MARTÍN ROMÁN

Farmacología Clínica, Facultad de Medicina,
UAM

Referencias

1. American Cancer Society. Melanoma skin cancer. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf>.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364:2517-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Madrid.org portal de salud. Disponible en http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142558362067&pagename=PortalSalud/Page/PTSA_pintarContenidoFinal
4. McDermott DF, Kluger H, Sznol M, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in a phase 1 trial. Presented at the European Society for Medical Oncology 2014 Congress, Madrid, September 26–30, 2014 (poster)

Coordinado por:

Dr. Francisco Abad.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento; Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Error en la vía de administración

MEDICAMENTO IMPLICADO

METALGIAL 500 mg/mL GOTAS ORALES EN SOLUCION, 1 FRASCO DE 20 mL (C.N.: 665086)

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Hemos 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 error de administración de METALGIAL 500 mg/mL GOTAS ORALES. El error se produjo por la administración de 2 ml de solución oral por vía intravenosa en lugar de por vía oral.

El origen fue la administración por profesionales sanitarios en un paciente hospitalizado. El medicamento estaba cargado en una jeringa sin identificar. Como consecuencia el paciente presentó un daño temporal que requirió intervención médica.

Para evitar este tipo de errores, donde se confunde la vía de administración, es recomendable identificar y/o estandarizar las vías de administración con colores unificados que sean claramente visibles y conocidos por el profesional, para no inducir a error. En este sentido, la Consejería de Sanidad está trabajando en la elaboración de un documento de consenso, donde se recomienda la utilización de colores

Vía de Administración	Leyenda	Color
Intravenosa central	intraVENOSA CENTRAL	Azul
Intravenosa periférica	PERIFÉRICA	Azul claro
Subcutánea	SUBCUTÁNEA	Naranja claro
Intramuscular	INTRAMUSCULAR	Verde claro
Epidural	EPIDURAL	Amarillo
Intratecal /intradural	intraTECAL	Amarillo
Intraarterial	intraARTERIAL	Rojo
Oral /Enteral	ENTERAL	Morado/Violeta
Inhalatoria	INHALATORIA	Gris
OTRAS *		Blanco

* Para las vías de menor uso pero de riesgo se utilizará una etiqueta blanca que se rotulará manualmente indicando la vía; plexo, paravertebral, etc...

Ref.: Adaptado del Borrador del Plan de actuación para el uso seguro de medicamentos y productos sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

diferentes según la vía de administración, tal y como se muestra en la tabla anterior donde adelantamos los colores según la vía de administración.

RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES

- Se recomienda identificar todas las jeringas preparadas para la administración de medicamentos, preferiblemente utilizando los colores estandarizados que se indican en la tabla.

Uso correcto de Humalog KwikPen 200 unidades/ml (insulina lispro) con el fin de minimizar errores de medicación

Lilly ha acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el envío de una carta a los profesionales sanitarios con el objetivo de comunicar una información importante de seguridad sobre la insulina lispro, un análogo de insulina que se administra en el momento de las comidas y que ahora está disponible en una concentración de 200 unidades/ml (Humalog® KwikPen™ 200 unidades/ml), indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus. Se acompaña asimismo de una comunicación dirigida a los pacientes explicando con detalle tal circunstancia.

Para evitar errores de medicación derivados de un uso incorrecto de Humalog KwikPen 200 unidades/ml, en la carta se describen las medidas de precaución que deberán adoptarse cuando se use esta nueva formulación. Dichas medidas de precaución son fundamentalmente las siguientes:

- **Insulina lispro 200 unidades/ml solución inyectable SOLO debe administrarse utilizando la pluma precargada de Humalog 200 unidades/ml (KwikPen).**

- **La transferencia de la insulina lispro desde el Humalog KwikPen 200 unidades/ml a un sistema diferente de administración de insulina puede conducir a una sobredosis e hipoglucemia grave.**
- **Es importante que los pacientes que utilizan Humalog KwikPen 200 unidades/ml sean conscientes de este riesgo, y se les deben dar instrucciones para que NO transfieran la insulina desde el Humalog KwikPen 200 unidades/ml a una jeringa o bomba de insulina para su administración.**

Para facilitar el reconocimiento de la nueva formulación y evitar confusiones con formulaciones precedentes, en la carta se recogen además las características tanto de la pluma como del cartonaje exterior de Humalog KwikPen 200 unidades/ml.

Se puede consultar la carta completa en la página web de la AEMPS:

https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHPC_KwikPen-01_07_2015.pdf

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 2 mg/ml 30 ml 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 escribir 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.
- Complimentar 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 100 u/ml 5 plumas 3ml sol iny	insulina lispro accion rapida
Humalog 100ui/ml 1 vial 10 ml soluc iny	insulina lispro accion rapida
Humalog mix 25 kwikpen 100 u/ml 5 plumas 3ml susp	insulina lispro accion combinada
Humalog mix 50 kwikpen 100 u/ml 5 plumas 3ml susp	insulina lispro accion combinada
Humalog basal kwikpen 100 u/ml 5 plumas 3ml susp iny	insulina lispro accion intermedia

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

Administración por paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Por error se administra insulina rápida en lugar de la ultra lenta (Lantus), detectándolo el propio 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 24 UI 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.

Jesús Flórez
Catedrático de
Farmacología

Testigo de una época difícilmente repetible

Queridos amigos:

Permitidme que inicie esta exposición con las palabras de un gran poeta inglés:

*Two roads diverged in a wood, and I—
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference.*

Robert Frost (1874–1963)

**La Farmacología
ha sido la ciencia y
la práctica que ha
conseguido la
revolución más
profunda de la vida
humana en los
últimos 100 años**

Y así fue. En 1961, recién terminada la carrera de Medicina, el particular bosque de mi futuro profesional me ofreció dos sendas a seguir: la Medicina Interna o la Farmacología. Elegí la menos frecuentada: la **Farmacología**. Y eso marcó mi vida profesional. Como en aquellos años la vida profesional del varón decidía toda la vida familiar, ella también marcó nuestra vida familiar.

Me enfrento ahora a un evidente riesgo: aburrir a esta amable y paciente audiencia contando batallitas personales. Es muy difícil, a mi edad, soslayar este peligro. Me inclino por seguir otro recorrido. Señalar y compartir con vosotros las aportaciones que ha hecho la Farmacología a la humanidad durante estos 50 años, desde mi particular punto de vista. Su resultado será, obviamente, subjetivo. Tengo para mí, y lo digo sin presuntuosidad alguna, que la Farmacología ha sido la ciencia y la práctica que ha conseguido la revolución más profunda de la vida humana en los últimos 100 años. Porque la esencia de la Farmacología no es preguntarse: «¿cómo funciona esto?» o «para qué sirve?», sino «¿cómo lo puedo modificar para que sirva mejor?». De ahí su impacto sobre nuestra vida. Lo que ha ocurrido una y otra vez es, que al tratar de modificar el funcionamiento, se ha encontrado con hallazgos insospechados que han revolucionado literalmente la biología y nuestras propias vidas.

Mi exposición parte lógicamente, e insisto en ello, desde una plataforma personal que vosotros mismos comprobaréis: la del investigador implicado en algunas áreas particulares, especialmente vividas, y la del docente con vocación comunicadora, no sólo a sus alumnos reunidos en una clase sino a todos aquellos a los que una publicación esmeradamente elaborada haya podido alcanzar.

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.

Fueron farmacólogos los que escudriñaron hasta límites insospechados el mundo dinámico de la terminación noradrenérgica, definieron los mecanismos de liberación y de recaptación de la noradrenalina, y fijaron los mecanismos de los antidepresivos imipramínicos, fruto hasta entonces de la mera observación clínica

No es posible iniciar esta historia, iniciada como he anunciado en la década de los 60 del pasado siglo, sin aludir a nuestros queridos **receptores**. Supostulación venía de antiguo, por supuesto, especialmente asociada al sistema colinérgico. Pero para mí el gran salto cualitativo fue la demostración funcional de la existencia de los **receptores α y β -adrenérgicos**, con dos consecuencias inmediatas, una de tipo conceptual y otra de impresionante carácter práctico. La consecuencia conceptual consistió en que por fin se comprendió la causa del famoso **efecto inversor** que la ergotamina ejercía sobre la acción hipertensora de la adrenalina —el bloqueo α de la ergotamina dejaba libre la acción vasodilatadora β de la adrenalina—. La consecuencia práctica fue la inmediata aparición de los fármacos **bloqueantes y activadores específicos de receptores β y α** . No hace falta relatar ahora sus extraordinarias y extensas consecuencias terapéuticas.

El creciente conocimiento de la presencia, distribución y acciones de **aminas biógenas** en el cerebro y en terminaciones nerviosas empezó a cobrar interés y fuerza. Fue un hito descubrir la acción deplecionadora de la **reserpina**, con sus primeras aplicaciones en psiquiatría y en la hipertensión arterial. Pero más todavía fue constatar la presencia de dopamina en sistemas restringidos del cerebro, en especial la vía nigro-estriada, su carencia en la enfermedad de Parkinson, y el júbilo que despertó la comprobación de que la administración de **levodopa** mejoraba espectacularmente la sintomatología parkinsoniana. Era la primera vez que aparecía un fármaco útil en el campo de la Neurología como resultado de una sucesión lógica de descubrimientos, sin tener que recurrir a la “serendipity” o la casualidad. Al mismo tiempo, en años posteriores se profundizó y se expandió la farmacología de la dopamina, identificándose las acciones moleculares derivadas de su activación, y dando origen a utilísimos **antagonistas** tan eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia o el vómito, y agonistas de aplicación en el Parkinson y en la

hiperprolactinemia. Fueron farmacólogos también los que escudriñaron hasta límites insospechados el **mundo dinámico de la terminación noradrenérgica**, definieron los mecanismos de liberación y de recaptación de la noradrenalina, y fijaron los mecanismos de los antidepresivos **imipramínicos**, fruto hasta entonces de la mera observación clínica.

Pero esos hallazgos no se limitaron a sentar los fundamentos de la **psicofarmacología**, al mejorar drásticamente el tratamiento de la esquizofrenia, la depresión o la ansiedad, sino que impusieron durante décadas doctrinas etiopatogénicas en otra disciplina: la **psiquiatría**.

Gran admiración produjo la aparición de la molécula **benzodiazepínica**, que alivió buena parte del duro peaje que debíamos pagar por la utilización de los barbitúricos. Pero su presencia trascendió mucho más allá de la utilidad práctica: la búsqueda lenta y laboriosa de su mecanismo de acción nos fue introduciendo en la esencia misma de la transmisión **gabaérgica** y en la imaginativa idea de los agonistas inversos y de los moduladores receptoriales, de tanta trascendencia en la moderna terapéutica que incluso ha llegado a ensayarse en el síndrome de Down, como está sucediendo actualmente. Y cómo no recordar la identificación de subtipos de receptores histamínicos y el alivio que supuso la aparición de los **antihistamínicos H_2** , para empezar a vencer la patología digestiva marcada por el ácido.

Me disculparán si dedico la década de los 70 a penetrar en el **universo opiode**. Temo no ser imparcial si afirmo que su investigación originó la revolución más profunda en el campo de la biología moderna. Y me baso para ello en los siguientes hechos:

- Por primera vez, se determinó mediante “binding” y autorradiografía la presencia de un **receptor** en el cerebro: el receptor deja de ser un postulado, una entelequia. Es una

El mundo del receptor, una clara conquista farmacológica como hemos visto, abrió las puertas —nunca mejor dicho— de la célula, y señaló el camino para indagar y descubrir las vías de señalización

La capacidad para inhibir enzimas decisivas en la vida celular mediante moléculas exógenas constituyó otro gran hito de alto valor terapéutico

realidad física y química porque la clonación de receptores vendrá enseguida, y quedaremos libres los farmacólogos de la fama de ilusos o soñadores con la que los fisiólogos a veces nos consideraban cuando íbamos mencionando el catálogo de receptores.

- Por primera vez, la presencia de un receptor, pretendidamente farmacológico, obliga a indagar y encontrar su **ligando endógeno**. Y no al revés.
- Por primera vez se demuestra la presencia de un **neuropéptido** en el cerebro, que hasta entonces quedaba restringida a dos “hormonas” (vasopresina y oxitocina) presentes en un área muy local.
- Con ello se abre el descubrimiento de los neuropéptidos, de sus receptores, de los sistemas de neurotransmisión neuropeptídica netamente diferenciada de la de los sistemas monoamínicos, y de la existencia de la **cotransmisión**. Es un vuelco total a nuestra visión de la biología cerebral.
- El mapeo de receptores opioides y su presencia en la médula espinal abre las puertas a la administración dural y epidural de los opiáceos, hasta entonces restringida a los anestésicos locales, y multiplica la eficacia de la **terapéutica antiálgica**.
- Y permite establecer un nuevo concepto: el **control endógeno** de la transmisión del dolor, que marcará el camino de nuevas técnicas antiálgicas.
- Se indagan los mecanismos biológicos de la **gratificación y la dependencia**, de la adicción y la tolerancia. Con toda su repercusión sobre la ciencia neuropsicológica

Quiero señalar un detalle que siempre me ha impresionado. ¿De qué se valió el grupo de Kosterlitz en Aberdeen para llegar al descubrimiento de algo que cambió tan profundamente la biología? De un modesto **bioensayo** de la más pura **tradición farmacológica**, aparentemente

inútil, realizado en un **baño de órganos**: la acción inhibitoria sobre la contracción de músculo liso del conducto deferente provocada por la estimulación eléctrica de un filete nervioso. Algo tan sencillo pero tan farmacológicamente preciso, con la ayuda de un antagonista opioide, permitió realizar en poco tiempo miles de experimentos en cadena para ir probando la imaginada presencia, vagamente intuida, de algo “opioide” en los miles de extractos de cerebro bovino. Hasta dar, por fin, con la **met- y la leu-enkefalina**.

El mundo del receptor, una clara conquista farmacológica como hemos visto, abrió las puertas —nunca mejor dicho— de la célula, y señaló el camino para indagar y descubrir las **vías de señalización**, un camino sin fin que, además de ayudarnos a comprender mejor la vida de la célula y su rica comunicación con su entorno, ha significado poner al descubierto innumerables **dianas** terapéuticas, prestas a ser convenientemente utilizadas y aprovechadas mediante los poderosos instrumentos de la **imaginación molecular tridimensional**. Potenciar o inhibir elementos o eslabones concretos de esas vías de señalización, mediante productos de síntesis o mediante **anticuerpos monoclonales**, ha significado que disponemos ahora de capacidad para penetrar y modificar, a veces de manera especialmente selectiva, mecanismos que nos parecían inaccesibles. Por ejemplo, mecanismos desencadenados por la acción irregular de los genes que promueven la línea oncogénica, o por el exceso de las reacciones inmunitarias.

La capacidad para **inhibir enzimas** decisivas en la vida celular mediante moléculas exógenas constituyó otro gran hito de alto valor terapéutico. Iniciado ya en los 40 y 50 con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, cuya utilidad se ha prolongado hasta hoy en múltiples áreas, siguieron los inhibidores de la anhidrasa carbónica que rompieron la dura tiranía de los mercuriales como diuréticos, los de la MAO, los de la dopadecarboxilasa, los de la enzima convertidora de angiotensina, los de la HMGCoA

reductasa, hasta introducirnos en el campo de la quimioterapia anticoagulante, antibacteriana, antivírica, anticancerosa.

Debo referirme ahora a otro elemento tan íntimamente asociado a la Farmacología como lo ha sido el receptor: el **canal iónico y la bomba iónica**. Un elemento a veces ligado o asociado a un receptor, y otras veces diana directa receptora de la acción del fármaco. Recuerdo vivamente el esfuerzo con que primeramente hubimos de aprender y comprender la distinción entre unos y otros, empezando por los **canales de Na^+** , asociados a receptor o asociados a voltaje: la farmacología fue clave para diferenciar unos y otros y, de paso, aprovecharse de su utilización terapéutica: anestésicos locales, bloqueantes neuromusculares, antiepilépticos... Tras ellos fue apareciendo la farmacología de los canales de Ca^{2+} , de K^+ , la inhibición de ATPasas, de la bomba de protones, la inhibición de cotransportadores por parte de los modernos diuréticos del asa iniciados con el ácido etacrínico y plenamente desplazado por la furosemida y sus derivados, la introducción de poderosos vasodilatadores que permitieron dar un giro copernicano en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca arrinconando a los compuestos digitálicos, la aparición de los hipoglucemiantes orales que aliviaron la tiranía de la insulina y, de paso, ofrecieron caminos para profundizar en la genética de la diabetes, etc.

Todo el mundo se admira de los **avances de la cirugía** y lo que ello ha significado para elevar la esperanza de vida de la población. Sin restar mérito alguno a la propia habilidad quirúrgica y a la utilización de instrumentos técnicos tan sofisticados que actualmente la acompaña, ¿cómo se podrían llevar a cabo tantas intervenciones sin el apoyo fundamental de la **acción anestésica pre- per- y postoperatoria**, basada en un 90% en la aplicación sabia y oportuna de fármacos? ¿Cómo sería factible proceder a trasplantes e injertos sin el concurso indispensable de los **fármacos inmunodepresores**?

Pero si hubo un hallazgo farmacológico en este medio siglo, que revolucionó literalmente la cultura de la humanidad, fue la aparición en los 60 y 70 de fármacos capaces de influir decisivamente sobre la **fertilidad** y concepción femenina. Transformó ideas, estilos de vida, valores. Hay una cultura antes y después de la aparición de los **fármacos anticonceptivos**. No puedo extenderme más en el profundo conocimiento de la biología hormonal y su correspondiente terapéutica, a la que tanto ha contribuido la farmacología.

Intencionadamente, no me he referido al protagonismo de los fármacos en la **acción antiinfecciosa**: es la otra pata terapéutica sobre la que se sustenta el excepcional progreso en la esperanza de vida durante este medio siglo. Cuando empecé a asomarme al terminar la carrera, se iniciaban los primeros conatos por mejorar la eficacia y el espectro de las penicilinas; luchábamos y sufríamos con la toxicidad de los primeros aminoglucósidos; nos parecía haber descubierto la gran solución con los primeros antibióticos de amplio espectro... Es imposible abarcar el larguísimo camino recorrido por la quimioterapia antiinfecciosa, pero no quiero dejar de señalar —como ejemplo paradigmático— la **inmediata respuesta** que dio la farmacología a esa gran epidemia que supuso la aparición del **virus de la inmunodeficiencia humana**.

Tampoco me detendré en otros aspectos imprescindibles de la farmacología, como el enorme desarrollo de la **farmacocinética**, o de la **farmacogenética**, o del **modelado molecular**. Pero ¿cómo no recordar, por poner un ejemplo que en su día me asombró, la emoción sentida en los años 60 y 70 cuando se apreció y confirmó por primera vez el fenómeno de la **inducción y de la inhibición enzimáticas** en el metabolismo de los fármacos, con sus evidentes implicaciones prácticas que a diario observamos?

Voy a concluir. Comprendo que ha sido un relato fatigoso y cansino sobre algo que todos vosotros conocéis muy bien,

Un hallazgo farmacológico que revolucionó literalmente la cultura de la humanidad, fue la aparición en los 60 y 70 de fármacos capaces de influir decisivamente sobre la fertilidad y concepción femenina

La farmacología es por encima de todo “servicio” al paciente, y esa es una de las características que nos diferencia de otras ciencias de la vida

y que sin duda se ha quedado corto y parcial. Me disculpo por ello. Pero vuelvo al título de esta presentación. Pienso que han sido **cincuenta años difícilmente repetibles**: por la amplitud y extensión de los enfoques abordados, por los radicales éxitos en tantos campos de la biología y de la patología. Lo hemos puesto muy difícil para las nuevas generaciones, y muestra de ello es la dificultad con que actualmente se consiguen auténticas novedades que rompan moldes y generen ideas, como las que aparecieron en esa época.

Eso no quita para que admire profundamente las nuevas generaciones de progresos terapéuticos, algunos de los cuales voy conociendo en nuestros congresos.

Pero al margen de todo ello, deseo terminar con un pensamiento que, a mi juicio, debe quedar marcado a fuego en nuestra vivencia personal como farmacólogos. **La farmacología es por encima de todo “servicio” al paciente**, y esa es una de las características que nos diferencia de otras ciencias de la vida. No es una ciencia biológica más: es la ciencia de la vida por excelencia, siempre que sepamos convertir la ciencia y el conocimiento en servicio real. Tanto desde la investigación como desde la docencia. Por eso, tenemos la necesidad imperiosa de tener en nuestra mente el ser humano enfermo; la necesidad imperiosa de hermanar la farmacología básica con la farmacología clínica a todos los niveles y muy en especial los docentes, superando estúpidas reticencias que tanto están dañando nuestro quehacer docente.

Para cerrar de alguna manera este recorrido, que trata de rendir homenaje a ese rumbo que adopté en 1961, y como pequeña concesión a mi vanidad, quizá nada mejor que transcribir la idea con que se inicia nuestra última edición de Farmacología Humana:

“La farmacología nace del deseo incoercible de los seres humanos por mejorar o suprimir el daño y la enfermedad, y

hunde sus raíces y fundamenta sus bases cada vez más sólidas en el conocimiento científico de la realidad biológica. Esas dos cualidades intrínsecas, deseo de aliviar y fundamento científico, hacen de la farmacología la disciplina empírica que alimenta —más que ninguna otra— la esperanza con que se nutre el rumbo de la vida humana”.

Nada más, pero tampoco menos.

Muchas gracias.

Tengo un problema. Con los años tengo que agradecer a más personas y eso hace que me emocione más y se me quiebre la voz. Así que iré rápido. Gracias a la Sociedad Española de Farmacología, en su presidenta María Jesús Sanz. Gracias al Departamento de Farmacología de la Universidad de Cantabria, en su directora Maruja Hurlé. Y gracias a mi familia: gracias, María Victoria.

Aprovecho esta singular ocasión para rendir homenaje a una gran persona: Juan Esplugues Requena. Su tesón forjó esta gran escuela valenciana de Farmacología, que hoy nos acoge.

Identificación del gen TBK1 en la etiopatogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica

Coordinado por:

Dr. Luis Gandía Juan

Instituto Teófilo Hernando

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.

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

Se ha identificado un nuevo gen (TBK1 o *TANK-binding kinase 1*) que puede estar asociado con ELA

Los 3 genes descritos (TBK1, OPTN y SQSTM1) ponen de manifiesto la importancia de la regulación de la ruta de la autofagia en la ELA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa genéticamente heterogénea que se caracteriza por la pérdida progresiva de motoneuronas. Los pacientes acaban sufriendo una debilidad muscular que se puede extender a una parálisis total tras 3-5 años de enfermedad.

Las técnicas de secuenciación masiva han permitido el descubrimiento de varios genes que pueden estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Recientemente, se ha realizado un estudio de secuenciación completa del exoma (regiones del ADN que codifican proteínas) en 252 pacientes con ELA y 827 controles (sin historia familiar de ELA). En este estudio se ha identificado un nuevo gen (TBK1 o *TANK-binding kinase 1*) que puede estar asociado con ELA.

El gen TBK1 está implicado tanto en procesos inflamatorios como en la autofagia o eliminación de los compuestos celulares dañados. La proteína que codifica el gen TBK1 es similar a las quinasas I-kappa-B (IKB) que fosforilan los residuos de serina de las proteínas IKB, de tal forma que son marcadas para su eliminación vía ubiquitinación.

Asimismo, la proteína TBK1 interacciona con 2 proteínas llamadas optineurina (OPTN) y sequestosoma-1 (SQSTM1; conocida con el nombre de proteína de unión a la ubiquitina p62) que también se encuentran implicadas en la etiopatogenia de la ELA. Además, los resultados de Freischmidt y colaboradores muestran un nexo de unión entre la ELA y la demencia frontotemporal, ya que las mutaciones en el gen TBK1 y otras asociadas pre-

viamente con ELA están presentes en ambas enfermedades.

En conclusión, los 3 genes descritos (TBK1, OPTN y SQSTM1) ponen de manifiesto la importancia de la regulación de la ruta de la autofagia en la ELA. Por tanto, los estudios genéticos realizados han permitido incrementar la comprensión de esta enfermedad y el posible descubrimiento de nuevas vías biológicas involucradas en la ELA. Todo ello podría ayudar al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para su tratamiento.

Rocío Prieto Pérez,
Hospital Universitario de la Princesa
Instituto Teófilo Hernando de I+D

BIBLIOGRAFÍA

1. Freischmidt A. et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci.* 2015;18(5):631-6.
2. Chase A. Motor neuron disease: Loss-of-function mutations in TBK1 can cause familial ALS. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(5):246.

Bromodominios: de los mecanismos epigenéticos hasta la terapia dirigida

La inhibición farmacológica de Twist-BRD4 se ha asociado con una supresión de la tumorigénesis del cáncer de mama. Además, BDR4 se ha identificado como un gen de progresión del cáncer de mama y sus niveles de expresión se han asociado con la supervivencia del paciente

Un bromodominio es un dominio proteico que reconoce residuos de lisina acetilados. Por ejemplo, el reconocimiento de los residuos de lisina del extremo N-terminal de las histonas representa un requisito indispensable para que pueda producirse la asociación proteína-histona y así el reordenamiento de la cromatina que va a controlar la expresión génica. La ciencia que se encarga del estudio de los cambios que sufre la cromatina sin afectar a la secuencia de ADN es la epigenética. La desregulación epigenética en las histonas o modificación del ADN desempeña un papel crítico en el crecimiento y supervivencia de un tumor cancerígeno.

La familia de proteínas BET (Bromodomain and Extra-Terminal) comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios capaces de enlazarse a dos residuos de lisina acetilados aumentando la especificidad de la interacción. BRD2 y BRD3 se asocian con las histonas a lo largo de los genes activamente transcritos, y pueden estar involucradas en facilitar la elongación de la transcripción. BRD4 se une a un factor de transcripción (P-TEFb) y activa la transcripción génica (vía ARN polimerasa II). El bromodominio BRD4 tiene la capacidad de unirse tanto a la cromatina (histona H4 acetilada) como a Twist deacetilado (factor de transcripción involucrado en el desarrollo del mesodermo). Estudios realizados apuntan a que durante la progresión del cáncer, Twist induce la transición epitelial-mesenquimal (EMT) que potencia la invasión de las células cancerígenas y la metástasis. La inhibición farmacológica de Twist-BRD4 se ha asociado con una supresión de la tumorigénesis del cáncer de mama "basal-like". Además, BDR4 se ha identifica-

do como un gen de progresión del cáncer de mama y sus niveles de expresión se han asociado con la supervivencia del paciente. Por otro lado, tanto BRD4 como BRD3 se fusionan con NUT (Nuclear protein in Testis) formando el oncogén BRD4-NUT presente en la forma maligna de la neoplasia epitelial.

El descubrimiento de la importancia de estos dominios en el cáncer ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos inhibidores de bromodominios. Por ejemplo, Bradner y colaboradores sintetizaron un compuesto (tienotriazolodiazepina), llamado JQ1, que se une competitivamente a los bromodominios BET de tal forma que evita la fusión de la oncoproteína BRD4 y promueve la regresión tumoral (1,2). Por tanto, los compuestos químicos moduladores de bromodominios son un nuevo tipo de diana epigenética para tratar el cáncer.

Rocío Prieto Pérez,
Hospital Universitario de la Princesa
Instituto Teófilo Hernando de I+D

BIBLIOGRAFÍA

1. Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010; 468: 1067-73.
2. Campbell RM, Tummino PJ. Cancer epigenetics drug discovery and development: the challenge of hitting the mark. *J Clin Invest* 2014; 124: 64-9

Matemáticas y terapia del cáncer

Desde siempre los pacientes han recibido tratamientos para combatir el cáncer en las dosis máximas toleradas. ¿Podría un enfoque más sofisticado salvar vidas? Elie Dolgin se reúne con una bióloga y matemática cuyas teorías están siendo probadas en la clínica para ver si pueden mejorar la eficacia en el tratamiento contra el cáncer.

La forma en la que la gente recibe tratamiento oncológico es más o menos la misma que hace décadas (determinando la dosis máxima no tóxica) y aunque el enfoque ha aumentado la vida de numerosos pacientes nos preguntamos si es la mejor opción para los pacientes o habría alguna alternativa mejor. Franziska Michor (bióloga y matemática del Instituto Oncológico Dana-Faber) recrea como los tumores crecen y evolucionan, planteándose si las terapias mejorarían si se modificase el momento de administración. Un grupo de oncólogos ha puesto en marcha un ensayo de fase 1 que tiene como objetivo utilizar dosis no habituales para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico resistente. El tratamiento es con Tarceva® (erlotinib) 150 mg/día vía oral con el estómago vacío (actúa bloqueando el factor de crecimiento epidérmico que favorece el crecimiento tumoral). Esa dosis es segura, pero no retrasa la aparición de resistencias. Los doctores Pao y Michor se unen para estudiar cómo retrasan la aparición de resistencias. Para ello primero cuantifican la cinética de crecimiento de las células cancerígenas que responden a tratamiento y de aquellas que no responden. Mediante una fórmula matemática que mostraba la dosis dependiente del tiempo para predecir la dosis óptima, se apreció que pulsos ocasionales de alta dosis de Tarceva® seguidos de un descanso el resto del tiempo impedían las resistencias. Dosis continuas bajas inhiben a las células sensibles mientras que altas dosis ralentizan el crecimiento general de la población de células resistentes. La ausencia de interrupciones en el tratamiento previene la aparición de resistencias. En lugar de recibir 150 mg/día

de Tarceva®, los 58 participantes recibieron altas dosis (1050 mg) durante dos días y 50 mg el resto de los 5 días de la semana. Se va a estudiar si sucede lo mismo con el cáncer cerebral.

Aunque parece simple cambiar la dosis para mejorar la eficacia del tratamiento antineoplásico en la práctica los ejemplos son escasos. Una rara excepción fue ideada hace 4 años por Simon y Larry Norton que descubrieron que los tumores pequeños crecían más rápido que los de mayor tamaño y que los tumores de rápido crecimiento eran más sensibles a fármacos. Desarrollaron un modelo matemático donde “los tumores tratados con ciclos de quimioterapia menos espaciados, era más fácil acabar con ellos”. Esto iba en contra de la opinión mayoritaria que afirmaba que la quimioterapia mata una fracción constante de las células tumorales, independientemente del tamaño tumoral. No fue hasta 1990 cuando Norton pudo demostrar su hipótesis, comprobando que el tratamiento quimioterápico de 2 semanas en lugar de 3 semanas en el tratamiento de cáncer de mama aumentaba la supervivencia un 7%.

En definitiva, usando modelos matemáticos se puede predecir la respuesta al tratamiento frente al cáncer para elegir la mejor opción terapéutica.

Esperanza GONZÁLEZ ROJANO¹ y Julio MARCOTEGUI CAMINERO²

¹ Médico Residente de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa.

² Médico Residente de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico San Carlos

NOTA: Adaptado de Nature Medicine 2104; 20: 460-3.

El nuevo inhibidor de tirosina cinasa nintedanib ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

Boehringer Ingelheim ha anunciado que la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado OFEV™ (nintedanib) para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), una enfermedad debilitante pulmonar que tiene una supervivencia media de 2-3 años tras el diagnóstico². Hasta hoy no había tratamientos aprobados por la FDA para la FPI², por lo tanto se trata de una terapia revolucionaria ya que es el único inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) aprobado para el tratamiento de la FPI. El nintedanib se toma como una cápsula dos veces al día y ya está a disposición de los pacientes en los Estados Unidos.

En los ensayos clínicos, se ha observado que el nintedanib reduce la pérdida anual de la función pulmonar en aproximadamente un 50%. Esto también incluye a pacientes con enfermedad en fases tempranas (capacidad vital forzada [FVC] > 90%), sin imagen de panal de abeja en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) con o sin enfisema concomitante. El nintedanib es el primer tratamiento específico para la FPI que mejora la variable principal como ha demostrado en dos ensayos clínicos fase III similares¹. También redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones agudas que pueden afectar significativamente el curso de la enfermedad³, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados por una exacerbación mueren durante el ingreso⁴. La aprobación por la FDA de nintedanib se basa en los resultados de un ensayo de fase II (MAÑANA) y dos ensayos de fase III (INPULSIS™-1 y INPULSIS™-2).

El mecanismo de acción de nintedanib en la FPI es bien conocido. Actúa inhibiendo el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)^{5,6,1}. Mediante el bloqueo de las vías de señalización que están involucradas en los procesos fibróticos, se cree que el fármaco tiene el potencial de reducir la progresión de la enfermedad, retardando la disminu-

ción de la función pulmonar^{5,6,8}. El nintedanib está también en fase de desarrollo clínico como un tratamiento contra el cáncer, ya que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) acaba de publicar recientemente un dictamen favorable para su aprobación en combinación con docetaxel, para el tratamiento en pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente, después de la quimioterapia de primera línea⁷. Los efectos secundarios derivados de la administración de nintedanib pueden ser manejados de manera efectiva en la mayoría de pacientes¹. En los EEUU ya está aprobado y próximamente es plausible que la EMA también dé el visto bueno, según la información proporcionada por Boehringer Ingelheim.

Esperanza GONZÁLEZ ROJANO¹ y Julio MARCOTEGUI CAMINERO²

¹ Médico Residente de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa.

² Médico Residente de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico San Carlos

BIBLIOGRAFÍA

1. Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014 May; 370(22):2071-82.
2. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
3. Collard H, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-643.
4. Song JW, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-363.
5. Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-1087.
6. Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134:136-51.
7. Hilberg F, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*. 2008;68:4774-4782.
8. Wollin L, et al. Antifibrotic and Anti-inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis.

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

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 35 años) :.....20 Euros

Remitir a: Sociedad Española de Farmacología. C/ Medes, 4-6, Local. 08023 - Barcelona.
(socesfar@socesfar.com)

Comisión de Jóvenes Investigadores

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

Los jóvenes investigadores consolidan su espacio dentro del congreso nacional de la Sociedad Española de farmacología

Como hemos venido realizando los últimos tres años y a fin de acometer el que consideramos, es nuestro principal objetivo, asesorar a los miembros más jóvenes de la Sociedad; la pasada semana, la comisión de jóvenes investigadores presentamos dentro del marco del 36 congreso de la Sociedad Española de Farmacología, celebrado en Valencia, las sesiones "*Orientación hacia la Carrera Académica y Otras Alternativas del Joven Doctor*" y *Objetivo 'la Excelencia': taller de desarrollo del investigador*.

Dado que las salidas tradicionales que se planteaban a los jóvenes doctores hace unos años cada vez escasean más y no nos queda más que reinventarnos, el *III seminario de Orientación hacia la Carrera Académica y Otras Alternativas del Joven Doctor*, que ya cuenta con su tercera edición, se ha convertido en todo un imprescindible. Desde la comisión queremos disculparnos, ya que aunque teníamos planeado la participación de cuatro ponentes, por motivos fuera de nuestro alcance, a dos de ellos les fue imposible asistir. Sin embargo, debemos agradecer la participación de los jóvenes de la SEF que con su enriquecedor debate hicieron, que a pesar de todo, el tiempo programado se nos quedase corto. Esta sesión fue moderada por el **Dr. Eduardo Oliver** del Imperial College de Londres, coordinador de la comisión de jóvenes investigadores, quien además nos dio unas pinceladas sobre por qué resulta

importante asistir a seminarios de orientación, ya que según un estudio de la Royal Society de Reino Unido, **tan sólo un 3.5% de los doctores consiguen puestos permanentes en el mundo académico**. Es responsabilidad de las universidades y sociedades científicas orientar a los jóvenes doctores en el camino a la difícil carrera académica, resaltar también todas las dificultades, y destacar las diversas alternativas para las cuales una formación en ciencias y más concretamente un doctorado, te abre las puertas. Eduardo quiso además resaltar algunas de las habilidades que un doctor adquiere en su formación predoctoral (pensamiento crítico y capacidad analítica; trabajo individual y en equipo; habilidad para la resolución de problemas y planteamiento de alternativas; y capacidades de comunicación y presentación de resultados), habilidades útiles en cualquier otro tipo de actividad laboral dentro y fuera de la ciencia.



Eduardo Oliver durante su intervención.

La sesión contó con la presencia de la Dra. **Vanessa Segura** del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia, que nos enseñó como una formación en investigación básica podía conducirnos a la monitorización de ensayos clínicos, haciendo un instructivo recorrido por un mundo con el que muchos de nosotros hemos tenido poco contacto y haciéndonos ver que a pesar de que el eje de nuestra formación ha estado casi siempre ligado a un laboratorio, podemos realizar tareas muy diversas como la redacción de protocolos, la gestión burocrática... sólo es cuestión de reenfocar nuestras habilidades. Vanessa, Dra. en Farmacología, y que actualmente ejerce como **Clinical Project Manager** en el área de ensayos clínicos del hospital la Fe de Valencia, despertó todo nuestro interés cuando tras describir todas y cada una de las figuras sanitarias que participan en un ensayo clínico, nos mostró cuales eran los puestos a los que puede aspirar un joven doctor y cuáles son las páginas web donde más ofertas podemos encontrar **en un momento en el que hay mucha demanda de monitores de ensayos clínicos**.

Por otra parte, el **Dr. Manuel Pérez Alonso** del Instituto de Medicina Genómica de la Universidad de Valencia, nos sirvió de inspiración con su charla titulada “El bioemprendedurismo: relaciones Academia-Industria” mostrándonos como de una gran idea puede nacer una gran empresa. Manuel no sólo nos mostró su excelente trayectoria bioempresora, también nos dio las claves para ser un buen bioempresor. Así, de su mano aprendimos que cuando uno emprende, la comunicación es muy importante, es necesario llegar a la sociedad y dar a conocer nuestra idea. Nos hizo darnos cuenta de cuanto valor podemos aportar como profesionales formados, ya que en la creación de empresas el equipo humano es esencial, y nos animó a fomentar nuestras relaciones interpersonales poniendo en relevancia la importancia de las colaboraciones. Y sobre todo nos dejó un mensaje muy claro que nos animó a darle alas a nuestras ideas aunque no dejemos de ser “*ratas de laboratorio*” **“Emprender son oportunidades laborales, es aplicar nuestro conocimiento y son ingresos adicionales al laboratorio”**.

El éxito cosechado con el primer seminario de orientación, celebrado en el año 2013, nos animó a seguir trabajando en la misma dirección, así nos dimos cuenta que a veces inmiscuidos en un ritmo de trabajo frenético olvidamos formar a nuestros jóvenes no sólo para que hagan la mejor ciencia sino también para que aprendan a dirigir sus esfuerzos de la manera más productiva posible; así surgió la idea de los **Talleres de Excelencia**. Inauguramos estos talleres en el 35 Congreso de la SEF en Madrid, con una sesión sobre la escritura de artículos científicos y este año hemos querido continuar con un taller de **desarrollo del investigador** donde tras una introducción, realizada por la Dra. Ana Cárdeno Galván de la Universidad de Gotemburgo Suecia y miembro de la comisión, en la que se hizo un resumen de cómo, cuándo y dónde pedir becas, distintos ponentes nos ilustraron sobre las becas más sobresalientes, tanto dentro como fuera de nuestras fronteras.



Ana Cárdeno durante su intervención.

En esta sesión, tuvimos la suerte de contar con **Rosa García Pérez** de la Oficina de Proyectos Europeos de la Universidad de Valencia que nos habló sobre los Procesos de evaluación de las becas europeas Marie Skłodowska-Curie. Rosa hizo un repaso por todas aquellas labores que realizan en las oficinas de proyectos de nuestras universidades, haciéndonos sentir que **no estamos solos a la hora de enfrentarnos a una convocatoria europea**. Gracias a ella ahora sabemos cuánto apoyo podemos recibir en estas oficinas, donde encontraremos personas que no sólo nos ayudarán con los trámites burocráticos sino también a profesionales que cuentan con una extensa experiencia que nos orientara

a destacar los puntos fuertes de nuestra propuesta y a mejorar nuestras flaquezas.

La **Prof. M^a Jesús Sanz Ferrando** de la Universitat de València, presidenta de la SEF y evaluadora de la ANEP, se encargó explicarnos los Procesos de evaluación de los contratos Ramón y Cajal. Esta sesión, de extraordinario interés, nos mostró como es un proceso de evaluación desde dentro, quienes son, a que se enfrentan y como evalúan las personas que conforman los comités. Nos desveló las claves que tiene que tener una buena propuesta, y nos presentó de manera clara y con ejemplos muy reales cuando podemos considerar o no presentarnos a este proceso de evaluación. Sin olvidarse además, de darnos unas nociones básicas para interpretar la puntuación obtenida. En resumen, nos hizo **sentirnos o no candidatos a una Ramón y Cajal**.

El **Dr. Iñaki Comas Espada** de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana nos mostró su brillante camino hacia una Starting Grant del European Research Council. Iñaki ha tenido una trayectoria ejemplar, con la que soñaríamos cualquiera de nosotros, con toda la humildad que da la excelencia, nos guio desde su primera beca una FPU (Formación de Profesorado Universitario), pasando por una Marie Skłodowska-Curie y una Ramón y Cajal hasta llegar a la beca que daba título a su charla una Starting Grant del European Research Council. En un ambiente distendido,

nos explicó las claves de su éxito **“Hay que empezar a preparar una nueva propuesta cuando aún disfrutamos de la beca anterior y aprovechar todos los recursos a nuestro alcance para colocarnos lo mejor posible para dar el siguiente paso”**. Nos mostró, tal y como hiciera antes Dr. Manuel Pérez Alonso, la importancia de las colaboraciones, el valor de saber apoyarnos de los que nos rodean para hacernos ver los puntos débiles de nuestras propuestas o simplemente para ayudarnos a que nuestro mensaje sea más claro. Su devoción a la ciencia nos sirvió de inspiración y sus consejos lejos de hacernos sentir pequeños nos animaron para seguir intentándolo en un mundo tan competitivo como es el de la ciencia.

Desde este espacio queremos agradecer a la organización del congreso y a la Sociedad Española de Farmacología el apoyo recibido para la organización de estas sesiones, y por supuesto **a todos los jóvenes por apoyarnos con su asistencia e ilusión**. Creemos firmemente que este tipo de iniciativas no sólo ayudan a la formación de nuestros jóvenes doctores, sino que además ofrecen una extraordinaria plataforma que facilita las relaciones interpersonales y crea un gran foro de debate, tan necesario en estos tiempos en que nuestra ciencia se debilita y en los que los jóvenes con sus ideas, su esfuerzo y sus ganas de trabajar son los encargados de mantenerla y salvarla.



Gran participación en las sesiones organizadas por los jóvenes investigadores

Por todo esto **os pedimos que mantengáis siempre el espíritu** por el que nació esta comisión hace ya más de 5 años, tal y como recordábamos en el número anterior. Muchos de nosotros llevamos ya un tiempo, y algunos incluso desde el inicio. Ahora creemos que ha llegado el momento de que se produzca un relevo, y por eso, tal y como os comunicamos durante el congreso, algunos de los miembros actuales, los que más tiempo llevamos, dejaremos pronto la comisión. Una aventura que ha sido muy gratificante gracias a vosotros, para la cual hemos trabajado mucho pero que sin duda ha compensado el esfuerzo con vuestras palabras de agradecimiento. Nosotros seguiremos aquí para ayudaros, asesoraos, y echaros una mano, pero ahora ha llegado vuestro turno para tomar las riendas de la comisión. Si de verdad la tarea desempeñada por la comisión durante estos años te ha parecido relevante, tienes ganas de hacer cosas nuevas y energías, **te pedimos que te presentes para formar parte de esta increíble experiencia.**

Nosotros nos seguiremos viendo en los congresos de la SEF, que también es nuestra SEF.

¡Hasta luego!

Ana Cárdeno, Miguel Pérez-Aso, Javier Navarro-Zaragoza, Azahara Rodríguez Luna, Nuria Rivas, Mónica Comalada y Eduardo Oliver

Comisión de Jóvenes Investigadores

jovenessef@gmail.com

*Si quieres participar en esta 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 Sociedad Española de Farmacología

PREMO ALMIRALL

Marta Pérez-Hernández,
Marcos Matamoros, Irene
Amorós, Adriana Barana,
Ricardo Gómez, Juan Ta-
margo, Ricardo Caballero,
Eva Delpón.

Implicaciones arritmogénicas de las mutaciones de las proteínas del canalosoma del canal de sodio

Los canales iónicos cardíacos son estructuras multiprotéicas complejas. Por ejemplo, el canal de sodio cardíaco humano está formado por una única proteína (Nav1.5) que forma el poro del canal (subunidad alfa), unida a un número indeterminado de subunidades auxiliares beta (1). Los canales Nav1.5 se localizan en los miocitos cardiacos tanto en las membranas laterales como en los extremos de los mismos (discos intercalares) (2). Para anclarse a las membranas laterales se unen a la sintrofina la cual, a su vez, forma parte del complejo multiproteínico distrofina (2).

Por el contrario, en los discos intercalares, los canales Nav1.5 se unen a una proteína denominada SAP97 perteneciente a la familia de proteínas MAGUK. Las proteínas SAP97, sintrofina, y distrofina forman parte de la familia de proteínas con dominios globulares PDZ que les permiten su interacción con otras proteínas en las que reconocen dominios lineales de unión PDZ (3). Los canales Nav1.5 interactúan a través del dominio C-terminal con proteínas como la ankirina-G, la placofilina, y la Calcmodulina y, a través del dominio de unión PDZ que está formado por los tres últimos aminoácidos (SIV), a SAP97 y sintrofina. (1,4). La hipótesis de partida del presente Proyecto es que mutaciones en las proteínas de anclaje SAP97 y sintrofina, o en las regiones del canal que determinan su unión a dichas proteínas, impedirán la correcta expresión de los canales Nav1.5 en la membrana lo que disminuirá la I_{Na} produciendo, por tanto,

síndromes arritmogénicos asociados a la pérdida de función de los canales Nav1.5 como, por ejemplo, el Síndrome de Brugada (SBr).

Los canales Kir2.1-2.3 se asocian formando homo- o heterotetrámeros para generar la corriente con rectificación interna (I_{K1}) que controla el potencial de reposo y, por tanto, la excitabilidad miocárdica (5). En el miocardio humano el clon Kir2.1 parece ser responsable de la I_{K1} ventricular, mientras que en el tejido auricular parece que el clon Kir2.3 es el más importante (5). Los canales Kir2.1 y Kir2.2 presentan un dominio de unión PDZ C-terminal (SEI) que es distinto del que presentan los canales Kir2.3 (SAI) (6). Esta diferencia implica que los canales Kir2.1 y Kir2.2, pero no los Kir2.3, se puedan unir a la sintrofina (4), mientras que los tres clones son capaces de unirse a SAP97 (7). Se ha propuesto que los canales Nav1.5 y

las mutaciones en la proteína SAP97 podrían no solo afectar a la expresión de canales Nav1.5 sino también a la de los canales Kir2.1-Kir2.2

Kir2.1 se unen a la proteína SAP97 formando parte del mismo canalosoma (8). Resultados recientes de nuestro grupo demuestran que también los canales Kir2.2, pero no con los canales Kir2.3, formarían parte del canalosoma de Nav1.5 (4). Por tanto, las mutaciones en la proteína SAP97 podrían no solo afectar a la expresión de canales Nav1.5 sino también a la de los canales Kir2.1-Kir2.2 y, en consecuencia, los pacientes presentarían un fenotipo combinado resultante de la pérdida de función tanto de canales Nav1.5 (disminución de la I_{Na}) como de canales Kir2.1-Kir2.2 (disminución de la I_{K1} ventricular).

Otros canales iónicos cardíacos también presentan dominios lineales de unión a dominios PDZ por lo que su presencia en la membrana citoplasmática podría verse comprometida en el caso de mutaciones de las proteínas SAP97 o sintrofina. Es el caso de los canales Kv4.3 que generan la corriente transitoria de salida (I_{to}) que se unen a través del dominio SAL a la proteína SAP97 formando un complejo tripartito con la calcio-calmodulina cinasa II (CaMKII), lo que aumenta la expresión de canales Kv4.3 en la membrana de los miocitos cardíacos (9).

También los canales Cav1.2, que constituyen la subunidad alfa que genera la corriente lenta de entrada de Ca (I_{CaL}), presentan un dominio lineal de unión a PDZ (SSL). Sin embargo, datos recientes sugieren que la unión a proteínas de anclaje con dominios PDZ no determina la expresión de canales Cav1.2 en la membrana de los miocitos cardíacos (10).

EL SÍNDROME DE BRUGADA (SBR)

El SBr es un síndrome arritmogénico hereditario que aumenta la susceptibilidad a presentar síncope o parada cardíaca causados por taquicardias ventriculares polimórficas o

fibrilación ventricular siendo responsable de un 4-12% de las muertes súbitas cardíacas (11). El SBr se asocia a mutaciones en 16 genes diferentes que dan lugar a alteraciones en la expresión/función de proteínas (fundamentalmente canales iónicos) que producen un acortamiento de la duración del PA ventricular durante la fase 2, ya sea debido a una disminución de las corrientes despolarizantes (I_{Na} e I_{CaL}) o a un aumento de las corrientes repolarizantes (I_{to} o I_{KATP}) (11). Es importante destacar que en sólo un 25-30% de los pacientes se identifica la mutación causante del síndrome, lo que sugiere que puede ser producido por mutaciones en otros genes que no han sido identificados todavía. En la mayor parte de los pacientes (30%) la mutación se localiza en el gen SCN5A que codifica la expresión de los canales de Nav1.5 (SBr1)(12). En individuos o familias aisladas se han descrito mutaciones en los genes SCN1B ó SCN3B (subunidades beta 1 y 3 del canal de Na, respectivamente) o en el gen GPD1-L, que codifica un enzima que regula el tráfico del canal de sodio cardíaco hacia la superficie celular (13,14). En estos casos las mutaciones descritas también disminuyen la I_{Na} . En otros pacientes se han identificado mutaciones en los genes que codifican la expresión de las proteínas que conforman los canales de Ca voltaje-dependientes (Cav1.2-SBr3, Cavb2-SBr4)(15), los canales que generan la I_{to} (Kv4.3-SBr10, KCNE3-SBr6)(16,17), o los canales dependientes de ATP (Kir6.1-SBr8, SUR2A-SBr12)(18,19).

RESULTADOS

Nuestro grupo de investigación es el coordinador del consorcio ITACA (Investigación Traslacional de Arritmias Cardíacas Secundarias a Canalopatías) en el que participan seis hospitales públicos de

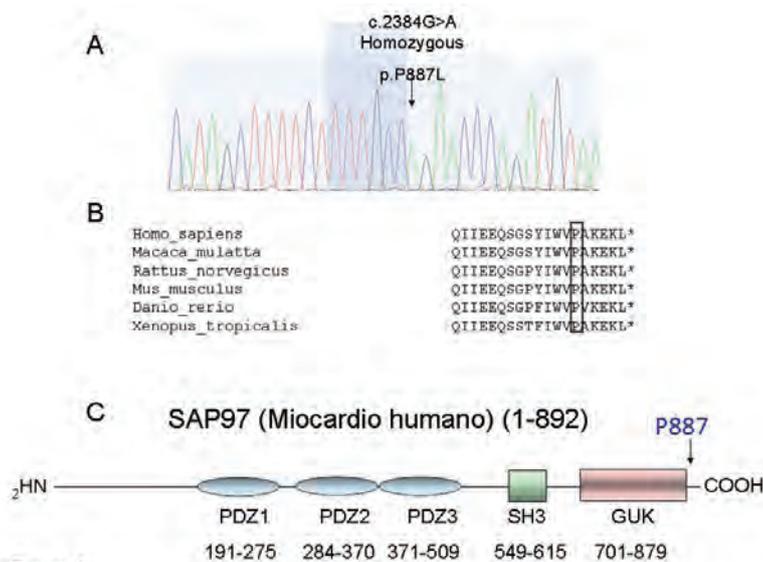


Figura 1

Figura 1. A. Secuencia de ADN en el sujeto índice mostrando el cambio en homocigosis de la guanina en posición 2384 por adenina. **B.** Alineamiento de la secuencia de aminoácidos de la región próxima a la prolina en posición 887 de la proteína SAP97 en distintas especies. **C.** Representación esquemática de la secuencia de aminoácidos de la isoforma cardíaca humana de SAP97 más abundante (892 aminoácidos), destacando las regiones críticas para su actividad. PDZ – dominio de interacción proteína-proteína hallado por primera vez en las proteínas: de densidad postsináptica (PSD95), supresora de tumores en *Drosophila* (DlgA), y zonula occludens-1 (ZO-1); SH3 - Dominio homólogo a Src 3; GUK – Dominio con actividad Guanilato cinasa.

la Comunidad de Madrid y que tiene como objetivo la identificación de nuevos genes responsables de síndromes arritmogénicos hereditarios y el estudio funcional de las mutaciones encontradas. Para ello diseñamos un panel de secuenciación masiva que permite identificar las variantes presentes en las regiones codificantes de 79 genes (cobertura *in silico* del 99,96% de las 1.023 regiones de interés) que fue desarrollado por la empresa Nimgenetics. Entre los 79 genes secuenciados incluimos los genes *DLG1* y *SNTA1* que codifican las proteínas SAP97 y α 1-sintrofina, respectivamente, para comprobar la hipótesis de si mutaciones en estas proteínas de anclaje podrían ser responsables de síndromes arritmogénicos primarios.

En el Hospital La Paz se identificó un varón de 45 años que había sufrido una muerte súbita, portador de un desfibrilador implantable, que presentaba un patrón electrocardiográfico

congruente con un SBr. En un estudio genético previo de todos los genes relacionados hasta la fecha con el SBr no se identificó ninguna mutación que pudiera ser responsable del fenotipo, lo que le convertía en un excelente candidato para la búsqueda de nuevos genes causantes del síndrome. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital La Paz y se realizó conforme a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Tras la firma del correspondiente consentimiento informado se obtuvo una muestra de sangre de la que se extrajo el ADN para su secuenciación mediante el panel. Dicha secuenciación identificó una mutación en homocigosis en la posición 2384 del gen *DLG1*, que consiste en una sustitución de una guanina por una adenosina (Figura 1A) que no se encontró en muestras provenientes de 200 sujetos control y que fue comprobada posteriormente por el método de Sanger. La mutación resulta en el cambio de la prolina en posición 887, altamente conservada en diversas especies, por una leucina en la isoforma cardíaca (I3-11A) de SAP97, que contiene 892 aminoácidos.

Para la caracterización funcional de la mutación empezamos por estudiar la repercusión que tenía la misma sobre la expresión y función de canales Nav1.5 en células de ovario de hámster chino (CHO)(20). Las células eran transfectadas con el gen que codifica los canales Nav1.5 humanos conjuntamente con el que codifica la subunidad beta Nav β 1 (20). Además, se co-transfectaban, o no, con el gen que codifica SAP97 bien en su isoforma nativa (WT) o en su isoforma mutada (p.P887L). La forma WT de SAP97 (I3-11A) fue subclonada en el plásmido pIRES que presenta la proteína fluorescente roja DsRed como gen reportero. La corriente generada ($I_{Nav1.5}$), fue medida mediante la técnica del *parche de membrana* en su configuración de *célula entera* (20). En todos los casos se normalizaba la amplitud

la segunda forma genética más frecuente de SBr se asocia a mutaciones en los genes que codifican las subunidades que forman los canales de Ca tipo L

de la corriente registrada a la capacitancia de la célula calculando así la “densidad de corriente”. La coexpresión de canales Nav1.5 con SAP97 aumentaba significativamente la densidad máxima de la $I_{Nav1.5}$ (desde -266.9 ± 36 pA/pF hasta -374.9 ± 49 pA/pF, $n > 30$, $P < 0.05$), resultado que era congruente con el papel de SAP97 como proteína de anclaje asociada al canalosoma (Figura 2). Sin embargo, sorprendentemente la coexpresión de los canales Nav1.5 con SAP97 p.P887L generaba una $I_{Nav1.5}$ cuya densidad máxima era similar a la generada en presencia de SAP97 WT (-407.7 ± 40 pA/pF, $n = 20$, $P > 0.05$) (Figura 2). Estos resultados indicaban que la mutación de SAP97 no afectaba a la expresión en la membrana de canales Nav1.5. En conclusión, el SBr del paciente no se podía atribuir a que la mutación p.P887L causase una disminución de la I_{Na} , tal y como planteábamos en la hipótesis inicial.

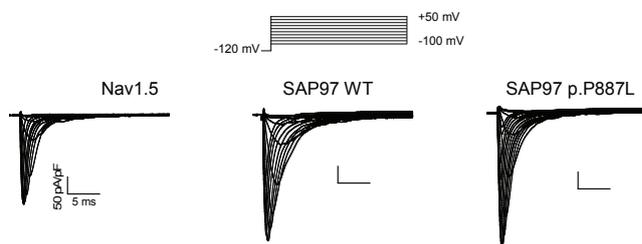


Figura 2. Familias de trazos de corriente de sodio (I_{Na}) registrados en células CHO transfectadas con Nav1.5+Navb1 solo (Nav1.5) o cotransfectadas con SAP97 WT o SAP97 p.P887L utilizando el protocolo de pulsos mostrado en la parte superior.

Dado que se ha descrito que la segunda forma genética más frecuente de SBr se asocia a mutaciones en los genes que codifican las subunidades que forman los canales de Ca tipo L (15), a continuación estudiamos la posible repercusión de la mutación SAP97 p.P887L sobre la densidad de la $I_{Cav1.2}$. Para ello se registró dicha corriente en células CHO transfectadas con los ADNc que codifican las subunidades a (Cav1.2), b2 (Cavb2) y a2d (Cava2d) de los canales que generan la $I_{Ca,L}$

en el miocardio humano (15). Asimismo, las células se co-transfectaron, o no, con SAP97 WT o p.P887L. Como se puede observar en la Figura 3, la coexpresión de SAP97 WT con los canales Cav1.2 disminuye marcadamente la densidad de la $I_{Cav1.2}$ (desde -62.8 ± 12.8 pA/pF hasta -18.2 ± 4.2 pA/pF a $+10$ mV, $n > 30$, $P < 0.05$). Hasta la fecha no se había explorado la interacción entre los canales Cav1.2 y SAP97 en el miocardio humano y este resultado indica que ambas proteínas interactúan, al menos, en sistemas de expresión heterólogos. De nuevo, al igual que ocurría en el caso de la $I_{Nav1.5}$, la coexpresión de los canales Cav1.2 con la proteína SAP97 mutada generaba una $I_{Cav1.2}$ cuya densidad (-19.4 ± 5.5 pA/pF, $n = 15$, $P > 0.05$) y características tiempo y voltaje-dependientes no eran significativamente diferentes de las registradas en presencia de la proteína nativa (Figura 3). Este resultado negativo indica que la mutación p.P887L SAP97 no producía SBr en el paciente disminuyendo la densidad de la corriente despolarizante $I_{Ca,L}$.

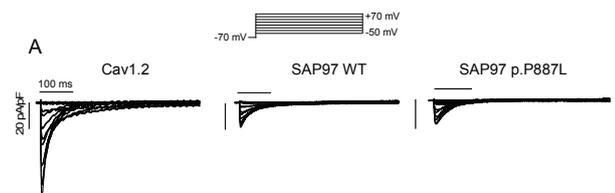


Figura 3. Familias de trazos de corriente de calcio ($I_{Cav1.2}$) registrados en células CHO transfectadas con Cav1.2+Cavb2+Cava2d o cotransfectadas con SAP97 WT o SAP97 p.P887L utilizando el protocolo de pulsos mostrado en la parte superior.

EFFECTOS DE P.P887L SAP97 SOBRE LOS CANALES KV4.3

Dado que los resultados previos demostraban que el SBr del probando no se podía atribuir a una disminución en las corrientes despolarizantes que participan en la fase 2 del PA, a continuación estudiamos si la mutación p.P887L de SAP97 podría afectar a la corriente

to. Para ello transfectamos células CHO con el gen (KCND3) que codifica los canales Kv4.3, los principales responsables de dicha corriente en el tejido ventricular humano (21) conjuntamente con el ADNc que codifica la proteína SAP97 en su forma WT o mutada, utilizando protocolos previamente descritos (22). La aplicación de un pulso despolarizante genera una corriente de rápida activación que alcanza un pico máximo y que después, a

pesar de mantenerse la despolarización de la membrana, disminuye progresivamente hasta anularse como consecuencia del paso del canal al estado inactivo (inactivación) (Figura 4A). En la figura 4A se muestran trazos superpuestos de $I_{Kv4.3}$ registrados en células que expresan canales Kv4.3 conjuntamente con SAP WT o con SAP97 p.P887L. Como puede observarse la presencia de SAP97 p.P887L ralentiza extraordinariamente la inactivación del canal, mientras que apenas modifica el pico máximo de corriente. Esto hace que la cantidad de K que sale a través del canal durante un tiempo equivalente a la duración de un PA ventricular (carga, Q) sea mucho mayor en presencia de la proteína mutada que en presencia de la WT. Para cuantificar la velocidad de inactivación se ajustó una función biexponencial a los trazos de corriente. En ausencia de proteína SAP97 se obtuvieron dos constantes de inactivación (Figura 4B), una rápida ($\tau_{rápida} = 26.1 \pm 2.3$ ms) y una lenta ($\tau_{lenta} = 88.5 \pm 9.4$ ms). La expresión de SAP97 WT aumentó significativamente la densidad de la corriente medida al pico (Figura 4C) sin modificar la cinética de inactivación (Figura 4B). Por su parte, la expresión de SAP97 p.P887L no modificó la densidad medida al pico respecto a SAP97 WT (Figuras 4A y 4C), pero retrasó significativamente la cinética de la inactivación (Figura 4A y 4B). Para cuantificar la carga total que atraviesa la membrana a través de los canales Kv4.3 durante la aplicación de pulsos de 250 ms se integraron los trazos de corriente y la carga así calculada ($Q_{Kv4.3}$) se normalizó en función de la capacitancia de la célula (densidad de carga). La Figura 4D representa la densidad de carga de Kv4.3 en función del potencial de membrana para cada una de las construcciones. Puede observarse, que SAP97 p.P887L produce un aumento significativo de la densidad de carga a potenciales más positivos de -30 mV como consecuencia de la ralentización de la inactivación del canal.

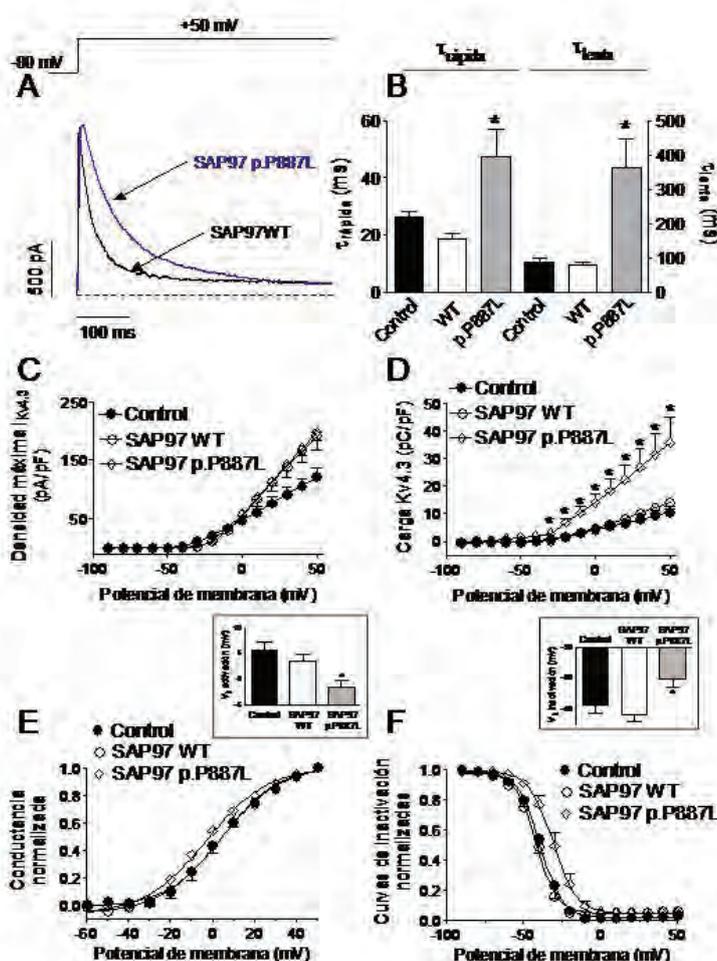


Figura 4. A. Trazos de corriente Kv4.3 ($I_{Kv4.3}$) registrados a +50 mV en células CHO transfectadas con Kv4.3 y cotransfectadas con SAP97 WT o SAP97 p.P887L (trazo azul). B. Constantes de tiempo rápida ($\tau_{rápida}$) y lenta (τ_{lenta}) de inactivación de la $I_{Kv4.3}$ registrada en situación control y en presencia de SAP97 WT o SAP97 p.P887L. C y D. Relaciones densidad máxima de corriente- (C) y carga-voltaje (D) de la $I_{Kv4.3}$ registrada en los distintos grupos experimentales. En C, las diferencias estadísticas entre las células control y las células que expresaban SAP97 WT y SAP97 p.P887L se han omitido para apreciar mejor las diferencias. E y F. Curvas conductancia-voltaje (E) y curvas de inactivación (F) de la $I_{Kv4.3}$ registrada en los distintos grupos experimentales. Las líneas continuas representan los ajustes de una ecuación de Boltzmann a los datos experimentales. Los recuadros representan los valores del punto medio de la conductancia (E) y de la inactivación (F). En B-F, los puntos/barras representan la media \pm EEM y de al menos 6 experimentos en cada grupo. * $P < 0.05$ vs Control y SAP97 WT.

La dependencia de voltaje de la activación del canal se analizó construyendo la curva conductancia-voltaje en situación control y en presencia de SAP97 WT y p.P887L (Figura 4E). Las curvas de conductancia de la $I_{Kv4.3}$ registrada en células transfectadas con SAP97 p.P887L presentaron un valor de V_h más negativo (-1.6 ± 1.2 mV) que las células no transfectadas con SAP97 (5.7 ± 1.6 mV) y que las transfectadas con SAP97 WT (3.4 ± 1.4 mV). Es decir, la activación del canal en presencia de la proteína mutada se produce a potenciales de membrana a los cuales todavía no se ha producido la activación del mismo en presencia de la proteína WT.

Para analizar los efectos de la mutación sobre la dependencia de voltaje de la inactivación de los canales Kv4.3 se aplicó un protocolo de doble pulso y se construyeron las curvas de inactivación (Figura 4F) representando la amplitud de corriente obtenida con un pulso test a +50 mV frente al potencial de membrana de los pulsos previos (22). SAP97 p.P887L produce un desplazamiento significativo de las curvas de inactivación hacia valores de potencial más positivos ($V_h = -30.4 \pm 2.7$ mV; $P < 0.05$) con respecto a las curvas construidas a partir de las corrientes registradas en las células no transfectadas con SAP97 (-38.9 ± 2.6 mV) y en las transfectadas con SAP97 WT (-42.1 ± 1.9 mV). Estos resultados demuestran que la mutación p.P887L de SAP97 produce cambios en las propiedades biofísicas del canal Kv4.3 que favorecen la estabilización del mismo en el estado abierto. La consecuencia de este efecto es un aumento en la salida de K a través de los canales que generan la I_{to} lo que podría ser responsable del SBr del probando.

la proteína SAP97 se une a todas las isoformas de canales Kir2.x con gran afinidad

EFFECTOS DE P.P887L SOBRE CANALES KIR2.1

Como se ha mencionado la proteína SAP97 se une a todas las isoformas de canales Kir2.x con gran afinidad (7). En este estudio analizamos los posibles efectos de p.P887L sobre la isoforma ventricular (Kir2.1) registrando la corriente generada por estos canales ($I_{Kir2.1}$) en presencia de SAP97 WT y p.P887L. Como se puede observar en la Figura 5, la presencia de SAP97 aumenta marcadamente la $I_{Kir2.1}$ puesto que estabiliza los canales en la membrana plasmática (desde -120.5 ± 11 pA/pF hasta -328.2 ± 42 pA/pF a -120 mV, $n > 30$, $P < 0.05$). Por el contrario, la mutación, anula completamente este efecto de anclaje y la densidad de la $I_{Kir2.1}$ disminuye de tal forma que no se distingue de la registrada en ausencia de proteína SAP97 (-131.4 ± 21 , $n = 15$, $P > 0.05$).

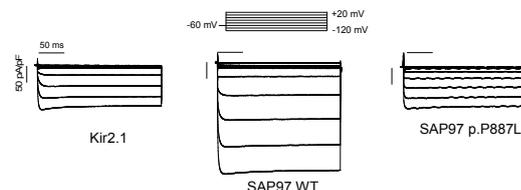


Figura 5. Familias de trazos de corriente Kir2.1 ($I_{Kir2.1}$) registrados en células CHO transfectadas con Kir2.1 solo (Control) o cotransfectadas con SAP97WT o SAP97 p.P887L utilizando el protocolo de pulsos mostrado en la parte superior.

Este efecto tan marcado disminuirá la I_{K1} en los miocitos ventriculares del paciente y modificará la morfología de los PAs despolarizando el potencial de reposo y prolongando su duración.

MODELO DE PA VENTRICULAR HUMANO

Para predecir los efectos que sobre la morfología de los PAs ventriculares epicárdicos tendrá los cambios producidos por la mutación SAP97 p.P887L sobre la I_{to} y

la I_{K1} se utilizó un modelo matemático de PA ventricular humano desarrollado por Grandi y cols (23). El modelo se ejecutó a la frecuencia de 1 Hz utilizando los parámetros basales de las diversas corrientes iónicas cardiacas, para simular el PA en presencia de SAP97 WT. Posteriormente se introdujeron los cambios en la densidad de la I_{to} y la I_{K1} , así como los cambios en la dependencia de tiempo y de voltaje en la I_{to} producidos por la mutación SAP97 p.P887L, ejecutándose de nuevo el modelo.

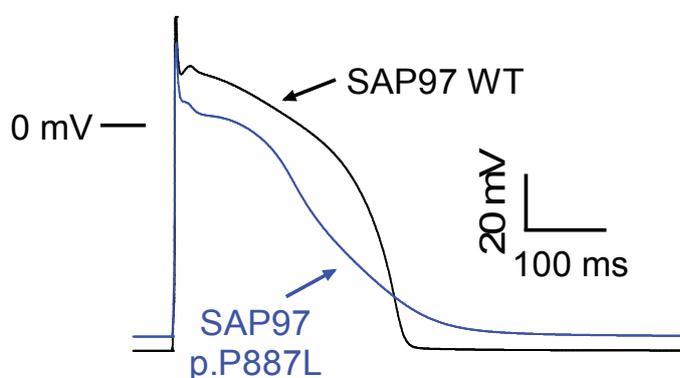


Figura 6. Potenciales de acción (B) simulados mediante el modelo de PA ventricular epicárdico de Grandi y cols. (23) generado introduciendo las modificaciones producidas por SAP97 WT y SAP97 p.P887L.

En la Figura 6 se muestran superpuestos trazos de PAs epicárdicos generados por el modelo en presencia de SAP97 WT y p.P887L. Se observa que la mutación produce una despolarización de aproximadamente 5 mV en el potencial de reposo como consecuencia de la disminución de la I_{K1} . Este efecto provoca que la amplitud del PA sea menor en presencia de la mutación, lo que implica que la conducción intraventricular estará ralentizada. A continuación, debido al aumento de la salida de K a través de los canales Kv4.3, se observa un aumento de la amplitud de la fase 1 de repolarización rápida que conlleva un desplazamiento de la meseta hacia potenciales más negativos y a la pérdida de la muesca característica de la fase de meseta

del PA epicárdico. Estos efectos dan lugar a un marcado acortamiento de la duración del PA medida al 50% de la repolarización (de 226 ms a 159 ms). Por último, se observa que la disminución de la densidad de la I_{K1} producida por la mutación, da lugar a la prolongación de la DPA medida al 90% de la repolarización (de 277 ms a 292 ms) demostrando el importante papel que juega la I_{to} en esta fase.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados preliminares obtenidos en el desarrollo de este Proyecto demuestran que la sobre-expresión de SAP97 WT reduce la densidad de la I_{CaL} y aumenta las de la I_{Na} , I_{K1} , e I_{to} . Estos resultados concuerdan con datos recientes que sugerían que SAP97 juega un papel en la formación de macrocomplejos proteicos que estabilizan a los canales iónicos en la membrana citoplasmática (5). De hecho, se ha descrito que la reducción de la expresión de SAP97 disminuye la densidad de la I_{Na} , I_{K1} e I_{to} (5,24). Además, hemos demostrado que la mutación p.P887L: a) no modifica la I_{Na} o la I_{CaL} , b) reduce la I_{K1} y en consecuencia despolariza el potencial de reposo y prolonga la DPA al final de la repolarización y c) aumenta la salida de K durante la fase de meseta del PA. Este último efecto produce un marcado aumento de la fase de rápida repolarización (fase 1) y la pérdida de la muesca característica de la fase de meseta del PA epicárdico, lo que podría explicar el fenotipo del paciente (25). Más aún, algunos autores proponen que el SBr se puede originar como consecuencia de un retraso en la despolarización ventricular (26). Dado que la disminución de la I_{K1} producida por la mutación despolariza el potencial de reposo y disminuye la amplitud de los PAs es de esperar que este efecto disminuya la velocidad de conducción intraventricular a todos los niveles. Por tanto, podríamos

especular que la inhibición de la I_{K1} también contribuye al fenotipo del paciente.

Hasta la fecha las mutaciones asociadas al SBr que implicaban una ganancia de función de la I_{to} , habían sido identificadas en los genes KCND3 (16) y KCNE3 (17) que codifican la expresión de Kv4.3 y miRP2, respectivamente. La mutación p.P887L produce una alteración muy importante en las propiedades biofísicas de la I_{to} , estabilizando el canal en su estado abierto, mediante el retraso en la cinética de inactivación y el desplazamiento de las curvas de conductancia e inactivación hacia potenciales de membrana negativos y positivos, respectivamente. Estos cambios no serían explicables por una modificación en los niveles de expresión de los canales Kv4.3, ya que en ese caso, sería de esperar que la mutación hubiese producido un aumento en la densidad de la corriente medida al pico. Por el contrario, es posible que la mutación esté modificando la expresión de proteínas moduladoras de la función de estos canales (subunidades beta, cinasas, etc). En este sentido es importante destacar que se ha descrito que en el canalosoma de los canales Kv4.3 está presente la CaMKII gracias a la unión de ambas proteínas a SAP97 (27). Por tanto, es posible que la mutación p.P887L esté afectando a la unión de CaMKII y que en consecuencia se produzcan las alteraciones en la cinética de activación y en la dependencia de voltaje de la activación e inactivación que hemos observado. Por último, mencionar, que no descartamos que otras mutaciones del gen *DLG1* localizadas en otros dominios de la proteína afecten preferentemente a la I_{Na} , I_{Ca} , o I_{K1} , dando lugar a otros síndromes arritmogénicos hereditarios. De hecho, nuestros resultados son muy sugerentes en lo referido a los canales Kir2.1, cuya expresión en la membrana es marcadamente disminuida en presencia de la mutación estudiada.

La consecuencia es la despolarización del potencial de reposo y la prolongación de la fase final de la repolarización, alteraciones que *per se* son pro-arritmogénicas. Por tanto, mutaciones de la proteína SAP97 que afectan a los canales Kir2.1 podrían ser responsables de la aparición alteraciones electrocardiográficas similares a las observadas en el Síndrome de Andersen-Tawil, una forma de Síndrome de QT largo congénito (otro síndrome arritmogénico hereditario).

En conclusión, los datos preliminares obtenidos en el desarrollo del Proyecto **han permitido asociar, por vez primera, el SBr a mutaciones en el gen *DLG1***. Se trata pues de la primera mutación en una proteína de anclaje que forma parte del canalosoma de los canales Kv4.3 responsable del SBr. La identificación de las causas genéticas que determinan la aparición del SBr nos permitirá identificar dianas para el diseño de estrategias farmacológicas eficaces que permitan el tratamiento de este Síndrome, cuya terapéutica actual sólo se aborda mediante la implantación de desfibriladores.

Los datos preliminares obtenidos en el desarrollo del Proyecto han permitido asociar, por vez primera, el SBr a mutaciones en el gen *DLG1*

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Abriel H. Cardiac sodium channel Nav1.5 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:2-11.
- 2) Petitprez S, Zmoos AF, Ogrodnik J, Balse E, Raad N, El-Haou S, Albasa M, Bittihn P, Luther S, Lehnart SE, Hatem SN, Coulombe A, Abriel H. SAP97 and dystrophin macromolecular complexes determine two pools of cardiac sodium channels Nav1.5 in cardiomyocytes. *Circ Res.* 2011;108:294-304.
- 3) Ivarsson Y. Plasticity of PDZ domains in ligand recognition and signaling. *FEBS Lett* 2012;586:2638-2647.
- 4) Matamoros M, Pérez-Hernández M, Guerrero-Serna G, Amorós I, Barana I, Núñez M, Pnce-Balbuena D, Sacristán S, Tamargo J, Caballero R, Jalife J, Delpón E. Nav1.5 N-terminal domain plays a "chaperon-like" function that increases membrane density of human Kir2.1, Kir2.2, and Nav1.5 channels when binding to α 1-syntrophin. *Circ. Res* 2015 (sometido).
- 5) Gaborit N, Le Bouter S, Szuts V, Varro A, Escande D, Nattel S, Demolombe S. Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. *J Physiol.* 2007;582:675-693.
- 6) Leonoudakis D, Conti LR, Anderson S, Radeke CM, McGuire LM, Adams ME, Froehner SC, Yates JR 3rd, Vandenberg CA. Protein trafficking and anchoring complexes revealed by proteomic analysis of inward rectifier potassium channel (Kir2.x)-associated proteins. *J Biol Chem.* 2004;279:22331-22346.
- 7) Vaidyanathan R, Taffet SM, Vikstrom KL, Anumonwo JM. Regulation of cardiac inward rectifier potassium current I_{K1} by synapse-associated protein-97. *J Biol Chem.* 2010;285:28000-28009.
- 8) Milstein ML, Musa H, Balbuena DP, Anumonwo JM, Auerbach DS, Furspan PB, Hou L, Hu B, Schumacher SM, Vaidyanathan R, Martens JR, Jalife J. Dynamic reciprocity of sodium and potassium channel expression in a macromolecular complex controls cardiac excitability and arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:E2134- E2143.
- 9) El-Haou S, Balse E, Neyroud N, Dilanian G, Gavillet B, Abriel H, Coulombe A, Jeromin A, Hatem SN. Kv4 potassium channels form a tripartite complex with the anchoring protein SAP97 and CaMKII in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2009;104:758-769.
- 10) Yang L, Katchman A, Weinberg RL, Abrams J, Samad T, Wan E, Pitt GS, Marx SO. The PDZ motif of the α 1C subunit is not required for surface trafficking and adrenergic modulation of Cav1.2 channel in the heart. *J Biol Chem.* 2015;290:2166-2174.
- 11) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation.* 2002;105:73-78.
- 12) Wilde AA, Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2011;108:884-897.
- 13) London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC Jr. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na^+ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation.* 2007;116:2260-2268.
- 14) Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch.* 2010;460:223-237.
- 15) Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpón E, Hu D, Desai M, Borggreffe M, Hässaggerre M, Kanter R, Pollevick GD, Guerchicoff A, Laiño R, Marieb M, Nademanee K, Nam GB, Robles R, Schimpf R, Stapleton DD, Viskin S, Winters S, Wolpert C, Zimmern S, Veltmann C, Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2010;7:1872-1882.
- 16) Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, Crotti L,

- Mugione A, Nesterenko VV, Albertson RM, Antzelevitch C, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Transient outward current Ito gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1024-1032.
- 17) Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PE, Guerchicoff A, Pollevick GD, Wu Y, Kanters JK, Larsen CT, Hofman-Bang J, Burashnikov E, Christiansen M, Antzelevitch C. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:209-218.
 - 18) Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, Onetti CG, Wu Y, Burashnikov E, Boyle M, Surman T, Urrutia J, Veltmann C, Schimpf R, Borggreffe M, Wolpert C, Ibrahim BB, Sánchez-Chapula JA, Winters S, Haïssaguerre M, Antzelevitch C. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm*. 2012;9:548-555.
 - 19) Hu D, Barajas-Martínez H, Terzic A, Park S, Pfeiffer R, Burashnikov E, Wu Y, Borggreffe M, Veltmann C, Schimpf R, Cai JJ, Nam GB, Deshmukh P, Scheinman M, Preminger M, Steinberg J, López-Izquierdo A, Ponce-Balbuena D, Wolpert C, Haïssaguerre M, Sánchez-Chapula JA, Antzelevitch C. ABC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *Int J Cardiol*. 2014 ;171:431-442.
 - 20) Núñez L, Barana A, Amorós I, de la Fuente MG, Dolz-Gaitón P, Gómez R, Rodríguez-García I, Mosquera I, Monserrat L, Delpón E, Caballero R, Castro-Beiras A, Tamargo J. p.D1690N Nav1.5 rescues p.G1748D mutation gating defects in a compound heterozygous Brugada syndrome patient. *Heart Rhythm*. 2013;10:264-272.
 - 21) Kääh S, Dixon J, Duc J, Ashen D, Näbauer M, Beuckelmann DJ, Steinbeck G, McKinnon D, Tomaselli GF. Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density. *Circulation*. 1998;98:1383-1393.
 - 22) Amorós I, Barana A, Caballero R, Gómez R, Osuna L, Lillo MP, Tamargo J, Delpón E. Endocannabinoids and cannabinoid analogues block human cardiac Kv4.3 channels in a receptor-independent manner. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:201-210.
 - 23) Grandi E, Pasqualini FS, Bers DM. A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:112–121.
 - 24) Gillet L, Rougier JS, Shy D, Sonntag S, Mougnot N, Essers M, Shmerling D, Balse E, Hatem SN, Abriel H. Cardiac-specific ablation of synapse-associated protein SAP97 in mice decreases potassium currents but not sodium current. *Heart Rhythm*. 2015;12:181-192.
 - 25) Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2037-2045.
 - 26) Postema PG, van Dessel PF, Kors JA, Linnenbank AC, van Herpen G, Ritsema van Eck HJ, van Geloven N, de Bakker JM, Wilde AA, Tan HL. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in Brugada syndrome a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:789-797.
 - 27) El-Haou S, Balse E, Neyroud N, Dilanian G, Gavillet B, Abriel H, Coulombe A, Jeromin A, Hatem SN. Kv4 potassium channels form a tripartite complex with the anchoring protein SAP97 and CaMKII in cardiac myocytes. *Circ Res*. 2009;104:758-769.

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

- Prof. Adolfo Díez 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).





CONGRESO

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FARMACOLOGÍA

16-18 Septiembre 2015
Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de València

congresosef2015.com
Secretaria Tècnica Clave Congressos



PREMIOS

PREMIOS FUNDACIÓN DR. A. ESTEVE

PREMIO

C060

DESIGN SERVICE-LEARNING PROJECTS IN THE PHARMACY DEGREE OF THE UNIVERSITY OF VALENCIA

M^a Carmen Recio Iglesias

Faculty of Pharmacy, University of Valencia, Valencia, Spain

MENCIONES HONORÍFICAS

C020

SEMINARS WITH PATIENTS AND HEALTH PROFESSIONALS: AN EXPERIENCE TO LEARN PHARMACOLOGY

Moreno Royo Lucrecia

Universidad CEU Cardenal Herrera

C107

COOPERATIVE WORK OF MULTIDISCIPLINARY TEAMS OF STUDENTS (NURSING, PHARMACY AND MEDICINE) IN A SIMULATION CLASSROOM OF CLINICAL SKILLS

Teresa M. Garrigues

Fac Farmàcia. UV

PREMIO DR. ANTONIO ZARZUELO ZURITA

C035

Lactobacillus fermentum CECT5716 consumption improves hypertension and endothelial dysfunction induced by tacrolimus: role of T cells

Toral Jiménez Marta

Universidad de Granada



CONGRESO

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FARMACOLOGÍA

16-18 Septiembre 2015
Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de València

congresosef2015.com
Secretaria Tècnica Clave Congressos



COMUNICACIONES ORALES

PREMIOS

C014

CXCR6/CXCL16 AXIS IS INVOLVED IN ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM (AAA) FORMATION INDUCED BY ANGIOTENSIN II

Aida Collado Sánchez
Univ. Valencia/INCLIVA

C041

AhR modulates adult neurogenesis and hippocampal-dependent function

Juan de la Parra Gonzalo
Universidad Complutense de Madrid

C069

THE SECRETOME OF ADIPOSE TISSUE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS DECREASE CELL MIGRATION AND INFLAMMATORY MEDIATORS OF THE INNATE INFLAMMATORY RESPONSE

Carmen Carceller Zazo
Universidad de Valencia

C121

Effects of gene polymorphism of CYP3A5 6895A>G genotypes on donors and recipients over chronic nephropathy in adults liver transplant recipients treated with tacrolimus. Cohort study

Rojas Luis
Univ. Valencia

MENCIONES HONORÍFICAS

C010

A STAT6-DEPENDENT MACROPHAGE PHENOTYPE PROMOTES MUCOSAL REPAIR IN MURINE IBD BY ACTIVATION OF WNT SIGNALING

Jesús Cosin Roger
Univ. Valencia

C024

Vitamin D3 attenuates Angiotensin-II induced Abdominal Aortic Aneurysm in apoE^{-/-} mice and angiogenesis

SARA MARTORELL TEJEDOR
INCLIVA VALENCIA



CONGRESO

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FARMACOLOGÍA

16-18 Septiembre 2015
Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de València

congresosef2015.com
Secretaria Tècnica Clave Congressos



C026

DIETARY HYDROXYTYROSOL ACETATE PREVENTS INFLAMMATORY RESPONSE AND JOINT DAMAGE IN MURINE EXPERIMENTAL ARTHRITIS

Rosillo Ramírez María de los Ángeles

Universidad de Sevilla

C079

IDENTIFICATION OF NOVEL MOLECULES TARGETING CARTILAGE AGING AS OSTEOARTHRITIS THERAPEUTICS

NOGUEIRA RECALDE UXÍA

UNIVERSITY OF SANTIAGO DE COMPOSTELA

C0143

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE SEROTONIN 5HT2A/mGlu2 RECEPTORS HETEROCOMPLEX IN MOUSE BRAIN

Itziar Gil Pisa

Universidad del País Vasco

COMUNICACIONES FORMATO CARTEL

PREMIOS

C011

PHARMACOLOGICAL ACTIVATION OF WNT SIGNALLING INCREASE MUCOSAL HEALING IN STAT6 KNOCKOUT MICE

Salvador Escribano P

Universidad de Valencia

C025

Calcitriol inhibits Angiotensin-II induced leukocyte-endothelial cell adhesion and chemokine release in human umbilical endothelial cells

Luisa María Hueso Soler

University Clinic Hospital Research Foundation-INCLIVA, Valencia, Spain

C064

CHARACTERIZATION OF ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS EXTRACELLULAR VESICLES AND THEIR EFFECT ON OSTEOARTHRITIC CELL PRIMARY CULTURES STIMULATED BY INTERLEUKIN-1B

Miguel Tofiño Vian

Faculty of Pharmacy and IDM, University of Valencia, Spain



C123

The influence of drug physicochemical properties on delayed onset in hepatotoxicity: An analysis of the cohort included in the Spanish DILI Registry

Gonzalez Jimenez Andres

IBIMA. Hospital Virgen de la Victoria, University of Málaga, Málaga, Spain

C134

NEUROGENESIS MANIPULATION AFTER STROKE CAN AFFECT A PREVIOUS ACQUIRED MEMORY

Maria Isabel Cuartero Desviat

Universidad Complutense de Madrid

MENCIONES HONORÍFICAS

C013

The flesh ethanolic extract (EH) of *Hylocereus* sp exerts an anti-inflammatory effect and prevent murine colitis

Dulce Carolina Macias Ceja

Universidad de Valencia

C018

CXCR6/CXCL16 AXIS MEDIATES PLATELET-LEUKOCYTE ADHESION TO THE DYSFUNCTIONAL ARTERIAL ENDOTHELIUM IN COPD

Patrice Gomes Marqués

Univ. Valencia/INCLIVA

C021

LIVER INJURY DUE TO HERBALS AND DIETARY SUPPLEMENTS: A CAUSE FOR CONCERN

Inmaculada Medina Cáliz

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga, Spain.

C110

The adipokine soluble dipeptidyl peptidase-4 impairs microvascular reactivity through proteinase-activated receptor-2 and thromboxane A2 production

Concepción Peiró Vallejo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

C120

NEW TETRAHYDROISOQUINOLINES BEARING CARBAMATES AS DOPAMINERGIC LIGANDS

Abraham Galán Morant

Universitat de València, Valencia. Spain

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 Tècnica Clave Congressos

