

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.12 Nº2

JUNIO 2014

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Editorial invitado

Farmacoterapia

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

Ensayos clínicos

Historia de la Farmacología

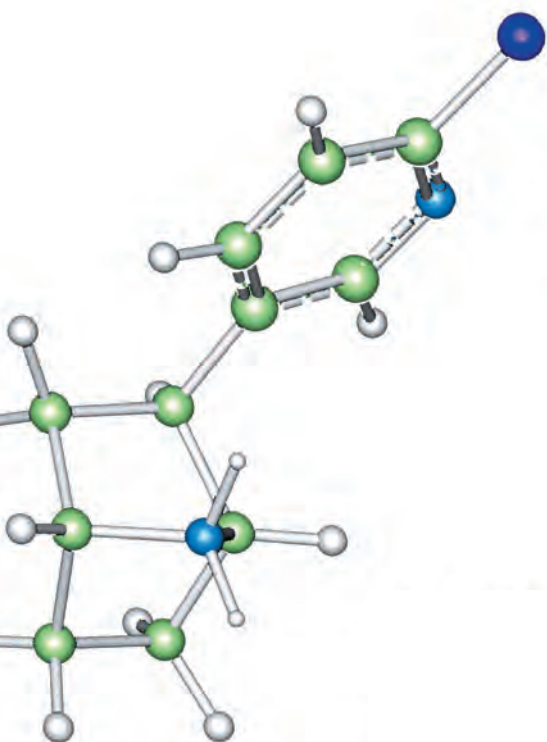
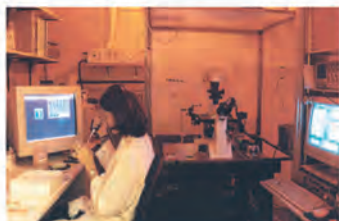
Fronteras en terapéutica

La SEF informa

***Prescripción de fármacos en
población pediátrica***



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



Trabajamos para mejorar la **calidad de vida**

Durante el 2013, hemos realizado 25 estudios de Fase I con 750 voluntarios sanos y cuatro estudios multicéntricos en fase III, con cerca de 2.000 pacientes reclutados.

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



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio González Correa

CONSEJO ASESOR

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego

Teléfono: 914 973 121

Correo-e: estrella.garcia@uam.es

PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 91 497 31 20

Correo-e: arturo.garcia@uam.es

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

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesar@socesar.com

http://www.socesar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 3680

correo-e: ith@uam.es

http://www.ifth.es

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

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

Tesorero:

José Antonio González Correa

Vocales:

Pilar D'Ocón Navaza

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:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

José Antonio González Correa

Patronos:

Catalina Alarcón de la Lastra

Clara Faura Giner

Juan López Belmonte

Regina Múzquiz Vicente-Arche

Eric Patrouillard

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Salaices Sánchez

Manuel Vázquez Carrera

Josep Vergés Milano

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río 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 Balseira (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 Arecos (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

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

VOL 12 N°2

ÍNDICE



79

79

Editorial de la Presidenta
Noticia de la SEF



81

81

Editorial del Director
La Universidad Española

Tabla 1. Distribución de los fármacos prescritos del área cardiovascular considerados novedades terapéuticas

Fármaco	Frecuencia
Statinas + Metformina	9
Lixaprima	5
Lixaprima + Metformina	1
Vicagolina	7
Vicagolina + Metformina	10
Lixaprima	5
Enoxalona	1
Dabigatán	3
Rivaroxabán	3
Hidroestratina	10
Olmesartán + Hidroclorotiazida + Amilofrón	9
Olmesartán + Amilofrón	3
Total	64

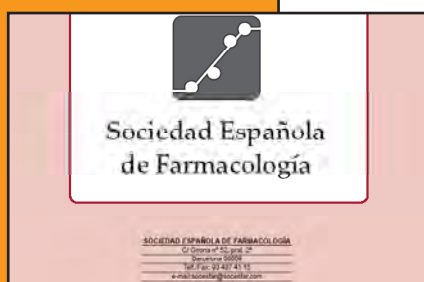
93

86

Farmacovigilancia
Notas de la AEMPS

93

Casos farmacoterápicos
*Notificación de reacciones adversas a medicamentos:
¿hacemos lo necesario?*



97

Ensayos clínicos comentados

Influencia de CYP2C19 en la eficacia de clopidogrel.

117

100

Comisión de farmacoterapéutica

Prescripción de fármacos en población pediátrica.



108

Fronteras en terapéutica

119

117

La SEF informa

119 *La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...*

120 *La Comisión de Jóvenes Investigadores opina...*

122 *XXXV Congreso Nacional de la SEF. Programa preliminar*

viernes 26 de septiembre	
12:30 -13:30 h	SPD: PRESENTACIÓN DE LOS 10 MEJORES CARTELES SELECCIONADOS.
13:30 -15:00 h	Almuerzo
15:00 -16:30 h	Anfiteatro Ramón y Cajal CONFERENCIA DE CLAUSURA Y ENTREGA DE PREMIOS
16:30 -18:00 h	Anfiteatro Ramón y Cajal ASAMBLEA SEF

122

129

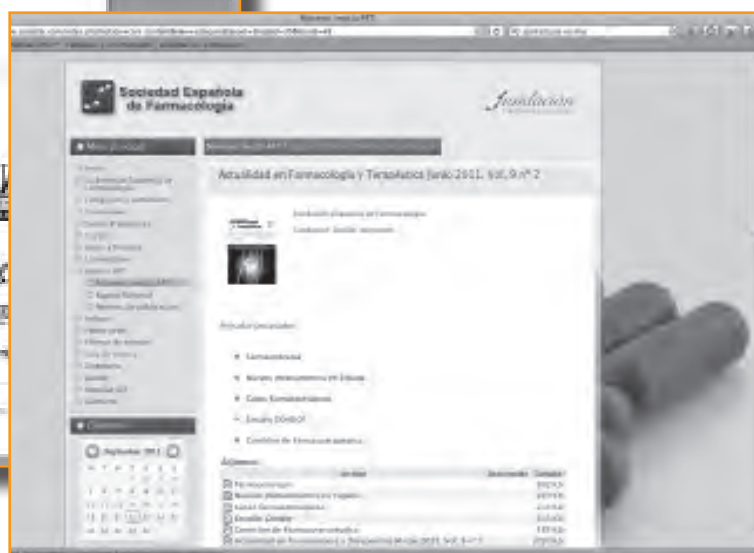
Normas para los autores

Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica

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



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



Mª Teresa Tejerina
Doctora en Medicina.
Catedrática de
Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad
Complutense de Madrid

Noticia de la SEF: Un año más la Sociedad Española de Farmacología, apoyada en la Fundación Española de Farmacología goza de buena salud económica

Con la llegada de la primavera y el verano la naturaleza se despierta y en la sociedad se despiertan las ilusiones.

Un año más la Sociedad Española de Farmacología, apoyada en la Fundación Española de Farmacología goza de buena salud económica lo que nos ha permitido seguir convocando las ayudas para la realización de las actividades de los socios de la SEF. En esta ocasión hemos concedido 14 ayudas para diferentes cursos, seminarios, reuniones, bolsas de viaje para la asistencia al congreso mundial de Farmacología WPC 2014, etc. Podéis localizar y revisar todas estas actividades en la siguiente dirección, (<http://www.socesfar.com/44-corporativo/244-resolucion-3-convocatoria-de-solicitud-de-ayudas-para-la-financiacion-de-cursos-y-reuniones-en-el-ambito-de-la-farmacologia-2014.html>). Nos congratulamos de haber podido convocar una ayuda para realización de una estancia en el extranjero, lo que permitirá a uno de nuestros jóvenes investigadores realizar una estancia de 3 meses en un laboratorio de reconocido prestigio.

Tenemos varios proyectos en proceso que nos tienen ilusionados. El primero de ellos, y en estrecha colaboración con la EPHAR, es el desarrollo de las acciones para conseguir que todos los farmacólogos europeos podamos obtener un título Europeo que nos acredite como tales. **"The EPHAR European Certified Pharmacologists (EuCP)"** (<http://www.ephar.org/home.html>). El proceso está ya muy avanzado y en el próximo Congreso de la SEF el Prof. Thomas Griesbacher (Presidente de la EPHAR) nos expondrá en una conferencia magistral, programada para el día 25 a las 12:30, todo el desarrollo del proyecto y cada etapa.

Nuestro segundo proyecto, y no menos ilusionante, es el próximo Congreso, el XXXV Congreso de la Sociedad que se celebrará en Madrid del 24 al 26 de septiembre en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. En este momento hay organizadas 3 conferencias magistrales (Prof.

Moncada, Prof. Griesbacher y Prof Tamargo), 12 sesiones en las que se tratará la farmacología desde diversos ángulos, desde los temas clásicos como el abordaje de nuevos tratamientos del dolor, la disfunción endotelial en las diferentes etapas de la vida, nuevos abordajes en el tratamiento de la esquizofrenia, nuevos abordajes en el tratamiento de la diabetes, nuevas moléculas en cardiología, novedades en artrosis o los productos naturales, y algunos muy novedosos y de un futuro muy cercano representado en los “fármacos biológicos”, “Modelización y Simulación en Farmacología”, sin olvidarnos de una sesión de docencia, y todas las sesiones que han preparado nuestros jóvenes farmacólogos, el “II seminario de orientación a la carrera académica” y “jóvenes farmacólogos por el mundo”. Además de un taller de escritura científica y un monólogo científico (The Big Bang Theory) que seguro nos arranca más de una risa, además tendremos 6 sesiones de presentaciones orales de comunicaciones, posters, premios a las mejores comunicaciones, bolsas de viaje, actos lúdicos, etc.

Desde estas líneas os animo a participar en este congreso que con tanta ilusión y

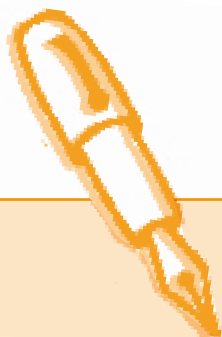
trabajo están preparando tanto el Comité Organizador, presidido por los doctores Isabel Colado y Cesar Sanz, como por el Comité Científico. Estamos trabajando duro para que nuestra reunión sea un momento de avance científico y un encuentro gratificante entre todos los socios

El tercer proyecto es nuestra participación en el congreso mundial de Farmacología WPC2014, que se celebrará en Ciudad del Cabo durante los días 13-18 de julio. La SEF participa con una sesión titulada “New challenges for the treatment of Diabetes Mellitus” que tendrá lugar el 18 de julio de 10,30 a 12,00. Esperamos tener una nutrida representación de la ciencia-farmacológica española.

Tenemos muchos proyectos y actividades que os iremos contando.

Todo esto lo hemos podido hacer gracias a los socios, tanto los regulares como los corporativos, con vuestro apoyo seguiremos trabajando por la SEF y sus miembros.

Un cariñoso abrazo, que espero daros personalmente en Madrid, y mi mejores deseos para una estupendas y merecidas vacaciones.



“La libertad, Sancho, es uno de los más preciosos dones que a los hombres dieron los cielos; con ella no pueden igualarse los tesoros que encierra la tierra ni el mar encubre; por la libertad, así como por la honra se puede y debe aventurar la vida, y, por el contrario, el cautiverio es el mayor mal que puede venir a los hombres”.

El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha.

Miguel de Cervantes Saavedra (1547-1616)



Antonio García García

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

Mucho tiene que cambiar el sistema de promoción del profesorado para que la Universidad salga de su letargo mediocre y conformista.

La Universidad española

El pasado domingo cuatro de mayo el diario ABC publicó un extenso estudio sobre la situación de la Universidad española y su ubicación en el contexto internacional. En su editorial, ABC comenta las reiteradas críticas de los rectores de las universidades sobre las consecuencias que tiene la política de austeridad impuesta por el Gobierno. Estas quejas, añade, son las mismas desde hace una par de años y nunca van acompañadas de una mínima autocrítica de los rectores por la posible influencia que sus gestiones han podido tener en la situación económica de los campus o en el balance, más bien gris, de la actividad científica e investigadora de la Universidad española. Rectores, decanos y profesores comprometidos con la buena gestión y la excelencia docente e investigadora, haberlos haylos. Pero estos esforzados universitarios deben ser minoritarios pues en el análisis que hace ABC (y otros periódicos en los últimos años) se ofrece un panorama pesimista: ninguna de las 82 universidades españolas están entre las doscientas mejores del mundo según las clasificaciones internacionales más solventes.

Durante mi recorrido profesional por varias universidades españolas durante más de cuatro décadas he vivido curiosas experiencias que, si las repasamos, podrían conducirnos al diagnóstico de la enfermedad que aqueja a la Universidad española en su conjunto, y al tratamiento que podría mitigar, a corto plazo, sus síntomas; la curación podría llevar décadas, en el mejor de los casos.

En mi época de estudiante de medicina, en los años sesenta del siglo XX, pude vivir de cerca el sistema de oposiciones públicas y competitivas para la adjudicación de plazas de profesorado a los candidatos que optaban a las mismas. Las oposiciones constaban de seis ejercicios tales como la exposición del currículum docente e investigador, memoria docente, lección magistral preparada, tema del programa designado al azar y

un ejercicio práctico. A partir de cuarto curso fui alumno interno de farmacología y recuerdo que ayudé a preparar algunos de los ejercicios prácticos que debían hacer los candidatos a ocupar una plaza de profesor adjunto o de catedrático de farmacología, generalmente la preparación de un animal espinal.

Desde la óptica del estudiante de medicina que era, me parecía que el sistema de promoción del profesorado universitario era adecuado: exposición pública de conocimientos y currículum y el debate que seguía a la exposición de los candidatos, generalmente protagonizado por los contrincantes, la entonces afamada "trinca", un espectáculo "circense" que los atónitos estudiantes presenciábamos en el aula de grados de medicina, en la Universidad Complutense, en el que, a veces, los candidatos se proferían insultos impropios

Me pregunto en este comentario si la enferma Universidad española tiene curación. El diagnóstico parece fácil: salvo casos aislados, en las universidades españolas no se encuentran las cabezas mejor amuebladas. El tratamiento es a largo plazo: pasa por cambiar de cabezas para ir saliendo gradualmente de la mediocridad. Quizás así podamos contar con alguna universidad española entre las 200 mejores del mundo, siquiera a mediados del siglo XXI.

del entorno universitario del que querían formar parte. Pero el sistema de promoción del profesorado estaba viciado profundamente por las mal llamadas escuelas; que no eran científicas, sino grupos de presión. En los años sesenta del pasado siglo, el panorama de la farmacología española estaba dominado por dos de aquellas "escuelas", la catalana y la madrileña. Por encima de cualquier mérito, o de la calidad expositiva docente y de los debates, lo que se dirimía en el seno del tribunal de cinco catedráticos era sacar al candidato local, que necesitaba al menos tres votos.

Con los años fui comprendiendo las tensiones que se generaban entre los cinco miembros de aquellos tribunales, formados por catedráticos "todopoderosos" a la antigua usanza. Cuando más tarde yo mismo formaba parte de aquellos tribunales de oposiciones, recuerdo las cenas y agasajos que nos ofrecía el director del departamento que convocaba la plaza o, incluso, algunos de los candidatos. La idea era ir creando el ambiente propicio para lograr los tres votos a favor del candidato local. En esos debates posprandiales no se hablaba de méritos sino de la conveniencia de apoyar a fulano o mengano para garantizar el futuro del departamento o del grupo; en sensu stricto lo que se pretendía era rodearse de fieles subordinados, o de ampliar el "poder ficticio" de una determinada "escuela" en distintas universidades españolas. La consigna estaba clara: "vota hoy a mi candidato que el día de mañana yo votaré al tuyo"; "las picias que me hagáis hoy te las haré yo mañana".

Con el transcurrir de los años, me fui dando cuenta de que este enfermizo y "mafioso" sistema de promoción de los "fieles locales", pese a quien pese, parece que iba a morir. Si no se tratan, todas las enfermedades llevan, eventualmente, a la muerte.

Pero la enfermedad de la estructura del funcionariado español parecía incurable; nadie se atrevía a aplicarle una pauta terapéutica para su cura radical. En las últimas cuatro décadas nuestros sufridos políticos han elaborado varias leyes de reformas universitarias pero, a día de hoy, la vida sigue igual.

El actual sistema de promoción de profesorado pasa por el nombramiento de una comisión evaluadora de cinco profesores titulares y catedráticos, como antaño. El presidente y secretario de la comisión son propuestos por el departamento que tiene la plaza vacante y, generalmente, se recurre a profesores del departamento que se sabe van a proceder según el criterio marcado por el, o los candidatos locales y el director. La Junta de Centro propone a otros profesores externos (que suelen ser los que indica el departamento) y la Junta de Gobierno de la Universidad, presidida por su rector, dice amén. Resultado: salvo contadas excepciones, el candidato local obtiene la plaza. Como antaño.

¿Es tan mala la endogamia que mantiene a la Universidad española sumida en esta asfixiante situación de mediocridad en el último medio siglo? Depende. La endogamia puede ser buena si el que tiene poder para practicarla es un profesor competente, entregado a sus tareas docente e investigadora. He tenido la suerte de trabajar en el Departamento de Farmacología y Terapéutica y en el Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, así como en el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, durante las tres últimas décadas. En estos centros se han formado decenas de doctores; muchos de ellos hicieron sus posdoctorados en universidades de excelencia de los EEUU y de la UE y, más tarde, se han reincorporado al

A través de una verdadera lucha de titanes puede crearse un grupo con calidad investigadora; tal es el caso de Ricardo Borges en la Universidad de La Laguna.

departamento con puestos estables de profesor o investigador. Pienso en los profesores y doctores Manuela García López, Carlos Felix Sánchez Ferrer, Concepción Peiró, Mercedes Salaices, Carmen Montiel, Luis Gandía, Jesus Miguel Hernández Guijo, María Cano Abad, Rafael León, Cristóbal de los Ríos, Ana Briones, Almudena Albillos, Jesús Frías Iniesta, Antonio Carcas Sansuan y Francisco Abad Santos. Ciertamente, en casos como el que les cuento la endogamia puede ser buena. De hecho, con un criterio encomiable, el fundador del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid, catedrático emérito profesor Pedro Sánchez García, ha expresado pública y reiteradamente su política departamental para el reclutamiento y promoción de profesorado: << he tenido la suerte de rodearme de colaboradores más competentes que yo >>. ¿Cuántos políticos, rectores, decanos o directores de departamentos, de las 82 universidades españolas, pueden decir otro tanto?

Si, cierto es que la endogamia puede ser conveniente y positiva en casos aislados. Pero ha sido funesta en la mayoría de los casos que conozco y de los que no conozco, en las universidades españolas. Yo mismo he tolerado y aceptado las sugerencias localistas en los pocos tribunales que he participado a lo largo de cuatro décadas. Sin embargo, en la mayoría de estos casos no había discusión posible: ¡se presentaba solo el candidato local para ocupar la plaza convocada! Y es que, visto lo visto, ningún aspirante de otras universidades, y más si está en el extranjero, por muy competente que sea, pide una plaza que sabe de antemano que tiene el apellido del candidato local. De hecho, en una plaza de profesor titular de mi departamento que

ahora se está dirimiendo, no se han presentado candidatos de fuera de la Universidad Autónoma de Madrid. Otro grave síntoma de la enfermedad.

Hablar de experiencias personales puede resultar enojoso. Pero pueden ayudar a diagnosticar un problema y facilitar la elección del camino que podría llevar a su solución. En 1976 participé como candidato en una oposición para una cátedra de farmacología vacante en la Universidad de Valladolid; de cinco votos posibles, obtuve cero votos. Los cinco catedráticos de aquel tribunal estimaron oportuno conceder la plaza a otro candidato más añoso, y no al más joven que acababa de regresar a España tras su posdoctorado de 3 años en la Universidad de Nueva York y que estaba construyendo, junto con los vallisoletanos fisiólogos y bioquímicos, un ambiente de excelencia investigadora. No pudo ser en Valladolid pero tuve más suerte intentando crear y desarrollar un departamento de farmacología y neuroquímica en la recién creada Universidad de Alicante, entre los años 1982 y 1987. Todo estaba empezando por lo que bioquímicos y farmacólogos acordamos emprender juntos la aventura de crear, en un lugar sin tradición universitaria, un centro de excelencia docente e investigadora. Más tarde, el departamento se disgregaría pero la semilla investigadora prendería en algunos de mis colaboradores de aquella etapa lucentina como Francisco Sala, Luis Gandía, Manuela García López y Ricardo Borges. Este último, a través de una verdadera lucha de titanes, ha logrado crear un excelente grupo investigador en la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, con contactos internacionales y una línea de investigación con inequívoca repercusión internacional.

¿Cuántos profesores están dispuestos a cargar sobre sus hombros ese empeño y extraordinario esfuerzo por el trabajo bien hecho, docente e investigador?

En este último ejemplo está la clave del fracaso de la Universidad española. Para lograr crear un grupo de investigación con repercusión internacional hay que estar dispuesto a emprender y mantener, durante décadas, una pelea titánica contra el conformismo, la burocratización, la rigidez en la contratación de profesorado, la creciente carga docente que impone el nefasto “Plan de Bolonia”, con cada vez menos profesorado, la falta de consideración social por la ciencia, el igualitarismo salarial, investigues o no, la creación de programas docentes innovadores o no: funcionarios todos iguales; historias de Mariano José de Larra, 150 años después. ¿Cuántos profesores están dispuestos a cargar sobre sus hombros ese empeño y extraordinario esfuerzo por el trabajo bien hecho, docente e investigador?

En el análisis de ABC se comentan muchos más problemas de la Universidad española pero quizás el más destacado, después de la endogamia, sea el de la atomización en 82 universidades y 236 campus. Las autonomías han creado universidades en prácticamente cada ciudad de cierta envergadura. Por ejemplo, en la provincia de Alicante hay dos, la Universidad de Alicante y la Universidad Miguel Hernández, con varios campus en Elche, Orihuela, San Vicente del Raspeig, San Juan y otras ciudades. Cada alcalde que se precie quiere tener su propia facultad y cada presidente autonómico quiere complacer a todos, más si los alcaldes son de su partido político. Si la política condiciona la gestión universitaria, está claro que las universidades se convierten en entes al servicio de la política local y pierden su condición de universal, exigencia implícita en el concepto de universidad en los países avanzados. Ninguna de las 82 universidades españolas está en el listado de las 200 mejores

universidades del mundo porque han perdido el norte y se han desviado del concepto de universidad, un lugar en donde las mejores cabezas de cada país, profesores y alumnos, crean y transmiten nuevo conocimiento en un ambiente de tolerancia, trabajo en equipo, esfuerzo, sana competitividad por los recursos, y gratificación intelectual y material de los destacados, sean alumnos (becas) o profesores (salarios). La atomización de las universidades va en contra de la excelencia científica, que solo puede obtenerse en sólidos departamentos o en institutos de investigación. Pero incluso los intentos de crear estos centros se ha enfocado mal en las últimas décadas. Pongo un ejemplo relacionado con la investigación en neurociencias.

El Instituto de Neurociencias Santiago Ramón y Cajal se creó hace más de medio siglo en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Gracias a la influencia cajaliana, la investigación en neurociencias ha sido cultivada con éxito por investigadores aislados de varias universidades españolas. Pues bien, en vez de potenciar un solo y potente Instituto Cajal Nacional de Investigación en Neurociencias y Enfermedades Neurológicas, con investigadores punteros sean del país que sean, han proliferado varios institutos en distintas universidades, y el histórico Cajal ha perdido a muchos de sus investigadores que ahora trabajan en centros mixtos CSIC/Universidad dispersos por el país. Salvo algunas excepciones de verdadera excelencia investigadora, caso del Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández de Elche, en el que trabajan 300 investigadores españoles y foráneos, el resto de institutos han perpetuado la situación actual de la neurociencia española, dispersa y hecha por buenos grupos pero sin llegar a alcanzar una inequívoca

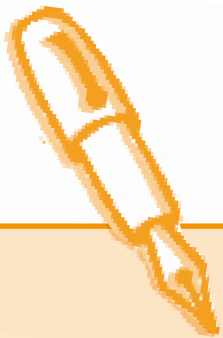
Mientras que las universidades sigan eligiendo a sus rectores "democráticamente", la mal llamada democracia en la elección de las mejores cabezas pensantes, mantendrán a la universidad española en su actual mediocridad.

repercusión internacional. Es un claro ejemplo de atomización de los recursos existentes, ya escasos de por sí.

Mientras que los masificados claustros universitarios estén en manos de sindicatos y políticos y elijan al rector "democráticamente"; mientras que cada una de las 82 universidades españolas hagan y deshagan a sus anchas la gestión, docencia e investigación; mientras que el sistema de selección y promoción del profesorado no busque las mejores cabezas, vengan de donde vengan; mientras que no se creen institutos universitarios especializados en áreas científicas determinadas; mientras que las universidades no obtengan recursos propios involucrando a la sociedad y al empresariado para potenciar determinadas líneas de investigación; mientras todas esas deseables condiciones no prevalezcan, la docencia y sobre todo la investigación en la Universidad española solo podrá hacerse por

titanes inagotables al desaliento, que podemos contar como rarezas, caso de Ricardo Borges en Las Canarias. Si no, que cada cual mire en derredor suyo en sus respectivas universidades, a ver cuántos titanes encuentran.

Tengo una alumna en el Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos que pasa las mañanas haciendo las prácticas en un laboratorio farmacéutico y las tardes en una zapatería. Este doble empleo no tendría mayor relevancia si no fuera porque mi alumna tiene un doctorado en biología y es coautora de varios artículos científicos. El ejemplo se agrava cuando comparamos esta situación con la de una política que gana la friolera de 20 o 30.000 euros mensuales en el puesto de subdirección de un banco europeo. Estas dos situaciones de dos ciudadanas españolas, con los mismos derechos y deberes, pero con distintos saberes, da cuenta de que nuestro país está habitado por una sociedad enferma.



En Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) podemos y debemos recoger las opiniones respetuosas más diversas sobre los entornos científicos, de I+Di, socio-sanitarios y farmacoeconómicos del medicamento. AFT puede convertirse en ese foro del medicamento, accesible a los 500 millones de hispanoparlantes. Las redes sociales pueden ayudar a AFT, a la SEF, a la SEFC y a las sociedades de farmacología de Iberoamérica a comunicarse.

Restricciones de uso para diacereína

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 7 de marzo de 2014 Ref: MUH (FV), 3/2014

En noviembre de 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informaba a los profesionales sanitarios sobre la conclusión del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de que, en base a la revisión de los datos disponibles, la diacereína tenía un balance beneficio-riesgo desfavorable por lo que se recomendaba la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con dicho principio activo en la UE (en España: Artrizan[®], Galaxdar[®], Glizolan[®] y Diacereína Normon[®]). Dicha revisión se inició como consecuencia del análisis de datos de farmacovigilancia en relación con el riesgo de diarrea y alteraciones hepáticas (ver Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV) 30/2013).

Posteriormente a esa recomendación, los laboratorios titulares de estos medicamentos ejercieron su derecho de reexaminación, proponiendo nuevas medidas de prevención o minimización de los riesgos anteriormente mencionados, que fueron valoradas por el PRAC.

El PRAC consideró que el balance beneficio-riesgo podía mantenerse favorable si se establecían las siguientes restricciones y condiciones de uso:

- **Debido al riesgo de diarrea grave y las complicaciones que pueden presentarse:**
 - o **No se recomienda el uso de diacereína a partir de los 65 años de edad.**

- o **El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, valorando la tolerancia del tratamiento por el paciente. Posteriormente, se debe incrementar a la dosis recomendada de mantenimiento de 100 mg/día.**
- o **El tratamiento debe suspenderse en el momento en que el paciente presente diarrea.**
- **Además, la diacereína no debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática, y debe vigilarse la aparición de signos y síntomas de alteración hepática a lo largo del tratamiento.**
- **La diacereína únicamente debe indicarse para el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla y cadera y por médicos con experiencia en el manejo de esta patología.**

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios aplicar estrictamente estas recomendaciones, valorando cuidadosamente el balance beneficio-riesgo del uso de diacereína en cada paciente.

Restricciones de domperidona por riesgo cardíaco

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 10 de marzo de 2014 Ref: MUH (FV), 4/2014

La domperidona es un antagonista dopaminérgico actualmente autorizado para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos (tanto en adultos como en niños) así como para el tratamiento de la sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico (indicación reservada exclusivamente a población adulta). En España se encuentran comercializados los siguientes medicamentos con

domperidona: Motilium[®], Domperidona Gamir[®] y Domperidona Pensa[®].

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la reevaluación del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen domperidona, motivada por las reacciones adversas a nivel cardíaco. Estas reacciones adversas (arritmias ventriculares debidas a la prolongación del

Debido al riesgo de diarrea grave y las complicaciones que pueden presentarse: No se recomienda el uso de diacereína a partir de los 65 años de edad.

El riesgo conocido de aparición de trastornos del ritmo cardiaco aumenta en pacientes mayores de 60 años, en aquellos a los que se les administran altas dosis del medicamento y en los que toman simultáneamente otros medicamentos susceptibles de prolongar el intervalo QT.

Utilizar domperidona únicamente para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, durante el menor tiempo posible

intervalo QT del electrocardiograma que pueden tener desenlace fatal), están descritas en la ficha técnica y motivaron hace unos años la retirada de las presentaciones de administración parenteral. No obstante, se han seguido notificando casos, por lo que se solicitó a este Comité que evaluase de nuevo la relación beneficio-riesgo de este medicamento para sus indicaciones autorizadas.

Como resultado de dicha evaluación, el PRAC ha concluido lo siguiente:

- El riesgo conocido de aparición de trastornos del ritmo cardiaco aumenta en pacientes mayores de 60 años, en aquellos a los que se les administran altas dosis del medicamento y en los que toman simultáneamente otros medicamentos susceptibles de prolongar el intervalo QT.
- Estas reacciones cardiacas graves pueden minimizarse si domperidona se administra a dosis bajas, se limita la duración de los tratamientos y se evita su utilización en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de patologías cardiacas y en aquellos que tomen al mismo tiempo medicamentos susceptibles de prolongar el intervalo QT o que sean inhibidores potentes del CYP3A4.
- Las formulaciones para administración por vía rectal no permiten ajustar las dosis de domperidona en función del peso corporal del paciente, por lo que existe el riesgo de exponer a la población pediátrica a dosis superiores a las recomendadas.
- Los datos disponibles avalan una relación beneficio-riesgo favorable únicamente para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos, y siempre que se respeten las condiciones de uso anteriormente indicadas.
- Los datos de eficacia de domperidona en población pediátrica, así como los referentes a la farmacocinética de la administración rectal son limitados, por lo que se exigirán estudios adicionales sobre estos aspectos.

Por ello, el PRAC ha recomendado restringir las indicaciones autorizadas para domperidona, reducir

la dosis y duración de tratamiento recomendados e introducir nuevas contraindicaciones de uso. Adicionalmente recomendó suspender la autorización de comercialización de las presentaciones rectales para administración pediátrica y las de administración oral superiores a 10 mg/dosis.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE. No obstante, mientras tanto, y como medida de precaución, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha recomendado lo siguiente:**

- Utilizar domperidona únicamente para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, durante el menor tiempo posible y sin sobrepasar una dosis de 10 mg tres veces al día por vía oral para adultos y adolescentes de 35 Kg de peso o más. Para estos mismos pacientes se pueden utilizar supositorios de 30 mg/dosis, dos veces al día.
- En niños y adolescentes de menos de 35 Kg de peso se debe administrar por vía oral a dosis de 0,25 mg/Kg de peso corporal, hasta tres veces al día.
- No utilizar supositorios en niños.
- No utilizar domperidona si el paciente:
 - Está recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT del electrocardiograma o que sean inhibidores potentes del citocromo CYP3A4.
 - Presenta alteraciones de la conducción o el ritmo cardíaco, o condiciones subyacentes de riesgo para la aparición de estas patologías.
 - Presenta insuficiencia hepática moderada o severa.

Zolpidem debe administrarse en una única dosis en el momento en que el paciente vaya a dormir y no debe tomarse ninguna dosis adicional durante la noche.

Dado que el efecto de zolpidem puede durar al menos 8 horas, se recomienda no conducir o realizar actividades que requieran atención y puedan ser peligrosas por una disminución del estado de alerta, hasta transcurrido este plazo de tiempo desde la toma del medicamento.

Zolpidem (Dalparan[®], Stilnox[®], Zolpidem EFG[®]): riesgo de somnolencia al día siguiente

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de marzo de 2014 Ref: MUH (FV), 5/2014

El zolpidem es un agente hipnótico similar a las benzodiazepinas que actúa sobre los receptores GABA-omega del sistema nervioso central, autorizado en España desde 1990 para el tratamiento a corto plazo del insomnio. El tratamiento no debe exceder en general de las cuatro semanas incluyendo el periodo de retirada del medicamento.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión de los datos de eficacia y seguridad de zolpidem. El motivo de esta revisión ha sido la notificación de numerosos casos de alteraciones en la capacidad de atención y concentración, incluyendo parasomnias (sonambulismo) y de efectos sobre la atención en la conducción de vehículos, incluyendo accidentes de tráfico, en la mañana siguiente de la toma del medicamento.

Aunque estos riesgos son conocidos para los medicamentos hipnóticos, se ha considerado necesario valorar si se deben modificar las condiciones de uso de zolpidem con objeto de minimizar los mencionados riesgos, y en particular su dosificación.

Las **conclusiones y recomendaciones** derivadas de esta revisión han sido las siguientes:

- La dosis recomendada de zolpidem en adultos se mantiene en 10 mg/día, no debiéndose exceder esta dosis. En algunos pacientes, la dosis de 5 mg puede resultar efectiva.
- En pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia hepática la dosis recomendada es de 5 mg/día.
- Zolpidem debe administrarse en una única dosis en el momento en que el paciente vaya a dormir y no debe tomarse ninguna dosis adicional durante la noche.
- Dado que el efecto de zolpidem puede durar al menos 8 horas, se recomienda no conducir o realizar actividades que requieran atención y puedan ser peligrosas por una disminución del estado de alerta, hasta transcurrido este plazo de tiempo desde la toma del medicamento.

- Zolpidem no se debe utilizar simultáneamente con otros medicamentos, alcohol u otras sustancias con efectos sobre el sistema nervioso central.

Las conclusiones y recomendaciones derivadas de esta revisión deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación, y eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Respecto al uso de zolpidem y otros hipnóticos en España, los datos de que dispone la AEMPS indican lo siguiente:

- Los datos procedentes del utilización de hipnóticos en el Sistema Nacional de Salud (SNS) muestran un incremento en los últimos años, siendo zolpidem el segundo principio activo más utilizado, el cual ha duplicado su uso desde el año 2000 al 2012 (ver informe sobre ansiolíticos e hipnóticos de enero de 2014 en el Observatorio del uso de medicamentos en la página web de la AEMPS).
- Datos procedentes de la base de datos BIFAP, indican que el uso global de benzodiazepinas en España es muy superior al de otros países europeos con bases de datos farmacoepidemiológicas comparables (1), fundamentalmente a expensas de las consideradas ansiolíticas. Además, se confirma el uso de zolpidem como el segundo hipnótico con mayor prevalencia de uso, siendo ésta superior en mujeres y en pacientes de edad avanzada.

Teniendo en cuenta las conclusiones de esta revisión y la información disponible sobre el uso de zolpidem en España, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **En cuanto al uso de medicamentos hipnóticos en general:**
 - Utilizar los medicamentos para el insomnio en general, solamente cuando sea absolutamente imprescindible y durante el menor tiempo posible.

al paciente del riesgo de sonambulismo y somnolencia a la mañana siguiente con el consiguiente riesgo si conduce o realiza actividades en las que una falta de atención puede entrañar peligro.

- Evitar la prolongación del tratamiento con hipnóticos debido al riesgo de dependencia y su asociación con otros riesgos importantes. Se recomienda revisar de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento.
- Respecto al uso de zolpidem: Se debe avisar. Seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas y la posología recomendada, informando al paciente del riesgo de sonambulismo y somnolencia a la mañana siguiente con el consiguiente riesgo si conduce o realiza actividades en las que una falta de atención puede entrañar peligro.

Referencia:

1 Huerta C et al. Prevalence of Use of Benzodiazepines and Related Drugs in Seven European Databases: A Cross-National Descriptive Study from the PROTECT-EU Project. En: Abstracts of the 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, August 25–28, 2013, Montréal, Canada. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2013; 22, s1: p 472. (Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3512/abstract>).

Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): restricciones de uso

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de abril de 2014 Ref: MUH (FV), 6/2014

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), constituidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y aliskiren (inhibidor directo de la renina).

Esta revisión se inició después de publicarse un metanálisis de ensayos clínicos (1) en el que se observó que la asociación de fármacos con acción sobre el SRA podía incrementar el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia, sin observarse beneficios adicionales en términos de mortalidad global. Este metanálisis incluyó estudios que comparaban, tanto la combinación de IECA-ARA II como IECA-aliskiren o ARA II-aliskiren, frente a la monoterapia con IECA o ARA II.

Previamente se había revisado el balance beneficio-riesgo del uso combinado de aliskiren con IECA/ARA II, concluyéndose que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas, por lo que esta combinación se contraindicó en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal leve-moderada y no se recomendaba su uso en el resto de la población (ver nota informativa de la AEMPS: MUH

(FV), 03/2012).

Para esta revisión se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, incluyendo los estudios ONTARGET (2) y VA NEPHRON-D (3), así como los resultados de diversos metanálisis.

Tras la revisión de la información disponible, el PRAC ha concluido que el uso combinado de IECA, ARA II o aliskiren incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia. Además, no se han observado beneficios adicionales significativos de la terapia combinada frente a la monoterapia en términos de mortalidad global ni de morbilidad cardiovascular o renal.

En consecuencia las recomendaciones del PRAC tras esta revisión son las siguientes:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.
- En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, llevándose a cabo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.

del uso combinado de aliskiren con IECA/ARA II, puede incrementar el riesgo de reacciones adversas,

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o aliskiren), excepto en aquellos casos excepcionales en los que se considere imprescindible.

- La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en combinación con un IECA en aquellos pacientes que se mantienen sintomáticos, a pesar de una terapia óptima, y que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Mientras tanto, y como medida de precaución, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:**

- **No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o aliskiren), excepto en aquellos casos excepcionales en los que se considere imprescindible.**
- **En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.**
- **Se recuerda a los profesionales sanitarios que la combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.**

Referencias:

1. Makani H et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360.
2. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
3. Fried LF et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1892-903

Ofatumumab (Arzerra®): detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento

Los pacientes con infección activa por el VHB no deben ser tratados con ofatumumab.

Una revisión reciente llevada a cabo por la Food and Drug Administration (FDA) en colaboración con algunas compañías farmacéuticas ha mostrado que en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20, entre los que se incluye ofatumumab, puede aparecer infección y reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos ha dado lugar a hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte.

Estos casos se han notificado en pacientes con resultados positivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), en pacientes con resultados positivos del anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) así como en pacientes con resultados negativos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

Por este motivo, se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ofatumumab todos los pacientes deben ser evaluados para descartar una infección por el VHB.

Los pacientes con infección activa por el VHB no deben ser tratados con ofatumumab.

Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (pero enfermedad no activa) deben consultar a profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B en relación a la monitorización e inicio de la terapia antiviral para el VHB.

Los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con ofatumumab deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con ofatumumab y cualquier quimioterapia concomitante y comenzar otro tratamiento adecuado para el VHB.

Cetuximab (Erbitux®): importancia de comprobar que el gen RAS (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) es de tipo nativo antes del inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento es necesario determinar el estado mutacional de RAS. Para que Erbitux® sea activo, el gen RAS debe ser de tipo nativo.

La indicación terapéutica autorizada de Erbitux® es el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo:

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
- En primera línea en combinación con FOLFOX.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento es necesario determinar el estado mutacional de RAS (KRAS y NRAS exones 2, 3 y

4) en un laboratorio con experiencia utilizando un método validado para comprobar que es de tipo nativo.

Para que Erbitux® sea activo, el gen RAS debe ser de tipo nativo. De hecho, se ha constatado una supervivencia global, supervivencia libre de progresión e índices de respuesta objetivos inferiores en los pacientes con mutaciones de RAS (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) que recibieron tratamiento combinado de Erbitux® y FOLFOX4 frente a FOLFOX4 en monoterapia.

El tratamiento combinado de Erbitux® y quimioterapia con oxaliplatino (p. ej., FOLFOX4) está contraindicado en pacientes con CCRm y RAS mutado (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) o con estado de RAS desconocido.

Tiocolchicósido (Adalgur®): información importante con respecto a las indicaciones, dosificación, contraindicaciones y precauciones de uso

Tiocolchicósido para uso sistémico debe utilizarse únicamente como tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas asociadas a patología vertebral aguda en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

Adalgur® es un medicamento que contiene tiocolchicósido asociado a paracetamol. El tiocolchicósido es un relajante muscular disponible en España exclusivamente en formulaciones orales.

El Titular de la Autorización de Comercialización de Adalgur® ha distribuido esta carta entre los profesionales sanitarios para informarles acerca del riesgo potencial de genotoxicidad por el uso de formulaciones orales o intramusculares de tiocolchicósido que ha sido detectado en los estudios preclínicos que se han realizado con este medicamento.

En base a los datos disponibles sobre esta cuestión, se han adoptado las siguientes recomendaciones:

- **Tiocolchicósido para uso sistémico debe utilizarse únicamente como tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas asociadas a patología vertebral aguda en adultos y adolescentes mayores de 16 años.**

- **Tiocolchicósido no debe utilizarse en tratamientos prolongados de enfermedades crónicas.**
- **La dosificación de tiocolchicósido debe restringirse tal y como se indica a continuación y no se debe exceder la dosis recomendada ni la duración del tratamiento:**
 - **Formas orales:** La dosis recomendada y máxima es de 8 mg cada 12 horas, es decir 16 mg al día. La duración del tratamiento debe limitarse a 7 días consecutivos.
 - **Tiocolchicósido no debe utilizarse durante el embarazo o la lactancia, ni en mujeres fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces.**

Insuficiencia renal debida a la interacción entre Tenofovir disoproxil fumarato y AINE.

la administración conjunta de ambos tipos de medicamentos expone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal.

Tenofovir disoproxil fumarato (comercializado con el nombre de Viread®), es un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa autorizado como monofármaco en la Unión Europea desde el año 2002, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Más recientemente se han autorizado varios medicamentos que contienen este principio activo en combinación y a dosis fijas, para el tratamiento de la infección por el VIH (Truvada®, Atripla®, Stribild®, Eviplera®).

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un profármaco que *in vivo* se transforma rápidamente en tenofovir. Este último puede producir lesión tubular proximal y conducir a los pacientes hasta la insuficiencia renal (tanto aguda como crónica). Por su parte, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son conocidos medicamentos nefrotóxicos ya que pueden depleccionar el flujo sanguíneo renal a través de la disminución de la síntesis de prostaglandinas.

El PRAC ha estado evaluando el posible incremento del riesgo de sufrir fracaso renal agu-

do cuando se administran concomitantemente TDF y AINE. Los datos procedentes de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura sugieren, que la administración conjunta de ambos tipos de medicamentos (en particular si se utilizan dosis altas de AINE o varios AINE al mismo tiempo) expone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal, especialmente si además, estos presentan factores de riesgo adicionales.

En base a los resultados de la evaluación llevada a cabo, el mencionado Comité ha recomendado actualizar tanto la ficha técnica como el prospecto de todos los medicamentos con tenofovir disoproxil fumarato para incluir este riesgo. Además, y como a la luz de la información disponible, no hay datos suficientes que apoyen claramente la interacción entre ambos grupos de medicamentos, se ha solicitado al Titular de la Autorización de Comercialización de Viread que estudie la viabilidad de llevar a cabo un estudio de interacción farmacocinética implicando a tenofovir y a cada uno de los AINE de forma individual para evaluar el efecto de estos últimos sobre el aclaramiento del nucleótido.

Notificación de reacciones adversas a medicamentos: ¿hacemos lo necesario?

María Pozo Márquez¹, Esther Martín Auriolés², José Julio Reyes de la Vega¹, Eugenia Valdés Planes², José P. De la Cruz Cortés¹, José A. González Correa¹

CASO CLÍNICO

El pasado mes de mayo, una alumna de enfermería de 4º curso se disponía a realizar el trabajo de campo en relación con su trabajo fin de grado. Para ello, habíamos contactado con una Unidad de Gestión Clínica, de manera que pudiera incorporarse en algunos de los procesos o auditorías internas de la propia Unidad. El trabajo elegido fue la revisión de casos sobre reacciones adversas a medicamentos notificadas por los profesionales sanitarios del Centro. Para ello se revisaron los registros del programa de ayuda en la consulta donde pudiera reflejarse una posible notificación. Además, se realizó una entrevista con todos los profesionales sanitarios del centro que pudieran estar implicados en el la notificación. El periodo de revisión retrospectiva fue de un año.

El resultado fue contundente, no se pudo constatar ninguna notificación de reacción adversa a lo largo de un año. Y, en cualquier caso, las anotaciones relacionadas con la aparición de reacciones adversas eran prácticamente inexistentes, a excepción de las relacionadas con interacciones o la constatación de alguna contraindicación en el curso del tratamiento.

La pregunta que nos formulamos a continuación con los responsables de la gestión del Centro fue la siguiente: ¿refleja la realidad sobre la posible aparición de reacciones adversas?, e inmediatamente otra a continuación, ¿podemos aproximarnos a la realidad?.

Como el Centro se encontraba en proceso de auditoría interna sobre aspectos relacionados con la prescripción, le propusimos realizar una monitorización intensiva de la prescripción de medicamentos (considerados novedades terapéuticas,

menos de cinco años de comercialización) relacionados con el área cardiovascular. La idea era sencilla, realizar una entrevista estructurada con el paciente preguntándole sobre las reacciones adversas relacionados con cada uno de los medicamentos a valorar. Evidentemente este no es un procedimiento metodológico de monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción, pero al menos es una forma de comprobar si realmente ha podido acontecer alguna reacción adversa en el transcurso del tratamiento, aunque no se haya recogido.

Realizar esta valoración sobre fármacos nuevos tiene sentido, ya que se encuentra entre las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acerca de qué reacciones adversas deberían ser notificadas (aquellas que no estén recogidas en la ficha técnica, las graves y las ocasionadas por fármacos nuevos).

La idea se incorporó a la auditoría en marcha con el siguiente esquema metodológico. Se seleccionaron aquellos pacientes con patología cardiovascular (cardiopatía, tromboembolismo, diabetes, hipertensión y dislipemia) que recibían algún medicamento de reciente comercialización (principios activos o presentaciones con más de un principio activo que hubieran sido autorizadas en los últimos 5 años, salvo excepciones, que fueron aceptadas por la escasa frecuencia de utilización de esos fármacos en la UGC; por tanto se incluyeron fármacos autorizados en el años 2009, años 2007 ó 2008 de manera excepcional), en total resultaron 260 pacientes. Se eligieron 50 pacientes de forma aleatoria.

María Pozo Márquez¹, Esther Martín Auriolés², José Julio Reyes de la Vega¹, Eugenia Valdés Planes², José P. De la Cruz Cortés¹, José A. González Correa¹

¹LIAIT, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. ²Unidad de Gestión Clínica "Rosaleda-La Roca", Distrito Sanitario Málaga, Servicio Andaluz de Salud.

A continuación se recoge el listado de medicamentos objeto del estudio:

- **Antidiabéticos orales:**
 - Inhibidores DPP- 4:
 - Sitagliptina (2007); (combinación con metformina: Efficib[®]: 2008).
 - Saxagliptina (2009); (asociación con metformina: Kombloglyze[®]).
 - Linagliptina; (asociado a metformina: Jentadueto[®]).
 - Vildagliptina (2008); (asociado a metformina: Zomarist[®], Icandra[®], Eucreas[®]).
- **Agonistas GLP-1:**
 - Liraglutida (2009).
 - Lixisenatida.
 - Exenatide (liberación prolongada: Bydureon[®]).
- **Inhibidores SGLT2:**
 - Dapaglifozina.
- **Antihipertensivos:**
 - ARA-II:
 - Asociación olmesartan /amlodipino /hidroclorotiazida (Capenon HCT[®]; Balzak plus[®]); olmesartan/amlodipino (Bapenon[®]; Balzak[®]).
- **Antiagregantes:**

- Prasugrel (2009).
- Ticagrelor.

- **Anticoagulantes:**
 - Rivaroxaban (2008)
 - Apixaban (2008)

- **Estatinas:**
 - Rosuvastatina (2008).

Como comentábamos anteriormente, se eligieron de forma aleatoria 50 pacientes diagnosticados de patología o factor de riesgo cardiovascular, y que estaban consumiendo un total de 54 fármacos correspondientes al área cardiovascular.

Los fármacos que recibieron los pacientes pertenecen a los siguientes grupos farmacológicos: Los grupos farmacológicos a estudio fueron inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 o IDPP-4 (40,7%), agonistas del receptor GLP-1 o A-GLP-1 (11,1%), nuevos anticoagulantes orales o NACO (11,1%), estatinas (18,5%) y antagonistas del receptor de angiotensina II o ARA-II (18,5%) asociados a otros fármacos. De entre ellos, el grupo más consumido fue el de los IDPP-4.

En la tabla 1 se recoge la frecuencia de utilización de fármacos, considerados novedad terapéutica / fármaco nuevo, en la UGC donde se realizó el estudio.

Tabla 1.-Distribución de los fármacos prescritos del área cardiovascular considerados novedades terapéuticas

	Frecuencia	Porcentaje
Sitagliptina + Metformina	6	11,1
Linagliptina	3	5,6
Linagliptina + Metformina	1	1,9
Vildagliptina	2	3,7
Vildagliptina + Metformina	10	18,5
Liraglutida	5	9,3
Exenatida	1	1,9
Dabigatran	3	5,6
Rivaroxaban	3	5,6
Rosuvastatina	10	18,5
Olmesartan + Hidroclorotiazida + Amlodipino	8	14,8
Olmesartan + Amlodipino	2	3,7
Total	54	100

Evidentemente los tratamientos eran de larga duración (ver tabla 2).

Tabla 2.-Duración del tratamiento por grupo farmacológico	
	Media de días (DE)
IDPP-4	333,50 (69,84)
A-GLP-1	402,33 (139,04)
NACO	231,66 (99,61)
Estatinas	505,70 (118,29)
ARA-II	395,50 (98,48)

Se registraron 97 reacciones adversas, un 45,36% (44) correspondieron a los IDPP-4, un 21,64% (21) a los ARA-II, un 19,58% (19) a los A-GLP-1, un 12,37% (12) a las estatinas y un 1,03% (1) a los NACO. Como es fácil deducir, los porcentajes guardan relación con la frecuencia de utilización de los distintos grupos farmacológicos. En ningún caso se detectaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas detectadas en mayor porcentaje se incluían en ficha técnica como frecuentes o muy frecuentes, y en algunos casos derivadas de su propio mecanismo de acción (por ejemplo diarrea y disminución del apetito por A-GLP1). Por lo que deducimos que, efectivamente, la ausencia de notificación no está relacionada con la ausencia de reacciones adversas, sino con una deficiente concienciación sobre farmacovigilancia.

Discusión:

Este estudio no pretendió analizar el tipo de reacción adversa, ni se realizó análisis de imputabilidad, solo se informó, finalmente de los resultados obtenidos con el fin de que los responsables del Centro actuaran en consecuencia.

Actualmente, se estima que aproximadamente un 41% de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de reacción adversa medicamentosa. En pacientes hospitalizados esta cifra se reduce más de la mitad, entre un 10 a un 20% de estos la sufren. Un porcentaje del 0,3 al 15% de los ingresos hospitalarios es debido a una reacción adversa y aproximadamente un 2,5% de las consultas extrahospitalarias son debidas a RAM. La mortalidad intrahospitalaria por esta misma causa es del 0,1 al 3%. Del total de RAM que se producen, aproximadamente entre el 55 y el 75 % podrían ser evitadas (Plasencia et al., 2010).

La prevalencia de notificación de efectos adversos en España se vio incrementada en un 15% en

2013 respecto al año 2012. Hubo un total de 17.938 notificaciones por tarjeta amarilla, 1.111 (6.2%) fueron realizadas por ciudadanos a través del portal www.notificaRAM.es de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y 16.827 (93,8%) de profesionales sanitarios.

En el año 2011 se registraron y clasificaron 2.245 notificaciones de sospechas de RAM, de las que un 60,8% provenían de profesionales sanitarios y un 38,7% de la industria farmacéutica, teniendo así un incremento de notificación del 6,8% respecto al año 2010 y siendo la tasa global de notificación en el año 2011 de 22,20 notificaciones por 100.000 habitantes, según fuentes del Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAVF).

Según los datos anteriormente mostrados, se observa una clara infranotificación de eventos adversos, principalmente si pensamos en los millones de envases de medicamentos consumidos, aunque en los últimos años (2012-2013) se han notificado más reacciones adversas. Ya en el año 1976, Inman, médico británico y pionero en los métodos y sistemas para detectar los riesgos del tratamiento con fármacos, describió cuáles eran las principales causas de infranotificación por parte del profesional sanitario, a las que llamó "siete pecados capitales del notificador". Posteriormente, se han identificado otras causas de este problema, como la no percepción de la importancia de la contribución al conocimientos de la seguridad de los medicamentos, falta de información, inseguridad en la identificación de una RAM, falta de tiempo y de interés, ausencia de incentivos económicos, no disponibilidad de formularios de notificación,... (Leiper & Lawson, 1985; Granas et al., 2007).

Actualmente existen diferentes sistemas de recogida de sospechas de reacciones adversas pero el más eficiente y extendido es el de la notificación espontánea a través de la tarjeta amarilla.

Aunque poco implicado en la farmacovigilancia, una de las tareas del profesional de enfermería, incluida dentro de las responsabilidades y deberes de la profesión, es la detección de posibles RAM y su posterior notificación. Según se recoge en el documento de buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano y en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, los profesionales sanitarios, ante un paciente en el que se observa un conjunto de signos o síntomas que le hacen sospechar una posible asociación con la utilización previa de un medicamento, deben iniciar el proceso de notificación.

El decreto anteriormente mencionado, no es un decreto nuevo, sino que ha sido precedido por la Ley 14/1986 General de Sanidad y la Ley 25/1990 del Medicamento, donde se establece la obligación de notificar las RAM por parte del profesional sanitario, sumándose así a la obligación que también tienen los laboratorios farmacéuticos. Posteriormente, según se recoge en el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, desarrolla la Ley del Medicamento e incorpora la normativa europea al ordenamiento jurídico (Montpart & Martín, 2003). Tras el de 2007 se publicó el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, en el que con algu-

nas modificaciones a los anteriores pero cuya base seguía siendo la misma, “los profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados; notificar las sospechas de RAM de aquellos medicamentos no comercializados en España que se hayan obtenido a través de los procedimientos recogidos en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, de acuerdo con lo establecido en el mismo; si la sospecha de RAM es como consecuencia de un error de medicación, se especificará en tarjeta amarilla; conservar durante al menos cinco años la documentación clínica de las sospechas de RAM; en el caso de notificar una reacción al titular de la autorización de comercialización, colaborar con éste aportando todo lo necesario, mantener informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que prescriban, dispensen o administren; colaborar con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas en cualquier solicitud de recogida de información y por último, colaborar, en calidad de expertos, con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia en aquello que se les solicite” (BOE, número 179, 27 de julio de 2013).

BIBLIOGRAFÍA

- Borja J., Souto M. Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia. *Revista Semergen- medicina* 2006; 32:334-338.
- Granas A. G., Buajordet M., Stenberg-Nilsen H., Harg P., Horn A.M. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(4):429-34
- Härmark L., Van Grootheest, A.C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *European journal of clinical pharmacology* 2008; 64(8): 743-752.
- Hauben M., Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance. *Drug Safety* 2003; 26(3): 159-186.
- Inman WHW. Assessment of drug safety problems. In: Gent, M., Shigmatsu I., eds. *Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses*. Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press 1976: 17-24.
- Leiper J. M., & Lawson D.H. Why do doctors not report adverse drug reactions?. *Neth J Med* 1985; 28(12):546-50.
- Meyboom, R. H., Lindquist, M., Egberts, A. C., & Edwards, I. R. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug safety* 2002; 25(6): 459-465.
- Montpart, E., & Martín, P. El Sistema Español de Farmacovigilancia. *Offarm* 2003; 22: 100-128.
- Plasencia M., Escutia R., Cortez-Álvarez C., Bautista-Navarro R., Ruiz-Padilla A.J., & Uribe, A. Impacto de la duración de las reacciones adversas a medicamentos en la gravedad y consecuencia del evento, notificadas al centro institucional de farmacovigilancia – en el periodo enero- diciembre 2008. *Revista Salud Pública y Nutrición* 2010; 1:1-2.

Influencia de CYP2C19 en la eficacia de clopidogrel.

Xie X, Ma YT, Yang YN, y col. CYP2C19 phenotype, stent thrombosis, myocardial infarction, and mortality in patients with coronary stent placement in a Chinese population. PLoS One 2013; 8: e59344.

Xie X, Ma YT, Yang YN, y col. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. Int J Cardiol 2013; 168: 3736-40.

Introducción

En los últimos años se ha observado que algunos pacientes presentan una alta incidencia de complicaciones tras intervenciones coronarias percutáneas. En este documento se hace una revisión de dos estudios publicados recientemente para evaluar la necesidad de individualizar el tratamiento con clopidogrel en base a principios farmacogenéticos. Los dos estudios se han realizado por la Universidad de Xinjiang en población china: el primero es un estudio observacional de cohortes donde se genera la hipótesis de la utilidad del polimorfismo de CYP2C19 y el segundo es un ensayo clínico aleatorizado para confirmar esta hipótesis.

El citocromo P450 2C19 (abreviado CYP2C19) es miembro del sistema oxidasa de función mixta citocromo P450, que participa en el metabolismo de varios grupos importantes de fármacos incluyendo al clopidogrel. Éste es un pró-fármaco que es metabolizado a su forma activa por el CYP2C19, y esta forma activa es la que inhibe la agregación plaquetaria. Esto explicaría que polimorfismos de CYP2C19 con distinta actividad den lugar a diferentes necesidades para cada paciente.

Estudio de cohortes prospectivo

Partiendo de la hipótesis de que los polimorfismos de CYP2C19 con pérdida de función tienen mayor riesgo de trombosis del stent tras intervenciones

coronarias percutáneas (ICP), sugerida en diferentes estudios, el Departamento de Cardiología de First Affiliated Hospital de la Universidad de Xinjiang en Urumqi, diseñó un estudio de cohortes para determinar la asociación de los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 (que se traducen en pérdida de actividad enzimática) con complicaciones como trombosis del stent y otras en población china.

El estudio de cohortes se realizó en un grupo de 1068 pacientes consecutivos a los que se les realizó una ICP con implantación de un stent coronario. Éstos fueron seleccionados de un grupo de 1248 intervenidos, pero tuvieron que excluirse 89 porque sólo recibieron la angioplastia sin el stent, 80 porque no tenían ADN disponible para genotipado y 11 porque abandonaron el estudio. Los 1068 pacientes fueron intervenidos percutáneamente tras una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel. La mayoría de los pacientes recibieron heparina no fraccionada durante el procedimiento. Los polimorfismos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 fueron genotipados mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa). La población se clasificó en función del CYP2C19 en tres grupos fenotípicos: metabolizadores rápidos (MR, genotipo *1/*1), metabolizadores intermedios (MI, genotipos *1/*2 y *1/*3), y metabolizadores lentos (ML, genotipos *2/*2, *2/*3 y *3/*3). No se detectaron diferencias entre los grupos en las características basales de edad, IMC (índice de masa corporal),

tensión arterial, estatus de fumador o bebedor, y diabetes. La variable principal del estudio fue la incidencia de trombosis del stent durante el primer año de seguimiento y las variables secundarias fueron muerte, IAM (infarto agudo de miocardio) y hemorragias.

Los sujetos MR presentaron unos resultados significativamente mejores que los otros grupos. La incidencia de trombosis del stent fue inferior en los MR (0.88%) que en los MI (4.67%) y los ML (10%) ($p<0.001$). También presentaron una menor incidencia de muerte (2.20% vs 3.50% vs 8.00%, $p=0.014$) y de IAM (2.86% vs 3.89% vs 15.00%, $p<0.001$) sin diferencias significativas en los eventos hemorrágicos (1.76% vs 0.78% vs 0%, $p=0.187$). La supervivencia sin eventos al cabo de un año fue de 97.8% en el grupo de MR, de 96.5% en MI y de 92% en ML.

Para controlar el efecto de otros factores de confusión, se realizó un análisis multivariante donde se confirmó la asociación de la edad y del fenotipo para CYP2C19 con el riesgo de trombosis del stent y de muerte. Así, los sujetos ML tenían un riesgo 5 veces superior de sufrir una trombosis del stent al año (riesgo relativo de 5.27 con intervalo de confianza del 95% de 1.53-18.16).

Los autores llegaron a la conclusión de que los pacientes ML a los que se les realiza una intervención coronaria percutánea tienen un riesgo mayor de trombosis del stent, muerte e IAM. Estos hallazgos sirvieron de base para plantear la realización del siguiente ensayo clínico aleatorizado.

Ensayo clínico aleatorizado

El objetivo de este ensayo clínico era comparar la terapia antiplaquetaria individualizada de acuerdo al fenotipo CYP2C19 con la terapia convencional tras ICP. Para ello se hicieron dos grupos; uno con terapia individualizada (grupo A, $n=312$) y otro con terapia convencional (grupo B, $n=311$), que no fue genotipado. En el grupo A quedaron finalmente 301 pacientes porque se perdieron 4 que abandonaron y 7 por fracaso de la ICP. Del grupo B quedaron 299 porque 7 pacientes abandonaron y en 5 fracasó la ICP. Así, el número total final de pacientes en seguimiento fue de 600.

Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de AAS (ácido acetil salicílico) y HNF (heparina no fraccionada) iv (100 UI/kg) antes de la intervención. En el grupo

B los pacientes fueron tratados con una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel antes de la intervención seguida de 75 mg/día durante 6 meses. En el grupo A el tratamiento se decidió en base a los resultados del fenotipo para CYP2C19: los MR recibieron la terapia convencional igual al grupo B; los MI recibieron 600 mg de carga de clopidogrel seguidos de 150 mg/día durante 6 meses; y los ML recibieron la misma dosis de clopidogrel (600 mg de carga seguidos de 150 mg/día) asociado a cilostazol (200 mg de carga y 100 mg/12 h de mantenimiento) durante 6 meses.

La variable principal fue la incidencia de eventos cardiovasculares mayores a los 180 días, que incluye muerte por cualquier causa, IAM, accidente cerebrovascular agudo e isquemia que requiere revascularización. La incidencia fue de 27 pacientes en el grupo B y 9 en el grupo A (tasa de eventos acumulativos de 9.03% vs 2.66%, $p<0.01$). La incidencia acumulada a los 180 días de trombosis del stent fue significativamente más baja en el grupo A que en el B (0.66% vs 3.01%, $p=0.037$). La incidencia a los 180 días de IAM (0.33% vs 2.34%, $p=0.038$) y muerte (0.33% vs 3.01%, $p=0.011$) también fueron más bajas en el grupo de tratamiento individualizado. En el grupo A hubo menos hemorragias (1.33% vs 3.68, $p=0.073$) y menos sujetos necesitaron revascularización (1.66% vs 3.01%, $p=0.089$), aunque no alcanzó la significación estadística para estos dos parámetros. No se encontraron diferencias en la incidencia de ictus (0.33% vs 0.66%, $p=0.624$).

De acuerdo a estos resultados, los autores concluyeron que una terapia antiplaquetaria individualizada de acuerdo al CYP2C19 puede disminuir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares y el riesgo de trombosis del stent en población china.

Discusión

Aunque varios estudios previos ya señalaban la importancia de los polimorfismos de CYP2C19 en la respuesta al tratamiento con clopidogrel, en este caso los autores hacen un planteamiento global de la implicación de estos polimorfismos en su población. Primero hacen un estudio observacional de cohortes prospectivo con 1068 pacientes y, tras descartar factores de confusión, detectan una asociación del CYP2C19 con el riesgo de trombosis del stent.

Para confirmar este resultado, diseñaron

un ensayo clínico aleatorizado. A diferencia del estudio de cohortes, el ensayo clínico es un estudio de intervención en el que se controlan mejor los posibles factores de confusión o sesgos. Se trata del primer estudio en el que se realiza el tratamiento individualizado en base al fenotipo de CYP2C19 en una población china y demuestra que el riesgo de eventos estudiados disminuye con esta estrategia. Respecto a estudios anteriores se demuestra que aumentar la dosis en MI o añadir cilostazol en ML son medidas efectivas. Como limitaciones al estudio destacan la no detección del CYP2C19*17, un polimorfismo relativamente frecuente que se asocia a un aumento de actividad enzimática que puede producir mayor eficacia antiagregante, y el no genotipado de otros genes, como ABCB1 y ITGB3, que han sido asociados a la trombosis temprana del stent en otros estudios.

Otra limitación de estos estudios es que están hechos en población china y, si bien podemos extrapolarlos a la nuestra debido a que la falta de respuesta al clopidogrel ha sido observada también en caucásicos, siempre hay que tener en cuenta que trabajamos sobre una población distinta en la que podrían estar implicados otros polimorfismos genéticos diferentes.

Cabe destacar que la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ha publicado una nota de seguridad recientemente para el cilostazol, donde se contraindica el uso de este fármaco en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. Esto es debido a que el cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquiarritmia, hipotensión) y puede inducir angina de pecho en pacientes de riesgo.

Por ello, en nuestro medio no debemos utilizar el cilostazol en los sujetos metabolizadores lentos, pero podrían emplearse otros antiagregantes plaquetarios como el prasugrel, en cuyo metabolismo no influyen las diferencias fenotípicas del CYP2C19, aunque con este fármaco también hay que prestar atención a la aparición de otros efectos adversos como reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, reacciones que son más frecuentes en pacientes que ya las habían pre-

sentado con clopidogrel. Otra opción podría ser el ticagrelor que, al igual que prasugrel, por su precio más elevado y menor experiencia de uso, no se deben prescribir a todos los pacientes.

Conclusiones

Con los datos obtenidos en ambos estudios, podemos afirmar que la farmacogenética es un campo muy interesante por explorar y que puede resultarnos muy útil en este tipo de pacientes, ya que el tratamiento con terapia individualizada en base a principios farmacogenéticos ha demostrado aumentar su supervivencia.

Teniendo en cuenta que la importancia de estos estudios es claramente relevante y que la existencia de pacientes no respondedores a clopidogrel es un hecho en nuestro medio, deberíamos ahora preguntarnos acerca de la necesidad de diseñar nuevos ensayos clínicos que estudien no sólo el riesgo de eventos cardiovasculares tras la implantación de un stent sino otras circunstancias de tratamiento con clopidogrel.

También se plantea la necesidad de instaurar en la práctica clínica diaria la genotipación para CYP2C19 antes de empezar el tratamiento con clopidogrel, como están recomendando algunos organismos internacionales. Aunque, una prueba farmacogenética puede ser más cara que los análisis habituales, la reducción de eventos cardiovasculares debería compensar sobradamente su precio.

Marta FABRA URDIOLA
Francisco ABAD SANTOS
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de la Princesa

Prescripción de fármacos en población pediátrica.

*Encarnación Blanco Reina**

Presentación

Se presenta una revisión sobre la prescripción de medicamentos en los niños. Comienza con un recordatorio de las muchas peculiaridades farmacocinéticas, farmacodinámicas y de seguridad que el manejo de fármacos en la población pediátrica ofrece. En base a la escasez de ensayos clínicos que clásicamente ha habido en niños y a la falta de formulaciones adecuadas, los usos fuera de ficha técnica (off-label) y de medicamentos no autorizados (unlicensed) son un hecho muy frecuente, no exento de algunos problemas. Se realiza una revisión de los estudios que analizan estas prescripciones en distintos niveles asistenciales. Finalmente, se presentan las diversas iniciativas regulatorias y científicas destinadas a mejorar la investigación clínica con fármacos en los niños, y se actualizan los aspectos prácticos de la prescripción fuera de ficha técnica en España.

Peculiaridades del uso de fármacos en los niños

La administración de fármacos a los niños, y especialmente neonatos, es algo mucho más complejo que en adultos. De hecho, la edad y los factores genéticos son los factores que más influyen sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos. Clásicamente, ha sido muy común realizar extrapolación de las dosis del adulto al

niño, ajustando en relación con el peso, y más raramente con la superficie corporal. Sin embargo, este procedimiento ha dado lugar a diversos problemas terapéuticos como fue el conocido kernícterus por sulfamidas, entre otros muchos.

En esta etapa de la vida se producen importantes cambios fisiológicos, que no sólo tienen que ver con el crecimiento sino también con la maduración de órganos y sistemas. Es además un proceso dinámico, lo que condiciona que las pautas terapéuticas se tengan que ir adaptando a grados muy distintos de maduración. Poco tienen en común un neonato con un escolar o con un adolescente, y menos aún si es prematuro. En el recién nacido el pH gástrico es menos ácido, el tránsito intestinal más lento, la absorción cutánea muy elevada, hay menor contenido de grasa corporal, una sensible mayor permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, menor unión a proteínas plasmáticas, inmadurez de los sistemas enzimáticos a nivel hepático, menor filtración glomerular..., todas ellas circunstancias responsables de modificaciones relevantes en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, lo que condiciona claramente la selección de las dosis de choque y de mantenimiento, así como de los intervalos de administración. Y todo ello se ha de adaptar para cada subetapa de edad pediátrica[1].

Encarnación Blanco Reina
Farmacología Clínica
Dpto. Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
Email: eblanco@uma.es

(*) Autor para correspondencia.

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

El uso de medicamentos en los niños está fuertemente influido por las peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas, propias y cambiantes, lo que condiciona que las pautas terapéuticas tengan que irse adaptando a distintos grados de maduración.

Muy llamativas, incluso a veces contradictorias, resultan también las diferencias farmacodinámicas, debidas fundamentalmente a que el número y funcionalidad de los receptores varían igualmente con el desarrollo. Hay muchos ejemplos, como la excitación paradójica por antihistamínicos, la sedación por anfetaminas, extrapiramidalismo por metoclopramida, o los trastornos del sueño por montelukast, entre otros. Podríamos decir que hay reacciones adversas a medicamentos (RAM) pediátrico-específicas. Especial atención merecen los posibles problemas relacionados con el crecimiento, la maduración, el desarrollo intelectual e incluso la personalidad. Es bien conocida la influencia negativa del uso de corticoides sobre el crecimiento, de las tetraciclinas en la dentición o de algunos antiepilépticos sobre el área cognitiva y conductual. Sin embargo, otros trastornos no están aún bien estudiados, siendo necesarios estudios de farmacovigilancia a largo plazo [2].

Los problemas de seguridad pueden ser frecuentes y, en muchas ocasiones, inesperados, hecho este último debido probablemente a la escasez de ensayos clínicos en niños que hasta la fecha ha habido. La información sobre reacciones adversas proviene fundamentalmente de la notificación o publicación de casos y de los estudios postcomercialización. Todo ello cobra gran relevancia de cara a generar nuevas recomendaciones o restricciones de uso de determinados fármacos en los niños. Hay muchos ejemplos al respecto, como la información de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) a los profesionales sanitarios sobre la contraindicación en niños menores de 30 meses o con antecedentes de convulsiones febriles o epilepsia, del uso de medicamentos en forma de supositorios que contienen derivados terpénicos (alcanfor, eucalipto, mentol,...). Otra restricción más reciente es

la contraindicación en menores de 12 años del uso de codeína como analgésico, recomendación que se extiende también a la lactancia, a metabolizadores ultra-rápidos del CYP2D6, y a niños mayores de 12 años en los que pueda existir un compromiso en la respiración o que hayan sido intervenidos de amigdalectomía o adenoidectomía. Este hecho viene motivado por la comunicación de casos graves de depresión respiratoria, algunos con desenlace mortal, relacionados con la metabolización de la codeína hacia morfina[3].

Otra dificultad añadida a la terapéutica farmacológica en Pediatría es la falta de preparaciones comerciales adaptadas a los más pequeños, lo que conlleva en ocasiones errores de cálculo con las dosificaciones o problemas con ciertos excipientes tóxicos para los niños (sulfitos, benzoatos, alcohol). Que las formas galénicas no sean las adecuadas dificulta por tanto la administración y obliga en muchas ocasiones a modificar los preparados, reformulando a jarabes, papelillos o soluciones. Y aunque cada vez existe una mayor estandarización en la realización de estas fórmulas magistrales, es un hecho conocido que hay escasa armonización entre los distintos países europeos y que la información sobre la estabilidad de los productos muchas veces está ausente.

Ficha Técnica: La información oficial sobre los medicamentos

Antes de que las Autoridades Sanitarias decidan autorizar la comercialización de un nuevo medicamento, éste ha debido demostrar, en base a los adecuados ensayos clínicos, un balance beneficio-riesgo favorable para una o varias indicaciones terapéuticas. Sin embargo, tradicionalmente, los ensayos clínicos han sido muy escasos en la población pediátrica debido a dificultades de índole principalmente ética y metodológica [4]. Y es que algunos requerimientos técnicos hacen algo más

La escasez de ensayos clínicos en los niños, junto a la falta de presentaciones adaptadas para los más pequeños, han forzado de algún modo a que los clínicos empleen frecuentemente medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica (off-label), o bien fármacos que no han sido aprobados para dicha población (unlicensed).

complicado un proceso que ya es complejo de por sí: necesidad de reducir las molestias y el disconfort, minimizar las extracciones sanguíneas y su volumen, mayor dificultad de reclutamiento, estudio de enfermedades propias de la infancia, evaluación de variables a largo plazo (efectos sobre el desarrollo y crecimiento), valoración del medicamento en las distintas subpoblaciones pediátricas, obtención de los consentimientos, etc. A todo ello se suma un menor interés comercial por tratarse de una población con menos enfermedades que la adulta.

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica (FT o SPC, *Summary of Product Characteristics*, en inglés), elaborada por la compañía farmacéutica que lo comercializa, una vez ha sido evaluada y aprobada por las Autoridades Sanitarias. La información que contiene debe ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos presentados en los documentos de registro. Por lo tanto, el uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente. No se dispone de estas mismas garantías cuando se prescribe fuera de lo contemplado en este documento. Es importante recordar que la ficha técnica tiene implicaciones legales, tanto para la compañía farmacéutica como para el médico.

Como se ha señalado previamente los ensayos clínicos pediátricos han sido muy escasos, por lo que la información de calidad sobre los efectos de los fármacos en los niños es muchas veces insuficiente o incluso está ausente en la FT. Por otro lado, está el problema de la falta de preparados pediátricos. Ambas circunstancias fuerzan de algún modo a que los médicos empleen

frecuentemente en los niños medicinas que no han sido aprobadas para dicha población, o bien que las usen en condiciones distintas a las autorizadas en la FT.

Usos off-label y Unlicensed

Aunque las definiciones y criterios han sido varios, los más referenciados califican el uso *off-label* como el correspondiente al empleo de medicinas aprobadas para niños pero prescritas en condiciones diferentes a las autorizadas en su FT, en términos de distinta indicación, dosis, rango de edad o vía de administración. Y entre las categorías de *unlicensed* se incluyen los agentes terapéuticos aún no autorizados, los contraindicados específicamente en niños, la modificación de los preparados y aquellos en los que no conste información alguna sobre su uso pediátrico [5]. Más recientemente se han publicado los resultados de una encuesta Delphi entre expertos europeos que simplifican la clasificación en base al estado de autorización de los fármacos, de manera que las contraindicaciones y ausencia de información pediátrica, si el producto está autorizado en la Unión Europea, se consideran *off-label*; mientras que el uso de un medicamento al que no se haya concedido una autorización de comercialización europea quedaría como *unlicensed* [6].

Debe señalarse que estos usos no tienen porqué ser incorrectos y que incluso con frecuencia representan las terapias más racionales y mejor basadas en la evidencia[7]. Sólo significa que las evaluaciones requeridas por las Autoridades Sanitarias no están disponibles o no son suficientes y, por lo tanto, no pueden venir reflejados en la ficha técnica. Sin embargo, su uso extendido se asocia con problemas de seguridad; de hecho, hay diversos estudios que ya han demostrado que estas pres-

Estos usos off-label no tienen porque ser incorrectos, incluso pueden estar basados en guías de práctica clínica. Pero es necesario seguir mejorando la evidencia que los respalde y aportar mayor información sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en los niños. E idealmente, incorporarla a la ficha técnica.

cripciones son un factor de riesgo para desarrollar RAM, errores de medicación, de dosificación, y la posibilidad de fracaso terapéutico. Se estima que los usos *off-label* y *unlicensed* pueden estar involucrados en la producción de RAM en un rango de entre el 23-60% [8].

La frecuencia del uso de medicamentos *off-label* o fuera de ficha técnica (FFT) y de medicamentos que no han sido aprobados para población pediátrica es muy variable [7]. La gran diversidad de resultados obedece, no sólo a que se trate de datos procedentes de distintos ambientes geográficos y sanitarios, sino también a la heterogeneidad en las fuentes de información escogidas, en la metodología empleada y en los criterios de clasificación de las prescripciones como *off-label* y como *unlicensed*.

La mayor parte de estudios son hospitalarios, destacando los realizados en unidades de cuidados intensivos neonatales, donde las prescripciones *off-label* y *unlicensed* son mucho más frecuentes que a otros niveles, pudiendo alcanzar prevalencias que llegan a situarse entre un 70 y 97% (incluso el 100% en el caso de prematuros) [9]. En la tabla 1 se muestra un resumen de algunos estudios relevantes en unidades

de neonatología, con datos de diferentes países [9-15].

El resto de estudios a nivel hospitalario ofrecen resultados más variables puesto que se incluyen áreas tan diversas como las salas pediátricas generales, oncología, cardiología, u otras (Tabla 2) [16-20]. A nivel ambulatorio los usos *off-label* y *unlicensed* son menos frecuentes (Tabla 3)[21-25], sin embargo su impacto puede ser de relevancia debido a la mayor cantidad de niños atendidos y de prescripciones realizadas. En España las prevalencias publicadas hasta el momento son intermedias, aunque las cifras difieren según el ámbito en el que se realice el estudio: hasta un 50,7% de las prescripciones realizadas extrahospitalariamente fueron *off-label* en una muestra de niños que acuden a Urgencias [24], y alrededor del 33% del total de prescripciones resultaron ser *off-label* en una consulta externa de gastroenterología pediátrica [26].

En cuanto a las categorías de *off-label*, la causa más frecuente en la mayor parte de estudios realizados en Atención Primaria es la administración de una dosis distinta de la recogida en FT, mientras que en Unidades de Neonatología el motivo más

Tabla 1.- Estudios sobre prescripciones OL y UL a nivel de Unidades de Neonatología.

Autor	País	Año	Nº de pacientes (nº de prescripciones)	Prescripción de tipo OL (%)	Prescripción de tipo UL (%)	Pacientes que reciben ≥ 1 prescripción OL/UL (%)
Conroy [10]	Reino Unido	1999	70 (455)	54,7 %	9,9 %	90 %
Avenel [11]	Francia	2000	40 (257)	63 %	10%	-
't Jong [12]	Holanda	2001	247 (2139)	18 %	48 %	90%
Dell'Aera [13]	Italia	2007	34 (176)	22,7 %	12%	-
Neubert [14]	Alemania	2010	183 (1.978)	-	-	70%
Lass [9]	Estonia	2011	490 (1.981)		87%	97%
Kieran [15]	Irlanda	2013	110 (900)	39%	19%	79%

OL: Off-Label; UL: Unlicensed; (-): No indicado.

frecuente suele ser la edad (la eficacia y seguridad de muchos fármacos no está demostrada para menores de 2 años).

Iniciativas para mejorar la investigación clínica con fármacos en pediatría

Las primeras medidas para estimular el desarrollo de medicamentos de uso pediátrico tuvieron lugar hace años en los EEUU mediante la aprobación de la "Best Pharmaceuticals for Children Act. BCPA", que concedía una extensión de la patente

por un periodo de 6 meses frente a los genéricos, para los medicamentos ya comercializados que fueran estudiados para su uso en la población pediátrica. Además, desde 2002, el Instituto Nacional de Salud Infantil y del desarrollo Humano del Instituto de Salud norteamericano publica periódicamente unos listados de prioridades de investigación con medicamentos en niños con medicamentos. Desde entonces, se han venido implementando diversas iniciativas científicas para mejorar el desa-

Tabla 2.- Estudios sobre prescripciones OL y UL a nivel de Salas Pediátricas Hospitalarias.

Autor	País	Año	Area	Nº pacientes (nº de prescripciones)	Prescripción de tipo OL (%)	Prescripción de tipo UL (%)	Pacientes que reciben ≥ 1 prescripción tipo OL/UL
Pandolfini [16]	Italia	2002	Sala de Pediatría	1461 (4265)	60 %	0,2%	89%
Bajcetic [17]	Serbia	2005	Cardiología	544(2130)	47%	11%	76%
V. de Berg [18]	Holanda	2011	Oncología	39 (268)	43 %	-	87%
Kimland [19]	Suecia	2012	Sala de Pediatría	2.947 (11.294)	34%	4,6%	60%
Palcevski [20]	Croacia	2012	Sala de Pediatría	531 (1.643)	13,3%	12,1%	48%

OL: Off-Label; UL: Unlicensed; (-): No indicado.

Tabla 3.- Estudios sobre prescripciones OL y UL a nivel de Atención Primaria

Autor	Año	País	Nº pacientes (nº de prescripciones)	Prescripción de tipo OL (%)	Prescripción de tipo UL (%)	Pacientes que reciben ≥ 1 prescripción tipo OL/UL
Chalumeau [21]	2000	France	989 (2.522)	29%	4%	56%
McIntyre [22]	2000	U.K.	1.175 (3.347)	10,5%	0,3%	-
Schirm [23]	2003	Holanda	18.943 (66.222)	20,6%	16,6%	-
Morales [24]	2010	España	336 (667)	50,7%	-	67,9%
Lass [25]	2011	Estonia	151.476 (467.334)	31%	0,05%	-

OL: Off-label; UL: Unlicensed; (-): No indicado.

A nivel práctico es importante reseñar que los usos fuera de ficha técnica deben justificarse en la historia clínica, y contar con el consentimiento, al menos verbal, de los padres del paciente pediátrico.

rollo y comercialización de fármacos de calidad, seguros y eficaces destinados al uso pediátrico [27].

Años después que la FDA (Food and Drug Administration), la EMA (European Medicines Agency) también ha tomado diversas decisiones reguladoras mediante la publicación del Reglamento nº 1901/2006 sobre medicamentos de uso pediátrico [28]. Esta normativa pretendía facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos para la población infantil, velar porque dichos mecanismos sean fruto de una investigación ética y de calidad, y estén perfectamente autorizados para su administración, mejorando la información disponible sobre el uso de medicamentos en las distintas poblaciones pediátricas. Así, se estableció un Comité Pediátrico que, desde 2007, evalúa los planes de investigación pediátricos (PIP). Con este Reglamento resulta condición obligatoria para la industria farmacéutica presentar a la EMA un PIP para cualquier fármaco nuevo que se pretenda desarrollar, salvo que se solicite una dispensa por no tener el medicamento utilidad, no ser seguro o no aportar ningún beneficio en la población pediátrica. Por otro lado, también la EMA publica anualmente una lista con medicamentos que recomienda sean investigados para uso en niños.

Ha habido otras iniciativas, como la puesta en marcha de una Red Europea de Investigación Pediátrica (European Network of Paediatric Research). Pero también las sociedades científicas y los profesionales han ido adaptándose a esta nueva situación, con otras acciones de gran interés como por ejemplo la elaboración, a nivel nacional, del denominado Pediamecum, base de datos documental de los principios activos de uso común en pediatría, creada y mantenida por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española

de Pediatría, con fichas accesibles que pueden consultarse en línea (<http://www.pediamecum.es>). Así, se ha ido creando conciencia sobre la necesidad de que los fármacos se administren a los niños con todas las garantías, procurando la progresiva disminución de los usos fuera de las recomendaciones de ficha técnica.

En una reciente revisión sobre el balance, 15 años después, de la iniciativa de la FDA sobre estudios pediátricos, se concluye que si bien han mejorado significativamente las opciones terapéuticas para los niños, quedan aún pendientes algunos retos especialmente problemáticos, como son los estudios en neonatos y las formulaciones adaptadas [29]. Y aunque se han realizado más de 500 cambios en la documentación oficial de fármacos (*labeling*), aún quedan muchos medicamentos sin información sobre su uso pediátrico, por lo que siguen siendo necesarios más esfuerzos en este sentido [30]. El recorrido europeo es menor, y quizás sea pronto para medir el impacto del Reglamento Pediátrico, pero existe un trabajo que ya plantea que quizás este impacto sea nulo o muy modesto en cuanto a la tasa de usos *off-label* [31], si bien este estudio se basa en datos de prescripción del año 2011, a tan sólo 5 años de la publicación del Reglamento. Es poco tiempo en nuestra opinión para valorar el impacto de medidas que requieren de al menos 10 años para poder ser analizadas. De momento, podemos decir que se han aprobado unos 600 PIP (con cierto predominio de medicamentos oncológicos, antiinfecciosos y endocrinos) y cerca de 80 nuevas indicaciones pediátricas de medicamentos ya autorizados, así como casi una treintena de nuevas formas farmacéuticas para uso pediátrico.

Una de las principales iniciativas para promover la investigación de fármacos en niños ha sido la Pediatric Regulation de la EMA (Reglamento 1901/2006), que establece la obligatoriedad de presentación de los Planes de Investigación Pediátrica para los fármacos nuevos en desarrollo.

Aspectos prácticos de la prescripción de medicamentos off-label en niños: normativa española

El Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales [32], ha supuesto una modificación importante en los aspectos relacionados con el "Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas" (usos *off-label* o FFT), tanto en los conceptos como en los requerimientos. En el artículo 13 se especifica que el uso se limitará a situaciones en las que se carezca de "alternativas terapéuticas autorizadas". Pero como se ha visto previamente, en Pediatría estas prescripciones no son tan "excepcionales".

Pero quizás lo más relevante a nivel práctico sea la necesidad de justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento, así como informar a los padres/pacientes de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento, al menos verbal. Estos dos aspectos son importantes, y probablemente no bien conocidos por los pediatras. De hecho, un interesante estudio a nivel nacional a través de encuesta *on-line*, anónima y voluntaria, enviada a los pediatras (socios de la Asociación Española de Pediatría), ha puesto de manifiesto que sólo 7 de cada 10 conocen el significado del término *off-label*, que muchos desconocen cuándo realizan alguna de estas prescripciones y que sólo 2 de cada 10 lo deja anotado en la historia clínica [33]. Debe recordarse en este punto que la responsabilidad de la prescripción de un medicamento sigue siendo del facultativo prescriptor.

Se recomienda por tanto ir haciendo por conocer las condiciones de uso autorizadas en FT, y en caso de requerir su empleo fuera de las mismas, pero apoyado en la evidencia científica o en algún protocolo asistencial, informar a los padres y reflejar su consentimiento, así como la justificación del uso, en la historia clínica del niño.

Resumen

Más de la mitad de los fármacos usados en Pediatría no han sido adecuadamente probados en niños, porcentaje que supera el 90% en el caso de neonatos. Esto ha dado lugar a diversas iniciativas para mejorar el desarrollo de medicamentos en los niños, entre las que destacan Best Pharmaceuticals for Children ACT (BPCA) en EEUU y el Reglamento 1901/2006 de medicamentos de uso pediátrico en Europa. Pero a pesar de esta dinamización de la investigación de fármacos en población pediátrica, queda mucho camino por recorrer. Las necesidades asistenciales siguen requiriendo en muchas ocasiones prescribir medicamentos no autorizados para niños, o bien autorizados pero empleados en dosis, edades, indicaciones o vías diferentes a las recogidas en ficha técnica. En este caso es fundamental sustentar el uso en la mejor evidencia y, por otro lado, atender a la normativa vigente. Para ello debe quedar recogida en historia clínica, tanto la justificación del uso *off-label* como el haber informado a los padres, obteniendo su consentimiento, al menos verbal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armijo JA, Sánchez MB. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Farmacología Humana, 5ª edición. J Flórez, JA Armijo, A Mediavilla eds. Elsevier Masson. Barcelona 2008;185-212.
2. Peiré MA. Importance of clinical pharmacology in pediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(2):99-102.
3. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug: Risk with codeine after adenotonsilectomy. *N Engl J Med*. 2013;368:2155-2157.
4. Burns JP. Research in children. *Crit Care Med*. 2003; (Suppl 3):131-136.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998;316:343-345.
6. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacological research*. 2008; 58, 316-322.
7. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *European Journal of Pediatrics*. 2005;164:552-558
8. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reaction in children: a narrative review of literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:21-28.
9. Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1263-1271.
10. Conroy S, McIntyre J, Choonora I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 1999;80:142-145.
11. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Archives of Pediatrics*. 2000;7:143-147.
12. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel JM, Tibboel D, Van den Arker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108:1089-1093.
13. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino D, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007;29(4):361-367.
14. Neubert A, Lukas k, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:87-95.
15. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell C. Unlicensed and off-label drug use in a Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*. 2014. 103(4):139-142.
16. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr*. 2002;91:339-347.
17. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:775-779.
18. Van den Berg H, Tak N. Licensing and labeling of drugs in a paediatric oncology ward. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:474-481.
19. Kimland E, Nydert P, Odland V, Böttiger Y, Lindemalm S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - a nationwide study. *Acta Paediatr*. 2012;101:772-778.
20. Palčevski G, Skočibušić V, Vlahivić-Palčevski V. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(7):1073-1077.
21. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child*. 2000;83:502-505.
22. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83:498-501.
23. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for Unlicensed and Off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics*. 2003;111:291-295.
24. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lubier E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:315-320.
25. Lass J, Irs A, Pisarev H, et al. Off label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:474-481.
26. Ruíz-Antorán B, Piñeiro R, Avendaño C, et al. Drug utilization and Off-label drug use in Spanish Pediatric Gastroenterology Outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(2):173-177.
27. Valls-i-Soler A, Santesteban E, Campino A. Better medicines for children. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(2):85-88.
28. Regulation (EC) n. 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2011/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004. *Official Journal of the European Union* 27.12.2006, L378/1-L378/19. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (acceso Abril 2014).
29. Milne CP, Davis J. The Pediatric Studies Initiative: After 15 Years have We Reached the Limits of the Law?. *Clin Ther*. 2014;36(2):156-162.
30. Committee on Drugs. Off-label Use of Drugs in Children. *Pediatrics*. 2014;133:563-567.
31. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokko H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:144-153.
32. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº 174 del 20/7/2009. Accesible en <http://www.boe.es>.
33. Piñeiro Pérez R, Ruíz Antorán B, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, Mellado Peña MJ. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-13 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc)*. 2013.

UN NUEVO MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE ANTIBIÓTICOS PODRÍA SER PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES (MRSA)

Los investigadores Emma J. Sherwood y Mervyn J. Bibb, de la Universidad de Washington, demostraron en un artículo publicado en la reconocida revista PNAS, cómo el antibiótico planosporicina era auto-producido por el actinomyces *Planomonospora alba*, pudiendo tratarse de un nuevo método de producción de antibióticos prometedor.

Los resultados, describen cómo la bacteria *Planomonospora alba*, en condiciones moderadas de privación de nutrientes, puede aumentar la producción del antibiótico planosporicina. En concreto, ocurre un proceso de regulación positiva por la cual se libera una proteína reguladora clave requerida para sintetizar altos niveles de planosporicina, lo cual a su vez favorece la producción sincrónica en todas las células de la colonia.

A raíz de hallar el mecanismo molecular implicado, los científicos han sido capaces de aumentar artificialmente la producción del antibiótico, valiéndose de la manipulación genética de los genes reguladores de su expresión. Resulta fundamental que la planosporicina es similar al antibiótico NAI-107, a punto de entrar en ensayos clínicos para infecciones resistentes de *Staphylococcus aureus* (MRSA) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE). Siendo así, el conocimiento obtenido de este estudio podría utilizarse para aumentar la producción de NAI-107, así como de otros antibióticos, resultando en un beneficio comercial importante.

Tal y como apuntan diferentes estudios, el número de infecciones resistentes a múltiples fármacos (MDR) aumenta considerablemente, por lo que la producción de nuevos antibióticos resulta crucial. Además los problemas financieros y tecnológicos existentes llevan a que la producción de los antibióticos existentes se haya reducido drásticamente en los últimos años. Por lo tanto, esta nueva tecnología podría conllevar métodos más sencillos de escalado en la producción de antibióticos para su comercialización, convirtiéndose así en un desarrollo muy importante.

Los investigadores concluyen que “hemos demostrado por primera vez que un antibiótico con potencial clínico puede actuar como molécula de señalización para desencadenar su propia síntesis,” según dijo el profesor Bibb. Y que “nuestro trabajo demuestra que con la correcta comprensión y conocimiento, es posible aumentar la productividad de manera muy dramática, bien silenciando los genes que actúan negativamente o sobre-expresando los activadores transcripcionales, tanto en el propio organismo productor como en un huésped heterólogo.”

Izaskun Buendía
Instituto Teófilo Hernando

PONIÉNDOLE FRENO A LA DIABETES MELLITUS

Los pinchazos rutinarios que deben aplicarse los pacientes diabéticos tienen los días contados. La solución parece estar en el trasplante de islotes de células productoras de insulina en una estrategia denominada “encapsulamiento de islotes”. Hasta el momento, se han venido realizando trasplantes de islotes de cadáveres, con la subsiguiente necesidad de inmunodeprimir al individuo.

Con la nueva estrategia de encapsulamiento de islotes, se pretende evitar que el sistema inmunológico ataque a los islotes recién trasplantados, mediante el empleo de un biomaterial que haga de barrera física, pero permita el intercambio de O_2 , nutrientes, insulina, metabolitos y productos de desecho con el medio “extra-capsular” (véase Figura).

Esta nueva técnica plantea retos en los que seguir trabajando, como el descubrimiento de materiales más biocompatibles que los tradicionalmente usados, basados en alginato, los cuales provocaban reacciones inmunológicas; el tamaño de las cápsulas y el número eficiente de islotes trasplantados para poder sustituir completamente la terapia con insulina. Aunque aún queda mucho por hacer, las bases están sentadas y la financiación, tanto pública como privada, en gran diversidad de países (Estados Unidos, Inglaterra, Alemania, Israel...) está dando sus frutos poco a poco.

Ana José Moreno Ortega
Instituto Teófilo Hernando

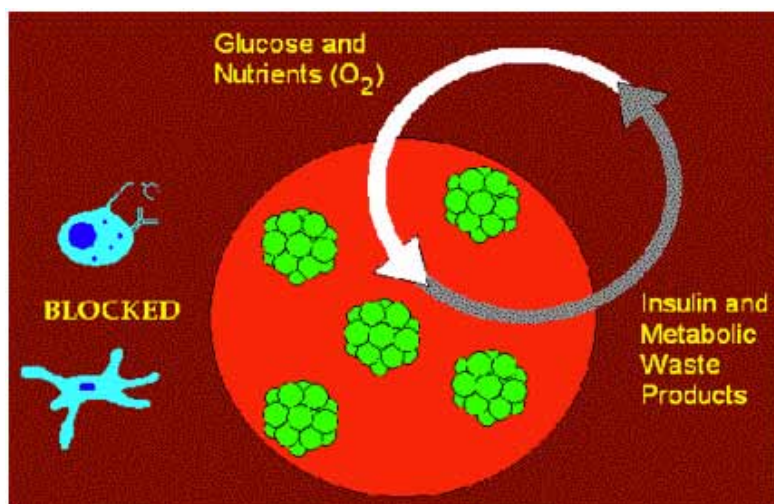


Fig. 1.- Esquema de una cápsula de islotes. El biomaterial favorece el intercambio de glucosa, nutrientes, productos de desechos e insulina, bloqueando la entrada de células inmunitarias. Fuente: <http://biomed.engr.sc.edu/research/cell-encapsulation.html>

AMINOGLICÓSIDOS DIRIGIDOS ESPECÍFICAMENTE A RIBOSOMAS CITOPLÁSMICAS: UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA REDUCIR LA OTOTOXICIDAD

Los aminoglicósidos son antibióticos bactericidas de amplio espectro. Habitualmente se emplean en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias tanto gram positivas como gram negativas. Su mecanismo de acción es inhibir la actividad de los ribosomas, evitando de esta manera la replicación de las células. Sin embargo, uno de sus principales efectos adversos es la ototoxicidad que aparece principalmente tras tratamientos prolongados con dichos antibióticos. Estudiar los mecanismos derivados implicados en estos efectos tóxicos es de gran importancia debido al amplio rango de uso de estos medicamentos.

En esta línea, el pasado año 2013 el grupo liderado por el doctor Baasov publicó en la revista *Journal of Biological Chemistry* un trabajo en el que demuestran cómo los aminoglicósidos inhiben la síntesis de proteínas mitocondriales en células de origen mamífero, perturbando, de esta manera, la respiración celular. Por otro lado, los autores han observado un incremento en la producción del radical superóxido, el cual resulta altamente dañino para las células. La producción de este radical es dependiente tanto de la dosis como del tiempo de exposición al fármaco. Así mismo, también han demostrado una acumulación de hierro ferroso libre, lo cual finalmente conduce a una activación de la apoptosis vía la reacción de Fenton. Estos efectos deletéreos observados a nivel celular fueron confirmados en modelos de experimentación más complejos tanto *in vitro* (explantes cocleares de origen murino) como *in vivo* (el cerdo de guinea).

Conociendo estos efectos deletéreos asociados a los aminoglicósidos, en la actualidad se están diseñando derivados sintéticos especialmente dirigidos para

el tratamiento de enfermedades genéticas. Estos derivados de nueva síntesis se caracterizan por tener una baja afinidad por los ribosomas mitocondriales. De esta manera, se evitaría esa inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales, aboliendo de esta manera tanto el daño a nivel de respiración celular como la generación de especies reactivas de origen mitocondrial.

Los autores defienden los beneficios a nivel terapéutico que supondrán el *re-diseño* de nuevos antibióticos para minimizar los efectos tóxicos. Esta aproximación es prometedora a día de hoy, al menos para aquellos pacientes con enfermedades genéticas.

Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando

NECESIDAD DE MEDIDAS ANTICONCEPTIVAS EN LAS MUJERES QUE TOMAN FINGOLIMOD

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de probable etiología autoinmune crónica del sistema nervioso central (SNC). En esta enfermedad los linfocitos T se activan y atacan a las células nerviosas, provocando la desmielinización de las mismas y dificultando así la transmisión de impulsos nerviosos. Tanto la destrucción de las vainas de mielina como la degeneración axonal tienen un importante componente inflamatorio, que se ve reducido mediante la acción del fingolimod.

Las estrategias de tratamiento para la EM por lo general implican el control de los síntomas y el propósito de reducir la frecuencia de recaídas y lentificar la progresión de la discapacidad. Entre los tratamientos actuales se encuentran los interferones- β , el acetato de glatiramer subcutáneo y natalizumab (Tysabri®, Elan/Biogen Idec). Todos ellos son tratamientos inyectables, con la incomodidad y efectos adversos que ello supone, como puede ser el síndrome pseudogripal.

Gilenya® (fingolimod) es un nuevo medicamento oral, autorizado en la Unión Europea desde enero de 2011. Se trata de un modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato, bloqueando la capacidad de los linfocitos T de salir de los ganglios linfáticos. Con esta retención reversible se disminuye la presencia de linfocitos T autorreactivos circulantes, de manera que se reduce su migración hacia el SNC, reduciendo la inflamación y el daño tisular provocado.

En enero de 2012, se inició una revisión del balance beneficio-riesgo de fingolimod. Tras la evaluación realizada se concluyó que el balance beneficio-riesgo continuaba siendo favorable para la indicación establecida (pacientes con EM remitente recurrente muy activa en los que la enfermedad es grave y

de rápida evolución, o bien no han respondido al tratamiento con interferón- β), si bien se propusieron nuevas advertencias. Entre ellas, se recomienda evitar el uso de fingolimod durante la gestación o ante un embarazo potencial.

Esta recomendación está basada en los resultados de estudios con animales, en los que se han revelado efectos tóxicos en la reproducción, como pérdidas fetales o defectos orgánicos, notable presencia de tronco arterial persistente y comunicación interventricular. En la actualidad, no se sabe si se producirán malformaciones cardiovasculares en el humano, ya que se tienen muy pocos datos sobre el uso del fingolimod durante la gestación. Sin embargo, a la luz de los resultados en estudios con animales, y teniendo en cuenta los 5 casos de desarrollo fetal anormal visto entre 66 embarazos, se recomienda encarecidamente evitar el embarazo durante el tratamiento con fingolimod. Después del tratamiento, el compuesto puede tardar hasta 2 meses en eliminarse del organismo, de modo que el riesgo para el feto puede persistir y es necesario adoptar medidas anticonceptivas durante ese periodo también.

Carmen Pérez de Nanclares
Instituto Teófilo Hernando

STAPHYLOCOCCUS AUREUS: ¿UNA SOLUCIÓN PARA SU RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

Staphylococcus aureus es una bacteria anaerobia facultativa, grampositiva, inmóvil y no esporulada que se encuentra ampliamente distribuida por todo el mundo, estimándose que un tercio de la población se encuentra colonizada por ella, aunque no infectada. En la actualidad, este microorganismo es la principal causa de las infecciones nosocomiales debido a que habita en las mucosas y en la piel de los seres humanos, lo que permite que pueda penetrar a través de las heridas quirúrgicas en el torrente sanguíneo del enfermo por medio del contacto directo o indirecto con el personal sanitario, con un objeto contaminado o incluso con otro paciente. *S. aureus* ha desarrollado varios mecanismos de resistencia para sobrevivir a los antibióticos, dando lugar a los *S. aureus* multirresistentes. Así, la sobreexpresión de las bombas de flujo, denominada NorA en el caso de *S. aureus*, es un importante mecanismo de resistencia que produce la expulsión de los fármacos fuera de la bacteria. Por este motivo, la inhibición de esta bomba sería una estrategia prometedora para potenciar la eficacia de los antibióticos existentes.

Basándose en esta hipótesis, la doctora Fanny Fontaine y sus colaboradores de la Universidad de Normandía (Francia) han evaluado aproximadamente 150 especies borónicas heterocíclicas para investigar su actividad frente a cepas sensibles y resistentes de *S. aureus*, sobreexpresando estas últimas la NorA. Las bacterias también fueron tratadas con ciprofloxacino, que presenta una concentración mínima inhibitoria de 0,5

$\mu\text{g/ml}$ frente a la cepa sensible y de 16 $\mu\text{g/ml}$ frente a la resistente. Del total de compuestos investigados, 24 de ellos, aunque eran inactivos como bactericidas cuando fueron probados solos, incrementaban cuatro veces la actividad del ciprofloxacino cuando fueron administrados concomitantemente con este en un rango de concentraciones que iba desde 0,5 a 8 $\mu\text{g/ml}$ frente a la cepa de *S. aureus* resistente. Sin embargo, los análogos no borónicos carecían de actividad biológica, revelando de esta manera que el átomo de boro es crucial para dicha actividad. De hecho, los primeros estudios de relación estructura-actividad señalaron la necesidad del átomo de boro para ella, así como la presencia de un sustituyente en posición *para* con respecto al resto borónico. De los 24 compuestos anteriores, los autores encontraron que 2 de ellos, el ácido 6-benciloxipiridina-3-borónico y el ácido 4-benciloxibenzenoborónico, eran los inhibidores más prometedores de la NorA, puesto que: (1) potenciaban la actividad del ciprofloxacino con unos valores de la concentración mínima moduladora de 1 y 0,5 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, (2) no poseían una actividad antibacteriana intrínseca significativa y (3) presentaban una citotoxicidad en líneas celulares humanas muy reducida. Este trabajo ha sido publicado recientemente en la revista *Journal of Medicinal Chemistry* y es el primero en el que se comunica la actividad inhibidora de las bombas de flujo por parte de los derivados del ácido borónico.

En la actualidad, y continuando con la mejora de los compuestos para solucionar el problema de la resistencia a los antibióticos por parte de *S. aureus*, este grupo de investigadores ha comunicado que está acometiendo un proceso de farmacomodulación química del ácido 4-benciloxibenzenoborónico para diseñar inhibidores de la NorA con una potencia mejorada y que, según indican, será el tema de una futura publicación.

Juan Alberto Arranz
Instituto Teófilo Hernando

NANOPARTÍCULAS NEGATIVAS

Sorprendentemente y a partir de un error experimental, un equipo de la Universidad Northwestern y la Universidad de Sidney ha abierto una nueva frontera en la modulación inmunológica: la utilización de nanopartículas como agentes terapéuticos. No se trata de nanopartículas como agentes transportadores de fármacos o agentes de contraste para fines diagnósticos, aquí no hay antígeno ni ligando ni compuesto asociado. Se trata de la nanopartícula *per se* como fármaco.

Los monocitos inflamatorios (MI) son responsables de gran parte del daño tisular que ocurre durante la respuesta inmune patológica observada en numerosas enfermedades inflamatorias como infecciones virales, enfermedades autoinmunes o en la reperusión tras isquemia, sin que haya una terapia efectiva y específica para combatirlos. El abordaje de este

grupo de investigadores es neutralizar a los MI con nanopartículas negativas.

Estos científicos se encontraban estudiando un modelo de encefalitis o neuroinflamación en roedores inducido por el virus West Nilu, cuando involuntariamente les administraron a los animales nanopartículas cargadas negativamente en lugar de las neutras (potencial de -50mV). Los resultados fueron asombrosos. Más del 60% de los animales infectados sobrevivieron (frente al 100% de letalidad que se obtenía con nanopartículas neutras). Probaron con nanopartículas cargadas positivamente y éstas producían cierta toxicidad.

Profundizando en el mecanismo de acción, las nanopartículas negativas son capaces de unirse, seguramente mediante una interacción electrostática, a un receptor presente en la superficie de los MI llamado MARCO y prevenir que los MI lleguen al cerebro o zonas donde haya inflamación, evitando el subsiguiente daño tisular. Los MI son redirigidos al bazo, donde sufren apoptosis y son eliminados. En animales esplectomizados, las nanopartículas carecían de efecto protector. Estas nanopartículas negativas redujeron el daño tisular y la inflamación en modelos de inflamación como infarto de miocardio, inflamación peritoneal, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria intestinal.

La empresa *Cour Pharmaceutical Development Co. Inc.* se encuentra probando las partículas en infarto de miocardio y tiene programado empezar con ensayos de fase I este mismo año. La translación a la clínica se prevé rápida gracias a que están hechas de un material biodegradable aprobado por la FDA, poliácido láctico-co-glicólico o PLGA, que es un polímero usado comúnmente en la clínica.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando

LA FDA APRUEBA EL USO DE BREO ELLIPTA® COMO TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

GlaxoSmithKline en colaboración con Theravance anunciaron recientemente la aprobación por parte de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) de un nuevo fármaco destinado a combatir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Esta patología afecta a ambos pulmones dando lugar a bronquitis crónica y enfisema y finalmente a la obstrucción parcial de las vías respiratorias. Su aparición está asociada a la exposición por parte del paciente a factores irritantes como el tabaco, la polución, compuestos químicos, o diferentes componentes medioambientales que pueden actuar como desencadenante de dicha enfermedad. Se trata de una dolencia de gran prevalencia con un total de 27 millones de personas afectadas únicamente en EEUU, una cifra que no deja de incremen-

tarse con el paso de los años.

BREO ELLIPTA® es un fármaco inhalatorio que asocia la acción antiinflamatoria del corticosteroide fluticasona furoato con la actividad prolongada de un agonista de receptores beta2 (vilanterol) promoviendo la relajación del musculo liso pulmonar. La administración de una dosis diaria de este fármaco permite a los pacientes respirar mejor, así como evitar un posible empeoramiento del paciente.

La aprobación de este nuevo fármaco se apoya en multitud de ensayos, tanto preclínicos como clínicos, con un total de 7.851 pacientes aquejados de la enfermedad. Ahora bien, no está indicado para todas las patologías respiratorias obstructivas, así como para aquellos pacientes hipersensibles a la proteína de la leche. Asimismo, el tratamiento no debe iniciarse durante una crisis profunda, ingerir una dosis más alta de la recomendada, o en asociación con determinados fármacos destinados a tratar patologías concomitantes.

Cabe destacar la alta predisposición de estos pacientes a sufrir determinadas infecciones tanto víricas como bacterianas asociadas a la toma de corticoides, de ahí que los efectos secundarios más habituales sean infecciones de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, candidiasis oral además de la disminución de la densidad ósea tras un tratamiento prolongado.

Al margen de esto, BREO ELLIPTA® supone un avance en el tratamiento de estos pacientes ayudando a mejorar su calidad de vida, y permitiendo paliar parcialmente una patología tan incapacitante como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Ana Isabel Casas
Instituto Teófilo Hernando

LA FDA APRUEBA EL USO DEL ELIQUIS® (APIXABÁN) PARA PREVENIR EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DE PRÓTESIS DE CADERA O RODILLA.

La agencia reguladora estadounidense FDA (Food and Drug Administration) aprobó en marzo de 2014 el uso del medicamento que contiene el principio activo apixabán (Eliquis® - Bristol-Myers Squibb/Pfizer) y se presenta en forma de comprimidos de 2,5 mg o 5 mg. Eliquis® se utiliza para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes adultos sometidos a una intervención quirúrgica de prótesis de cadera o rodilla. La TVP consiste en un coágulo de sangre que se forma por lo general en una vena de gran calibre en la pierna, el muslo o la pelvis.

Sobre la base de datos recientes (2012/13), en los EEUU cada año se llevan a cabo 719.000 cirugías de reemplazo total de rodilla y 332.000 cirugías de reemplazo de cadera. Sin embargo, los pacientes sometidos a esas cirugías sin tromboprofilaxis están en riesgo de desarrollar

una TVP, lo que sigue siendo una preocupación para los médicos. En base a esos datos, las guías recomiendan el uso de anticoagulantes para la profilaxis de TVP en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica, pero el uso de anticoagulantes comunes aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular.

Teniendo en cuenta este riesgo, se ha desarrollado un nuevo fármaco que requiera menos administraciones por vía oral, que no necesite de pruebas de coagulación de rutina, y que tenga menos efectos adversos, el apixabán, que tiene como mecanismo de acción farmacológica la inhibición del factor Xa, su mecanismo de acción anticoagulante.

La aprobación del apixabán para la TVP se apoya en tres ensayos clínicos aleatorizados con más de 11.000 pacientes. Además, de acuerdo con una revisión sistemática, los efectos adversos de los nuevos anticoagulantes como el apixabán en comparación con la warfarina, fueron inferiores para el sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico. El fármaco también es eficaz en la prevención de coágulos sanguíneos en las venas, tras haberse sometido a una operación quirúrgica de prótesis de cadera o rodilla.

En pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de prótesis de cadera o de rodilla, el tratamiento con apixabán deberá iniciarse entre 12 y 24 horas después de la operación. La dosis recomendada es de un comprimido de 2,5 mg tomado por vía oral dos veces al día, generalmente durante un mes (de 32 a 38 días) tras una operación de cadera o de 10 días a 14 días tras una operación de rodilla. Su biodisponibilidad es del 50%; después de la ingesta se alcanza el máximo nivel en sangre después de 3 a 4 horas uniéndose aproximadamente el 87% a proteínas plasmáticas. El proceso de metabolización ocurre principalmente a través de CYP3A4/5 generando metabolitos inactivos.

El apixabán, es un inhibidor del factor Xa, lo que significa que bloquea dicho factor, una enzima que interviene en la producción de trombina (la trombina tiene un papel fundamental en el proceso de la coagulación sanguínea). Al bloquear el factor Xa, los niveles de trombina disminuyen, reduciendo así el riesgo de formación de coágulos de sangre en las arterias y las venas.

La aprobación por la FDA de apixabán, un medicamento más seguro y con menos efectos adversos, proporciona a los cirujanos ortopédicos una nueva opción para la profilaxis de la trombosis venosa profunda, tanto en la cadera como en la cirugía de reemplazo de rodilla.

Guilherme Henrique Souza Bomfim

Departamento de Farmacología, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Brasil.
Instituto Teófilo Hernando de I + D del Medicamento, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM) - Spain.

RECEPTORES DE VASOPRESINA, NUEVA DIANA PARA COMBATIR EL DESFASE HORARIO (JET LAG)

El término *jet lag* (desfase horario) se refiere a los síntomas causados por el desequilibrio entre el reloj interno que controla nuestro ritmo circadiano de 24 h y el ciclo solar. Se produce cuando se realizan vuelos en los que se atraviesan varias zonas horarias, por lo que alteramos los ciclos de luz a los que nuestro cuerpo está acostumbrado. Los síntomas (que irán desapareciendo a medida que nos adaptamos a la nueva zona horaria) pueden ir desde la indigestión, trastornos de la función intestinal, malestar general, somnolencia durante el día y dificultad para conciliar el sueño, hasta la disminución en el rendimiento físico y mental.

Existen distintas medidas para intentar minimizar estos síntomas como por ejemplo evitar las comidas pesadas, el alcohol o las bebidas estimulantes. Pero también se investiga alguna medida farmacológica como los suplementos de melatonina. La melatonina es una hormona sintetizada y secretada fisiológicamente por la glándula pineal. Su síntesis se inhibe por la luz, siendo el ciclo luz-oscuridad el principal regulador de esta hormona. Sus efectos, que son máximos en mitad del período de sueño al producirse el pico en su secreción, se deben a los receptores MT1 que inducen el sueño y MT2 que sincronizan el reloj circadiano. Estos receptores se encuentran principalmente en el núcleo supraquiasmático (hipotálamo), en la hipófisis anterior y en la retina.

Nuevos estudios llevados a cabo por investigadores del grupo de Okamura en la Universidad de Kyoto, proponen como nueva diana para reducir el jet lag o los trastornos que se producen en los trabajos en los que se rota entre turnos diurnos y nocturnos, a los receptores de vasopresina V_{1A} y V_{1B} . Tras analizar su alta expresión en el núcleo supraquiasmático, comprobaron mediante estudios comportamentales con ratones nulos para estos dos receptores su alta resistencia a los efectos del desfase horario, inducido mediante variaciones en el ciclo luz-oscuridad. Estos estudios se completaron con la monitorización de la temperatura corporal y la medida de la expresión de diversos genes relacionados con el control del ciclo circadiano (*Per1*, *Per2*, *Bmal1* y *Dbp*). La sincronización de la expresión génica con el nuevo horario se retrasó de 8 a 10 días en los ratones control, mientras que se restableció por completo en sólo 3 días en los ratones genéticamente modificados. En el mismo trabajo también comprobaron que el uso de una mezcla de antagonistas para estos receptores (OPC-21268 para el receptor V_{1A} y SSR 149415 para el V_{1B}) en ratones silvestres reducía el tiempo que necesitaban para adaptarse a las nuevas condiciones, induciendo así la misma respuesta de resistencia al desfase horario que se observó en los ratones nulos.

De esta manera, se abre un nuevo campo para el estudio de las bases moleculares y celulares implicadas en el jet lag y el control del ciclo vigilia-sueño, un complejo meca-

nismo vagamente dilucidado a día de hoy.

Trabajo original: Yamaguchi Y. *et al. Science* (2013): 342;85-90

Iago Méndez López
Instituto Teófilo Hernando

UN ANTICUERPO DIRIGIDO CONTRA EL FACTOR XIIIa PROPORCIONA TROMBOPROTECCIÓN EN LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA, SIN AUMENTAR EL RIESGO DE SANGRADO

Resumo aquí un artículo (Larsson, M y cols *A Factor XIIIa Inhibitory Antibody Provides Thromboprotection in Extracorporeal Circulation Without INcreasing Bleeding Risk* *www.Science TranslationalMedicine.org* 5 February 2014 Vol 6 Issue 222 222ra17) que se relaciona con el potencial clínico de un nuevo ligando para el factor XIIIa (activado). Con el factor XIIIa comienza la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, (también encargado de la activación del sistema calicreína-quinina) y con el factor tisular (FT) comienza la vía extrínseca. Ambas vías terminan con la formación de fibrina, que no sólo permite una correcta hemostasia de las heridas, sino que también provoca riesgo de trombosis causando enfermedades tromboocclusivas. A pesar de ello, el factor XII no tiene "gran" función en la coagulación en seres vivos (su falta no ha demostrado un aumento del sangrado), lo que demuestra que la mayor parte del coágulo de fibrina es activado mediante el factor tisular (III). La inhibición del factor XIIIa no ha demostrado aumentar el riesgo de sangrado en experimentos animales pero sí es esencial para la formación patológica de trombos. Durante la circulación extracorpórea es necesaria la anticoagulación, que usualmente se realiza con HNF (heparina no fraccionada), la cual es eficaz pero aumenta la morbimortalidad a través de complicaciones como el sangrado persistente en el sitio quirúrgico que complica la operación o la hemorragia intracraneal.

Los autores han desarrollado un nuevo anticuerpo (3F7) que se une al factor XIIIa bloqueando su acción enzimática, de forma que interfiere en la coagulación suprimiendo la formación de trombos. Se demostró que el 3F7 proporciona tromboprotección tan eficientemente como la heparina, y que ambos previenen el depósito de fibrina y la trombosis dentro del circuito de circulación extracorpórea. Pero a diferencia de la heparina, el 3F7 no deteriora la capacidad hemostática, por lo que no se aumenta el riesgo de sangrado. Esto permite concluir que el 3F7 es útil en la tromboprotección para los sistemas de bypass empleados en la circulación extracorpórea.

En los resultados se objetivó que todos los anticuerpos recombinantes producidos por un clon específico de linfocitos T (293T), de tipo IgG4, inhibían la actividad catalítica del factor XIIIa, pero sólo el anticuerpo 3F7 la inhibía completamente con una CI_{50} del factor XIIIa de 13 nM. De todos los anticuerpos específicos contra el factor XIIIa, el 3F7 es el que tiene el bucle más largo en su cadena pesada (20 aminoácidos), lo cual le permite acceder y bloquear me-

jor la zona catalítica del factor XIIIa. Esto sucede en conejo, ratón y humano, pero no en rata. Los residuos específicos clave de la cadena ligera del 3F7 (N397 y I437) son necesarios para la unión al XIIIa, y su intercambio la impide.

El 3F7 es efectivo aumentando el aPTT (tiempo de trombo-plastina parcial activada) tanto en plasma de conejo como humano, siendo más efectivo en el primero (requería concentraciones de 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en conejo y de 240 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en humano). Por contra, el 3F7 no aumenta el PT (tiempo de protrombina), es decir, no interfiere con la formación de fibrina dependiente de trombina, ya que no inhibe la vía extrínseca, como sí lo hace la heparina. Además, el 3F7 reduce la acumulación de plaquetas y leucocitos provocada por la activación del factor XIIIa.

El 3F7 evita la formación de coágulos oclusivos en la membrana de oxigenación de la circulación extracorpórea (ECMO) sin aumentar el riesgo de sangrado. Se adaptó una ECMO infantil para su uso en conejos, y se midió el gradiente de presiones entre la entrada y la salida al circuito. En animales sin anticoagulación, el gradiente de presión subió por encima de 500 mmHg en menos de 3 minutos y la bomba giratoria claudicó. Con la administración IV de una sola dosis de 7 mg/Kg de 3F7 5 minutos antes del comienzo de la conexión a la extracorpórea, se observó una tromboprotección similar a la observada con dosis estándar de heparina no fraccionada. El gradiente de presión se mantuvo por debajo de 15 mmHg durante todo el procedimiento (6 horas), y la saturación de oxígeno en el 100%. La trombosis en la membrana de oxigenación fue evaluada posteriormente con microscopio electrónico de barrido y mediante Western Blot con un anticuerpo específico contra la fibrina (59D8), encontrándose que en los conejos no anticoagulados había grandes cantidades de coágulos de fibrina y células en los capilares de la membrana oxigenadora, mientras que en los anticoagulados (tanto con HNF como con 3F7) el número y tamaño de los coágulos fue mucho menor. La presencia de factor XIIIa se relacionó con la activación del complemento y, aunque el tratamiento con 3F7 disminuyó la cantidad de C3a, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El sangrado era la más grave y frecuente complicación de la ECMO tratada con heparina (el tiempo de sangría aumentó hasta más de 600 s, requiriendo cauterización para prevenir exanguinación), mientras que en los conejos tratados con 3F7, el tiempo de sangría era similar a los tratados con suero salino.

Se espera que 3F7 tenga una mínima capacidad inmunogénica en humanos ya que es un anticuerpo humanizado expresado originalmente en células de mamíferos. Esto, unido a su alta vida media en plasma lo haría ideal para su uso profiláctico, y se plantea su estudio como anticoagulante en humanos en futuros ensayos clínicos.

Según la bibliografía, en ratones heterocigotos para el tipo salvaje del factor XII es necesaria una concentración

de más del 25% del factor XII normal en plasma para permitir la formación de trombos oclusivos en la carótida herida, pero en este estudio se demostró que era necesario inhibir (mediante los anticuerpos monoclonales objeto del estudio) más del 95% del factor XII para abolir la formación de dichos trombos. A pesar de que la vía intrínseca también se puede inhibir a nivel de los factores XI y IX con respectivos anticuerpos específicos, los inhibidores del factor XIIa poseen una ventaja añadida: tienen efecto antiinflamatorio debido a su inhibición adicional del sistema de las bradicininas. Además, en la bibliografía se han objetivado concentraciones elevadas de bradicininas en los pacientes sometidos a ECMO.

Se analizó la interferencia del 3F7 con la formación de trombos en superficies cubiertas de colágeno pero con flujo presente, y se objetivó que inhibía la formación de trombos tanto en flujo arterial como venoso.

Pese a todo, este estudio presenta ciertas limitaciones, entre las que destacan la ausencia de evaluación de los demás mecanismos que interfieren en la compleja actividad procoagulante y la limitación al estudio de la ECMO sin que haya evidencia de que el 3F7 y el resto de moléculas acompañantes se comporten de igual forma en la enfermedad tromboembólica venosa o arterial en humanos. También se sabe que los trombos formados en ratones homocigotos negativos para factor XII (una situación similar a la que en teoría se produciría con 3F7) son más friables e inestables, por lo que es más fácil que embolicen a distancia. Además, los conejos tratados con 3F7 presentaron un aumento de los productos de degradación de la fibrina, y específicamente del dímero-D, lo cual podría asociarse a un mayor riesgo de embolismo. En adición a lo anterior, el tiempo de lisis del trombo aumenta en relación directa con la concentración de factor XII, lo cual hace evidente que dicho factor tiene un papel relevante en la fibrinólisis que requiere nuevas investigaciones para su estudio. En el futuro es posible que sea necesario madurar la afinidad del 3F7 por el factor XIIa humano, de cara a aumentar su potencia antes de su uso en clínica.

Esperanza González Rojano
Médico residente-1 de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de La Princesa

LA INGESTIÓN DE TÉ VERDE REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE NADOLOL EN SUJETOS SANOS

En este estudio se trató de evaluar los efectos del té verde en la farmacocinética y la farmacodinamia del nadolol (β -bloqueante). Diez voluntarios sanos fueron sometidos a un consumo continuado de té verde (700 mL/día) o agua durante 14 días. Después de este periodo, los voluntarios recibieron una dosis oral única de 30 mg de nadolol con té verde o agua. A continuación se determinaron las concen-

traciones de catequinas en el té verde y en el plasma de los voluntarios. El té verde disminuyó la concentración plasmática (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC₀₋₄₈) de nadolol un 85,3% y 85,0%, respectivamente ($P < 0,01$), sin afectar a la eliminación renal de nadolol. Se observó una reducción significativa del efecto de nadolol en la presión arterial sistólica causada por el té verde. Ensayos in vitro de captación de [3H]-nadolol en células humanas embrionarias de riñón 293 (HEK293) demostraron que el nadolol es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1A2, pero no de OATP2B1. Además se demostró que el té verde inhibe significativamente la captación de nadolol mediada por OATP1A2 (Concentración máxima inhibitoria media, IC₅₀ = 1,36%). Estos resultados sugieren que la reducción de la concentración plasmática de nadolol causada por el té verde, se debe en parte a la inhibición del OATP1A2 en el intestino.

Las catequinas y los flavonoides que se encuentran en el té verde (*Camellia sínensis*), han sido tradicionalmente asociados a diversos efectos beneficiosos sobre la salud como la prevención del cáncer o las enfermedades cardiovasculares. Como el té verde es consumido en todo el mundo y es un aditivo común de muchas bebidas e infusiones, en los últimos tiempos está aumentando la probabilidad del uso concomitante de té verde y fármacos. La mayoría de las interacciones entre fármacos y alimentos es atribuida a la inhibición o inducción del sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 3A o de transportadores como la glicoproteína P (P-gp, ABCB1) y OATPs de los enterocitos. Con respecto a las interacciones mediadas por el sistema CYP, el té verde no ha mostrado ser causante de interacciones con fármacos por medio de esta vía. Por otro lado, la posibilidad de las interacciones mediadas por transportadores, ha sido estudiada en estudios previos in vitro en los que se vio que la (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG) inhibía P-gp. Otros estudios además mostraron que tanto EGCG como (-)-epicatequina-3-galato (ECG) inhibían la captación de estrona-3-sulfato mediada por OATP2B1 y OATP1A2. Sin embargo, el efecto del té verde en la farmacocinética y farmacodinamia de fármacos sustratos de P-gp y/o OATPs, no se ha estudiado todavía in vivo.

El nadolol no es metabolizado por el CYP3A4 y se excreta sin cambios por la orina. Además, parece ser que es expulsado de la célula por transportadores de la familia de la P-gp, ya que al coadministrarlo con el inhibidor itraconazol (inhibidor P-gp) se incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas de nadolol en sujetos sanos. Además, la membrana celular es muy poco permeable al nadolol, que ha mostrado ser un sustrato de OATP1A2 in vitro. Esto sugiere que la absorción intestinal de nadolol se llevada a cabo fundamentalmente a través de transportadores P-gp o OATPs. Estos estudios hacen pensar que el consumo de té verde podría inhibir el transporte de nadolol mediado por P-gp u OATP, lo que alteraría su farmacocinética en humanos.

En este estudio, se trató de evaluar los efectos del té verde en la farmacocinética y farmacodinamia del nadolol en voluntarios sanos y clarificar los posibles mecanismos causantes.

RESULTADOS

FARMACOCINÉTICA DE NADOLOL Y CATEQUINAS

En el estudio realizado no se ha registrado ningún efecto adverso. El té verde aplicado en el estudio contenía: epicatequina (EC), epigallocatequina (EGC), ECG y EGCG a unas concentraciones de 80, 240, 130 y 460 ng/mL, respectivamente. Por lo tanto la ingestión diaria (700 mL/día) del té verde fue 56, 168, 91 y 322 ng/mL de EC, EGC, ECG y EGCG, respectivamente. El té verde reduce notablemente la concentración plasmática de nadolol (Figura 1). La concentración plasmática máxima de nadolol ($C_{máx}$) y el area bajo la curva concentración-tiempo (AUC₀₋₄₈) disminuyeron un 85,3 % y 85,0 %, respectivamente. La $C_{máx}$ de nadolol se produjo antes en la fase de té verde (2,0 h) que en la fase de agua (3,0 h). En la fase de té verde se redujo la cantidad de nadolol excretado en orina de 48h un 86,1%.

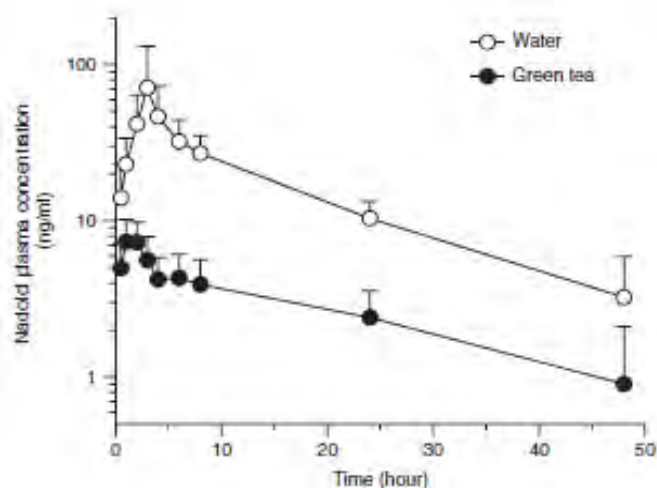


Figura 1. Concentración plasmática media de nadolol en los dos grupos del estudio (Misaka y col., 2014)

Estos hallazgos sugieren que el uso concomitante de los sustratos de OATP1A2 con el té verde o con las catequinas del té verde puede causar interacciones farmacocinéticas significativas, posiblemente mediadas por una inhibición de OATP1A2 en los humanos. Pacientes tratados con nadolol deben evitar la consumición de té verde durante el tratamiento.

El té verde no tuvo ningún efecto significativo en el aclaramiento renal (CLR) de nadolol. En la fase de té verde, las concentraciones plasmáticas de EGCG, ECG, EC, y EGC se midieron después de la administración conjunta de nadolol y té verde.

FARMACODINAMIA DE NADOLOL

Los valores basales (predosis) de Pulso radial (PR), Presión arterial sistólica (PAS) y Presión arterial diastólica (PAD) fueron 67 ± 9 latidos/min, 114 ± 7 mmHg y 71 ± 8 mmHg (medias aritméticas \pm DE), respectivamente. Los cambios en PR, PAS y PAD después de la administración de nadolol se expresaron como porcentaje de disminución de la línea de base. En la fase de agua, nadolol bajaba PR, PAS y PAD, con descensos máximos de 20, 12, y 11%, respectivamente, sobre la base de medias aritméticas. La coadministración de té verde redujo las respuestas farmacodinámicas de nadolol en todos los parámetros. En particular el té verde suprimió de forma significativa el efecto de disminución de la PAS de nadolol.

CAPTACIÓN CELULAR DE NADOLOL POR OATP1A2 Y OATP2B1

Para ver si nadolol es un sustrato de OATP1A2 u OATP2B1, se investigó la captación de nadolol mediante células humanas embrionarias de riñón 293 (HEK293) que expresan el OATP1A2 y OATP2B1 y las células transfectadas con un vector control (VC). La captación de [3H]-nadolol en las células que expresan OATP1A2 fue 51,7 (10 mmol/L) y 11,5 veces (100 mmol/L) más alta que en las células VC. El análisis cinético reveló que la absorción mediada por OATP1A2 de nadolol fue saturable, sin embargo, no se observó la absorción mediada por OATP2B1.

LA INHIBICIÓN DE LA ABSORCIÓN DE NADOLOL POR LAS CATEQUINAS DEL TÉ VERDE

La acumulación de [3H]-nadolol en las células que expresan el OATP1A2 fue reducida significativamente mediante coincubación con inhibidores de OATP1A2, incluyendo naringina, y verapamilo, a concentraciones de 100 mol/L.

Además, el EGCG inhibe la captación de nadolol mediada por OATP1A2 de manera concentración dependiente. La coincubación con el té verde representa una inhibición dependiente de la concentración del 50% en la captación de nadolol por OATP1A2.

DISCUSIÓN

En este estudio, la administración concomitante de nadolol con té verde después de la ingestión repetida de té verde durante 14 días, resultó en cambios significativos en la farmacocinética y el efecto hipotensor del nadolol en voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas y la excreción urinaria de nadolol se redujeron de manera notable, (un 85,0% y un 81,6% respectivamente), en la fase de té verde en comparación con la fase de agua; mientras que no se observó ninguna diferencia significativa en el CLR de nadolol entre las dos fases del estudio. Los siguientes experimentos *in vitro* usando [3H]-

nadolol, revelaron que OATP1A2, (pero no OATP2B1), transporta nadolol en las células de una manera dependiente de tiempo y concentración. Además, la EGCG y el té verde usados en este ensayo clínico inhiben potentemente la absorción de nadolol mediada por OATP1A2. Estos hallazgos muestran que la ingestión de té verde disminuye ampliamente la concentración plasmática de nadolol en humanos, presumiblemente en gran parte por la inhibición de la absorción intestinal de nadolol mediada por OATP1A2.

Investigaciones anteriores mostraron que los zumos de fruta, incluyendo manzana, pomelo y zumo de naranja, afectan a la disposición de sustratos de OATP como fexofenadina, talinolol, etopósido y aliskiren. En coherencia con esto, otro estudio anterior, demostró que una única administración oral de té verde, disminuye significativamente la concentración de nadolol en ratas, sugiriendo un efecto agudo del té verde en la biodisponibilidad oral del nadolol.

El presente estudio reveló que el nadolol es un sustrato de OATP1A2 in vitro, con una K_m de $84,3 \mu\text{mol/l}$, lo que confirma lo observado en un estudio previo que usaba ovocitos de *Xenopus* que expresaban OATP1A2. Además, los inhibidores típicos de OATP1A2 como naringina y verapamilo, inhibían significativamente la acumulación celular de nadolol en las células que expresan OATP1A2. Se ha observado que EGCG y el té verde usado en el presente estudio clínico inhibió la captación de nadolol mediada por OATP1A2 de una manera dosis-dependiente. La concentración de EGCG encontrada en el té verde fue de $1.000 \mu\text{mol/L}$ ($460 \mu\text{g/mL}$). Además, es posible que el EGCG contenido en el té verde, siendo dividido hasta 27 por el líquido gastrointestinal, pudiera inhibir la captación de nadolol mediada por OATP1A2 en los enterocitos. Considerando el hecho de que el té verde contenía adicionalmente $\approx 300 \mu\text{mol/L}$ de ECG, parece ser suficiente para la inhibición de la captación de nadolol por OATP1A2 en humanos. En conjunto, estos hechos sugieren

que la inhibición de OATP1A2 por las catequinas de té verde en enterocitos, es uno de los posibles mecanismos subyacentes a la interacción entre el té verde y el nadolol en humanos.

El interés en las catequinas ha aumentado en los últimos años debido al efecto preventivo frente al cáncer y enfermedades cardiovasculares del té verde y sus componentes polifenólicos. Las catequinas del té verde son generalmente tomadas tanto en infusiones como en suplementes de extracto de té verde o en cápsulas de EGCG. Una taza de té verde típica, preparada a partir de 2,5 g de té en 250 mL de agua caliente, contiene 207-293 mg de catequinas; por otro lado, la administración de cápsulas de EGCG como complemento dietético, supone una dosis de 400-800 mg. En este estudio, el contenido de EGCG en 700 mL de té verde, es de 322 mg. De esta manera, la dosis parece ser clínicamente relevante. Para un mejor entendimiento de las interacciones té verde-fármaco mediadas por OATP se requieren estudios farmacocinéticos adicionales.

En conclusión, el presente estudio demuestra que la ingestión de té verde provoca una reducción significativa de los niveles de nadolol en plasma y de sus efectos hipotensores. Estos hechos sugieren que los pacientes tratados con nadolol deberían evitar la ingestión de té verde. La inhibición de OATP1A2 intestinal puede ser una de las causas más estrechamente asociadas a esta interacción, aunque no se debe descartar la participación de otros mecanismos como la regulación a la alta de los transportadores apicales intestinales (P-gp, etc).

Basado en: S Misaka, J Yatabe, F Müller, K Takano, K Kawabe, y col. Green Tea Ingestion Greatly Reduces Plasma Concentrations of Nadolol in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology and therapeutics*. 95:432-438 (2014).

Aneta Wojnicz,
José Avendaño Ortiz,
Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid



No comas ajos ni cebollas, porque no saquen por el olor tu villanería. Anda despacio; habla con reposo; pero no de manera que parezca que te escuchas a ti mismo; que toda afectación es mala. Come poco y cena más poco; que la salud de todo el cuerpo se fragua en la oficina del estómago. Sé templado en el beber, considerando que el vino demasiado ni guarda secreto, ni cumple palabra. Ten cuenta, Sancho, de no mascar a dos carrillos, ni de erutar delante de nadie.

***El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha.
Miguel de Cervantes Saavedra (1547-1616)***

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

Jóvenes Investigadores en Farmacología

Sociedad Española de Farmacología

La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

Queridos socios,

Desde estas líneas os queremos anunciar que hemos conseguido un gran apoyo para realizar las sesiones que nos habíamos planteado para este próximo 35º congreso de la Sociedad Española de Farmacología, que se celebrará en Madrid entre los días 24 y 26 de Septiembre de 2014. Queremos agradecer enormemente el apoyo recibido tanto de la propia Sociedad Española de Farmacología, como de los patrocinadores, sin los cuales nuestro proyecto no habría podido llevarse a cabo.

Gracias a la inestimable ayuda de la **Fundación Ramón Areces**, que ya nos apoyó el pasado año, os presentamos ahora el **II Seminario de "Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor"**. Con esta sesión queremos contribuir a la formación de los jóvenes científicos y mostrarles las múltiples salidas laborales que tanto dentro como fuera de España existen para los jóvenes doctores, algo que hoy en día es tan necesario. Tal y como os describimos anteriormente, el seminario presentará cuatro perfiles distintos: periodismo y divulgación científica, consultoría, investigación en la industria y colaboraciones público-privadas, así como una visión sobre cómo debería idealmente evolucionar la carrera académica en el mundo universitario. La Fundación Ramón Areces no dudó desde el primer momento en apoyar esta iniciativa, demostrando un especial interés en que los jóvenes investigadores tengamos también nuestro espacio en el mundo científico. Desde estas líneas queremos resaltar el enorme trabajo que hacen apoyando a la Ciencia como motor de progreso y como vía eficaz para tratar de resolver los retos de la sociedad actual, financiando proyectos de investigación y becas para la formación pre- y postdoctoral de jóvenes científicos. El seminario se celebrará el miércoles 24 de septiembre por la mañana.

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La segunda iniciativa que proponemos este año, es una sesión científica que pretende dar más visibilidad a los jóvenes investigadores en farmacología y aumentar su participación en la SEF: **"Jóvenes farmacólogos por el mundo"**. Gracias a la Federación Europea de Sociedades de Farmacología **EPHAR** y a **The Company of Biologists**, fundación británica que promueve la investigación y la difusión del conocimiento en todas las ramas de la biología, algunos de nuestros jóvenes farmacólogos en el extranjero tendrán la posibilidad de venir a Madrid para hablarnos no sólo de sus avances y trayectorias investigadoras, sino también de las posibilidades que se encuentran en otros países como Reino Unido, Alemania o Portugal. Al final de la sesión, abriremos un debate acerca de las oportunidades de los jóvenes doctores en el extranjero. Ambas entidades patrocinadoras son instituciones internacionales que han decidido apoyar y dar visibilidad a la investigación que hacen los jóvenes farmacólogos españoles fuera de España. Y desde estas líneas queremos agradecerles enormemente.



La tercera iniciativa que hemos logrado presentar, esta vez gracias al apoyo de la Sociedad Española de Farmacología, es el **“Taller de escritura de artículos científicos”**, dirigido a mejorar las habilidades de los investigadores con diferentes niveles de escritura científica. Contaremos con los especialistas en traducción y redacción científica de la empresa Viceversa Traduccions, los cuales nos hablarán sobre el lenguaje y la redacción de un artículo científico. Además, nos darán consejos prácticos sobre cómo enfocar la escritura. Por otro lado, os mostraremos algunas de las herramientas más novedosas para la redacción, gestión de bases de datos y lectura de artículos. El taller tendrá lugar el miércoles 26 por la tarde.

Finalmente, también os confirmamos que contaremos con la presencia de los locos científicos de **The Big Van Theory**, que nos deleitarán el jueves noche con sus **monólogos científicos**. The Big Van Theory son un grupo de monologuistas, todos ellos científicos de muy diversos campos, que nació fruto del campeonato de monólogos científicos Famelab organizado por el British Council y FECYT. Tal y como ellos aseguran en su web, “A través del género teatral del monólogo, estos científicos suben al escenario para divulgar, de forma entretenida y divertida, diversos temas y fenómenos de la ciencia. Un espectáculo

para aprender y difractarse de risa”. Con este evento social, que esperamos todos apreciéis y disfrutéis, pretendemos mostrar cómo la farmacología se puede dar a conocer de un modo divertido y ameno, sin perder el rigor científico.



Hasta entonces, síguenos a través de nuestros perfiles en las redes sociales (Facebook, Twitter y LinkedIn).

Recibe un fuerte abrazo de parte de la comisión,

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

Comisión de Jóvenes Investigadores
jovenessef@gmail.com

...los Jóvenes Investigadores opinan

DIVULGAR EN ESPAÑA NO ES LLORAR*

Los científicos españoles hacemos buena investigación para el dinero que tenemos. Hay gente muy preparada y grupos punteros en diferentes campos de estudio, tanto en la Universidad como en los centros de investigación. Hasta aquí todo va bien. Sin embargo, no sabemos difundir nuestros resultados fuera del ámbito académico/científico. La gente de la calle, los que pagan los impuestos que luego generarán el presupuesto de I+D del Estado, debe saber qué hacemos,

por qué lo hacemos y para qué sirve lo que investigamos. Sólo así puede haber una presión social suficiente para cambiar el modelo económico y dejar de invertir en ladrillo para invertir en futuro.

Yo, personalmente, es algo a lo que no le había dado importancia nunca hasta que he salido de España. ¡Entre la Tesis y el postdoc ya tengo suficiente!, pensaba. Y me di cuenta después de año y medio en Australia, cuando, al volver de un congreso, un taxista me preguntó a qué me dedicaba. Le empecé a contar las generalidades de mi trabajo, que si parásitos por aquí, que si

vacunas por allá, pensando que cambiaría de tema en cuanto hiciera una pausa. Mi sorpresa fue cuando no sólo conocía los “hookworms” sino que sabía que me habló de su uso como tratamiento de la enfermedad de Crohn. Y no sólo eso, sino que siguió hablando de ciencia y de lo orgullosos que están en Western Australia (estábamos en Perth) de Fiona Stanley, epidemióloga australiana de referencia y Australian of the year en 2003. Y hay muchos científicos australianos por los que sentirse orgullosos, de hecho quince han ganado el Nobel (la mayoría en fisiología o medicina), entre ellos una mujer (Elizabeth Blackburn) en 2009. Me habló hasta de la investigación que hacía la Dra. Stanley, de los grupos control que utilizaba, que no existían en otra parte del mundo excepto en el oeste de Australia y de cómo había hecho avances en el estudio de diversos trastornos congénitos, entre ellos la parálisis cerebral. Media hora de conversación sobre ciencia y científicos.

Como aquel político de los 80, ¿me quedé “pasmao”!

Propongo un experimento. Preguntemos en el bar, que nos digan un Premio Nobel de medicina español. La mitad nos dirá que Ramón y Cajal fueron dos personas, y la otra mitad, que es un hospital en Madrid. O preguntemos que nos nombren algún científico del que estén orgullosos. Y por último hagamos algo más fácil, que nos nombren la alineación del Madrid o Barcelona. Los resultados, tristemente, no nos sorprenderán. Don Santiago ya decía que “investigar en España es llorar”

Recientemente, diversos científicos y asociaciones han puesto en marcha unas iniciativas como TEI Bio (emprendimiento científico desde el bar), con Manuel Pérez Alonso (Profesor Titular de Genética de la Universidad de Valencia) y diversas empresas privadas a la cabeza, o la “Science in the pub” que la organización SRUK/CERU (Society of Spanish Researchers in the United Kingdom) realiza con científicos de renombre en diferentes ciudades de Reino Unido. Además, cada vez hay más webs y blogs especializados en ciencia, como NTN24 o Probeta en Nueva York que tratan de una forma más cercana y más divulgativa la ciencia que se hace tanto en España como en otras partes del mundo. Nosotros creemos que ese es el futuro. Por un lado debemos “justificar” ante la sociedad en qué nos gastamos el dinero, y por otro porque cuanto más relevancia tengamos, más posibilidades de financiación tendremos, tanto pública como privada.

Por eso empezamos el blog de Jóvenes investigadores en Parasitología hace justo un año. Ante todo queríamos dar mayor visibilidad a la parasitología y acercarla a todos los públicos, pero también, queríamos hacer algo desde y para los científicos parasitólogos más jóvenes. Seguimos con más ganas que nunca de divulgar la parasitología, y este año contaremos con más ayuda y más manos para poder hacerlo posible.

Divulgar es un deber de todo científico

Javier Sotillo

Doctor en Farmacia, Investigador en la James Cook University (Australia) y promotor de “Jóvenes Investigadores en Parasitología”.

**(Este artículo fue publicado el 30 de Octubre de 2013 en el Blog de los Jóvenes Investigadores en Parasitología y ha sido generosamente cedido por su autor)*

**Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre algún tema de interés general para jóvenes investigadores, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección jovenessef@gmail.com, o con el representante de tu comunidad:*

Barcelona:

Francesc Jiménez-Altayo
[francesc.jimenez@uab.cat]

Granada:

Manuel Gómez-Guzmán
[mkguzman@ugr.es]

Madrid:

Jorge Navarro-Dorado
[jorgend@med.ucm.es]

Málaga:

José Julio Reyes de la Vega
[reyesdelavega@gmail.com]

Murcia:

Javier Navarro-Zaragoza
[jnavarrozaragoza@um.es]

Sevilla:

Sergio Montserrat-de la Paz
[delapaz@us.es]

Valencia:

Fermí Josep Montó
[fermi.monto@uv.es]

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 30 años) :.....20 Euros

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

Jóvenes Investigadores en Farmacología

Sociedad Española de Farmacología

La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

Queridos socios,

Desde estas líneas os queremos anunciar que hemos conseguido un gran apoyo para realizar las sesiones que nos habíamos planteado para este próximo 35º congreso de la Sociedad Española de Farmacología, que se celebrará en Madrid entre los días 24 y 26 de Septiembre de 2014. Queremos agradecer enormemente el apoyo recibido tanto de la propia Sociedad Española de Farmacología, como de los patrocinadores, sin los cuales nuestro proyecto no habría podido llevarse a cabo.

Gracias a la inestimable ayuda de la **Fundación Ramón Areces**, que ya nos apoyó el pasado año, os presentamos ahora el **II Seminario de "Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor"**. Con esta sesión queremos contribuir a la formación de los jóvenes científicos y mostrarles las múltiples salidas laborales que tanto dentro como fuera de España existen para los jóvenes doctores, algo que hoy en día es tan necesario. Tal y como os describimos anteriormente, el seminario presentará cuatro perfiles distintos: periodismo y divulgación científica, consultoría, investigación en la industria y colaboraciones público-privadas, así como una visión sobre cómo debería idealmente evolucionar la carrera académica en el mundo universitario. La Fundación Ramón Areces no dudó desde el primer momento en apoyar esta iniciativa, demostrando un especial interés en que los jóvenes investigadores tengamos también nuestro espacio en el mundo científico. Desde estas líneas queremos resaltar el enorme trabajo que hacen apoyando a la Ciencia como motor de progreso y como vía eficaz para tratar de resolver los retos de la sociedad actual, financiando proyectos de investigación y becas para la formación pre- y postdoctoral de jóvenes científicos. El seminario se celebrará el miércoles 24 de septiembre por la mañana.

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La segunda iniciativa que proponemos este año, es una sesión científica que pretende dar más visibilidad a los jóvenes investigadores en farmacología y aumentar su participación en la SEF: **"Jóvenes farmacólogos por el mundo"**. Gracias a la Federación Europea de Sociedades de Farmacología **EPHAR** y a **The Company of Biologists**, fundación británica que promueve la investigación y la difusión del conocimiento en todas las ramas de la biología, algunos de nuestros jóvenes farmacólogos en el extranjero tendrán la posibilidad de venir a Madrid para hablarnos no sólo de sus avances y trayectorias investigadoras, sino también de las posibilidades que se encuentran en otros países como Reino Unido, Alemania o Portugal. Al final de la sesión, abriremos un debate acerca de las oportunidades de los jóvenes doctores en el extranjero. Ambas entidades patrocinadoras son instituciones internacionales que han decidido apoyar y dar visibilidad a la investigación que hacen los jóvenes farmacólogos españoles fuera de España. Y desde estas líneas queremos agradecerles enormemente.



La tercera iniciativa que hemos logrado presentar, esta vez gracias al apoyo de la Sociedad Española de Farmacología, es el **“Taller de escritura de artículos científicos”**, dirigido a mejorar las habilidades de los investigadores con diferentes niveles de escritura científica. Contaremos con los especialistas en traducción y redacción científica de la empresa Viceversa Traduccions, los cuales nos hablarán sobre el lenguaje y la redacción de un artículo científico. Además, nos darán consejos prácticos sobre cómo enfocar la escritura. Por otro lado, os mostraremos algunas de las herramientas más novedosas para la redacción, gestión de bases de datos y lectura de artículos. El taller tendrá lugar el miércoles 26 por la tarde.

Finalmente, también os confirmamos que contaremos con la presencia de los locos científicos de **The Big Van Theory**, que nos deleitarán el jueves noche con sus **monólogos científicos**. The Big Van Theory son un grupo de monologuistas, todos ellos científicos de muy diversos campos, que nació fruto del campeonato de monólogos científicos Famelab organizado por el British Council y FECYT. Tal y como ellos aseguran en su web, “A través del género teatral del monólogo, estos científicos suben al escenario para divulgar, de forma entretenida y divertida, diversos temas y fenómenos de la ciencia. Un espectáculo

para aprender y difractarse de risa”. Con este evento social, que esperamos todos apreciéis y disfrutéis, pretendemos mostrar cómo la farmacología se puede dar a conocer de un modo divertido y ameno, sin perder el rigor científico.



Hasta entonces, síguenos a través de nuestros perfiles en las redes sociales (Facebook, Twitter y LinkedIn).

Recibe un fuerte abrazo de parte de la comisión,

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

Comisión de Jóvenes Investigadores
jovenessef@gmail.com

...los Jóvenes Investigadores opinan

DIVULGAR EN ESPAÑA NO ES LLORAR*

Los científicos españoles hacemos buena investigación para el dinero que tenemos. Hay gente muy preparada y grupos punteros en diferentes campos de estudio, tanto en la Universidad como en los centros de investigación. Hasta aquí todo va bien. Sin embargo, no sabemos difundir nuestros resultados fuera del ámbito académico/científico. La gente de la calle, los que pagan los impuestos que luego generarán el presupuesto de I+D del Estado, debe saber qué hacemos,

por qué lo hacemos y para qué sirve lo que investigamos. Sólo así puede haber una presión social suficiente para cambiar el modelo económico y dejar de invertir en ladrillo para invertir en futuro.

Yo, personalmente, es algo a lo que no le había dado importancia nunca hasta que he salido de España. ¡Entre la Tesis y el postdoc ya tengo suficiente!, pensaba. Y me di cuenta después de año y medio en Australia, cuando, al volver de un congreso, un taxista me preguntó a qué me dedicaba. Le empecé a contar las generalidades de mi trabajo, que si parásitos por aquí, que si

vacunas por allá, pensando que cambiaría de tema en cuanto hiciera una pausa. Mi sorpresa fue cuando no sólo conocía los “hookworms” sino que sabía que me habló de su uso como tratamiento de la enfermedad de Crohn. Y no sólo eso, sino que siguió hablando de ciencia y de lo orgullosos que están en Western Australia (estábamos en Perth) de Fiona Stanley, epidemióloga australiana de referencia y Australian of the year en 2003. Y hay muchos científicos australianos por los que sentirse orgullosos, de hecho quince han ganado el Nobel (la mayoría en fisiología o medicina), entre ellos una mujer (Elizabeth Blackburn) en 2009. Me habló hasta de la investigación que hacía la Dra. Stanley, de los grupos control que utilizaba, que no existían en otra parte del mundo excepto en el oeste de Australia y de cómo había hecho avances en el estudio de diversos trastornos congénitos, entre ellos la parálisis cerebral. Media hora de conversación sobre ciencia y científicos.

Como aquel político de los 80, ¿me quedé “pasmao”!

Propongo un experimento. Preguntemos en el bar, que nos digan un Premio Nobel de medicina español. La mitad nos dirá que Ramón y Cajal fueron dos personas, y la otra mitad, que es un hospital en Madrid. O preguntemos que nos nombren algún científico del que estén orgullosos. Y por último hagamos algo más fácil, que nos nombren la alineación del Madrid o Barcelona. Los resultados, tristemente, no nos sorprenderán. Don Santiago ya decía que “investigar en España es llorar”

Recientemente, diversos científicos y asociaciones han puesto en marcha unas iniciativas como TEI Bio (emprendimiento científico desde el bar), con Manuel Pérez Alonso (Profesor Titular de Genética de la Universidad de Valencia) y diversas empresas privadas a la cabeza, o la “Science in the pub” que la organización SRUK/CERU (Society of Spanish Researchers in the United Kingdom) realiza con científicos de renombre en diferentes ciudades de Reino Unido. Además, cada vez hay más webs y blogs especializados en ciencia, como NTN24 o Probeta en Nueva York que tratan de una forma más cercana y más divulgativa la ciencia que se hace tanto en España como en otras partes del mundo. Nosotros creemos que ese es el futuro. Por un lado debemos “justificar” ante la sociedad en qué nos gastamos el dinero, y por otro porque cuanto más relevancia tengamos, más posibilidades de financiación tendremos, tanto pública como privada.

Por eso empezamos el blog de Jóvenes investigadores en Parasitología hace justo un año. Ante todo queríamos dar mayor visibilidad a la parasitología y acercarla a todos los públicos, pero también, queríamos hacer algo desde y para los científicos parasitólogos más jóvenes. Seguimos con más ganas que nunca de divulgar la parasitología, y este año contaremos con más ayuda y más manos para poder hacerlo posible.

Divulgar es un deber de todo científico

Javier Sotillo

Doctor en Farmacia, Investigador en la James Cook University (Australia) y promotor de “Jóvenes Investigadores en Parasitología”.

**(Este artículo fue publicado el 30 de Octubre de 2013 en el Blog de los Jóvenes Investigadores en Parasitología y ha sido generosamente cedido por su autor)*

**Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre algún tema de interés general para jóvenes investigadores, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección jovenessef@gmail.com, o con el representante de tu comunidad:*

Barcelona:

Francesc Jiménez-Altayo
[francesc.jimenez@uab.cat]

Granada:

Manuel Gómez-Guzmán
[mkguzman@ugr.es]

Madrid:

Jorge Navarro-Dorado
[jorgend@med.ucm.es]

Málaga:

José Julio Reyes de la Vega
[reyesdelavega@gmail.com]

Murcia:

Javier Navarro-Zaragoza
[jnavarrozaragoza@um.es]

Sevilla:

Sergio Montserrat-de la Paz
[delapaz@us.es]

Valencia:

Fermí Josep Montó
[fermi.monto@uv.es]

XXXV CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

PROGRAMA PRELIMINAR

Miércoles 24 de septiembre

08:30	Registro
09:30 -10:30 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal CO01: Comunicaciones Orales</p> <p>Sala Profesor Schüller CO02: Comunicaciones Orales</p> <p>Sala Profesor Lain CO03: Comunicaciones Orales</p>
10:30 -12:00 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal ME01: OPIOIDES Y ALGO MÁS. NUEVOS ABORDAJES EN LA INVESTIGACIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL DOLOR. Moderador: M^a Isabel Martín. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nuevos abordajes en la investigación y el tratamiento del dolor. M^a Isabel Martín. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid Analgésicos multifunción. María Amor Hurlé González. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Santander. Estrategias para la síntesis de fármacos con acción dual. Pilar Goya Laza, Investigadora del CSIC, Instituto de Química Médica. Madrid Mecanismos de acción del tapentadol. Un opioide con algo más. Carlos Goicoechea García, Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. <p>Sala Profesor Schüller ME02: II SEMINARIO DE "ORIENTACIÓN A LA CARRERA ACADÉMICA Y OTRAS ALTERNATIVAS DEL JOVEN DOCTOR". Moderadores: Nuria Rivas y Miguel Pérez-Aso</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> Divulgación científica: o cómo llevar la ciencia al gran público. Albert Mundet, Becario Fulbright en The New School University en Nueva York (Estados Unidos). Consultoría: Del Hospital al diseño de proyectos de estrategia e implementación en otros sectores. Alba García Estella, Analista Senior de Negocios de McKinsey & Company en Madrid. La investigación en la empresa biotecnológica: el compromiso entre la ciencia pública y la empresa. Dra. Nuria Rivas, Directora de I+D+i de Bio-inRen en Salamanca.

miércoles 24 de septiembre

10:30 -12:00 h	<p>4. La carrera académica: ¿cuál debería ser la formación de un profesor universitario. Dra. María Luisa Ferrándiz Manglano, Catedrática del Departamento de Farmacología de la Universitat de Valencia.</p>
12:00 -12:30 h	Pausa Café
12:30 -13:00 h	Acto Inauguración del congreso
13:00 -13:45 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal CM: CONFERENCIA MAGISTRAL Conferenciante: Prof. Salvador Moncada</p>
14:00 -15:30 h	Almuerzo-Cóctel
15:30 -17:00 h	SC01: SESIÓN DE CARTELES
17:00 -18:30 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal ME 03: CÓMO MEJORAR LA EVALUACIÓN DE LA DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA Moderador: Inma Bellido. Comisión de docencia de la SEF. Profesora Departamento de Farmacología. Universidad de Málaga</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La bases de la evaluación de la docencia. Jordi Pérez, Profesor Departamento Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona 2. Experiencia de evaluación en proyectos de investigación. Ane Gabilondo, Profesora Departamento de Farmacología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU) 3. Experiencias de evaluación en farmacología clínica. Magí Farré, Profesor Departamento de Farmacología. Universidad Autónoma de Barcelona 4. La evaluación en el aprendizaje basado en problemas. Josep-E. Baños. Profesor Departamento Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona 5. Debate y conclusiones. José Pavía. Comisión de docencia de la SEF. Profesor Departamento de Farmacología. Universidad de Málaga
17:00-18:30	<p>Sala Profesor Schüller TALLER DE ESCRITURA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS Moderador: Mónica Colmada y Ana Cárdeno</p> <p>Ponentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ana Pérez García. Viceversa Traduccions 2. Raúl Delgado Morales. Department of Stress Neurobiology and Neurogenetics. 3. Max Planck Institute of Psychiatry Munich, Germany.

Jueves 25 de septiembre

09:30 -10:30 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal CO04: Comunicaciones Orales</p>
09:30 -10:30 h	<p>Sala Profesor Schüller CO05: Comunicaciones Orales</p> <p>Sala Profesor Lain CO06: Comunicaciones Orales</p>
10:30 -12:00 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal ME04: NOVEDADES EN LA FARMACOTERAPIA DEL ALCOHOLISMO Moderadora: M^a Isabel Colado</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El consumo intensivo y repetido de alcohol (binge drinking) aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. M^a Isabel Colado Megía. Dpto. Farmacología, Facultad Medicina, UCM, Madrid. 2. El nalmefeno bloquea la neuroinflamación causada por el consumo de alcohol. Consuelo Guerri Sirera. Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. 3. Resultados clínicos del nalmefeno en dependientes de alcohol. Gabriel Rubio Valladolid, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
10:30 -12:00 h	<p>Sala Profesor Schüller ME05: DISFUNCIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN ASOCIADA A TRASTORNOS METABÓLICOS, ENVEJECIMIENTO Y MENOPAUSIA Moderadora: María Jesús Sanz Ferrando, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Modulación farmacológica de la disfunción endotelial mediante activación de receptores nucleares. María Jesús Sanz Ferrando, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. 2. Adipoquinas y disfunción endotelial. Concha Peiró Vallejo. Facultad de Medicina, Universidad de Autónoma de Madrid. 3. Envejecimiento, inflamación y disfunción endotelial. Carlos F. Sánchez Ferrer. Facultad de Medicina, Universidad de Autónoma de Madrid. 4. Menopausia, hormonas esteroideas y función endotelial. Carlos Hermenegildo Caudevilla. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

jueves 25 de septiembre

12:00 -12:30 h	Descanso - Café
12:30 -13:00 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal CM: "THE EPBAR EUROPEAN REGISTERED PHARMACOLOGISTS PROJECT: INCENTIVE AND CHANCES FOR FURTHER POSTGRADUATE PERSONAL DEVELOPMENT OF EUROPEAN SCIENTISTS IN PHARMACOLOGY" Conferenciante: Prof. Thomas Griesbacher</p>
13:00 -14:30 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal ME06: NUEVOS ABORDAJES EN PSICOSIS Y OTROS SÍNTOMAS DE ESQUIZOFRENIA Moderador: J. Javier Meana, UPV/EHU, CIBERSAM, Bilbao</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Regulación neurofarmacológica de la actividad cortical cerebral y su interés en la búsqueda de nuevas dianas en esquizofrenia. Francesc Artigas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona. 2. Interacción entre los sistemas serotoninérgico y glutamatérgico en las acciones farmacológicas de los antipsicóticos atípicos. Guadalupe Rivero, UPV/EHU, CIBERSAM, Bilbao 3. Los mecanismos inflamatorios como potenciales nuevas dianas en el tratamiento de la esquizofrenia". Borja García, UCM, CIBERSAM, Madrid. 4. Antipsicóticos de larga duración, de las características farmacocinéticas a las ventajas para el paciente. David Fraguas Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERSAM. <p>Sala Profesor Schüller ME07 Moderador: Prof. Juan Tamargo</p>
14:30 -15:30 h	<p>Almuerzo-Simposium.</p> <p>NOVEDADES EN INVESTIGACIÓN EN ARTROSIS Moderador: Teresa Tejerina. Facultad de Medicina, Universidad de Complutense de Madrid</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Efecto de condroitín sulfato sobre el dolor en artrosis de rodilla evaluado mediante resonancia magnética funcional: ensayo clínico, aleatorizado, a doble ciego comparativo con placebo. Jordi Monfort, Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología del Hospital del Mar. Barcelona. 2. Efecto de la combinación de condroitín sulfato y glucosamina frente a celecoxib en artrosis de rodilla: resultados del ensayo clínico MOVES. Eduardo Úcar, Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología del Hospital de Basurto. Bilbao.

jueves 25 de septiembre

15:30 -17:00 h	SC02: SESIÓN DE CARTELES
17:00 -18:30 h	<p>Anfiteatro Ramón y Cajal</p> <p>ME08: FÁRMACOS BIOLÓGICOS: RETOS Y REGULACIÓN. Moderadora: Teresa Tejerina, Facultad de Medicina, Universidad de Complutense de Madrid.</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Como se consigue un biológico, pasos en el proceso de fabricación y proceso regulatorio. José Antonio González Correa. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga 2. Aportación de los biológicos, Uso clínico de los biológicos: hitos y perspectivas. Fernando Carballo Facultad de Medicina, Universidad de Murcia 3. Biológicos, Biosimilares, proceso regulatorio y costos. Julio Sánchez Fierro. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).
18:30	<p>Sala Profesor Schüller</p> <p>MONÓLOGO CIENTÍFICO. EVENTO SOCIAL</p>

Viernes 26 de septiembre

09:00 -10:30 h	<p>Sala Profesor Schüller</p> <p>ME09: LA CIENCIA DE LOS JÓVENES FARMACÓLOGOS ESPAÑOLES POR EL MUNDO Moderador: Eduardo Oliver</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El factor de transcripción T-bet en células inmunes innatas: una potencial diana terapéutica para las enfermedades inflamatorias intestinales. Natividad Garrido Mesa, Investigadora Postdoctoral Fundación Ramón Areces en el King's College de Londres, Reino Unido. 2. ¿Prevenir o curar? Tratamiento neurotrófico para evitar la enfermedad de Alzheimer a largo plazo. Raúl Delgado Morales, Investigador Postdoctoral Marie Curie en el Instituto de Psiquiatría Max-Planck de Munich, Alemania. 3. Nueva letalidad sintética de células deficientes en BRCA2. José Miguel Escandell Planells, Investigador Postdoctoral en el Instituto Gulbenkian de Lisboa (Portugal). 4. Estudio de inhibidores de proteínas de unión a RNA implicadas en la generación de leucemia. Gerard Minuesa, Investigador Postdoctoral en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York (Estados Unidos).
----------------	---

viernes 26 de septiembre

09:00 -10:30 h	<p>Sala Profesor Lain</p> <p>ME10: POLIFENOLES Y TERPENOS EN INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.</p> <p>Moderador: Beatriz de las Heras, Juan Duarte.</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resveratrol y salud cardiovascular: Desde el alimento a la evidencia clínica. Juan Carlos Espín. Profesor de investigación del CEBAS, CSIC. 2. Flavonoides: protección cardiovascular y enigmas farmacocinéticos. Francisco Perez-Vizcaino. Profesor titular. Depto de Farmacología. Fac Medicina. Universidad Complutense 3. Diterpenos e inflamación: relaciones estructura-actividad. Beatriz de las Heras. Profesor titular. Depto de Farmacología. Fac Farmacia. Universidad Complutense
10:30 -11:00 h	Pausa Café
11:00 -12:30 h	<p>Sala Profesor Lain</p> <p>ME11: NUEVOS RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES</p> <p>Moderadores: José Pedro de la Cruz, M^a Carmen Iglesias, Dpto Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Dpto Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Efectos extrapancreáticos de los análogos de GLP 1. Javier Salvador, Departamento de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Universitaria de Navarra. 2. Impacto de los fármacos para el tratamiento de la diabetes en el riesgo de cáncer. Rafael Simó, (CIBERDEM), Institut de Recerca Hospital Vall d'Hebron, Barcelona <p>Sala Profesor Schüller</p> <p>ME12: HACIENDO FRENTE A LA VARIABILIDAD FARMACOLÓGICA: APLICACIONES Y RETOS DE LA MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN</p> <p>Moderador: Salvador Fudio, Farmacología Clínica PharmaMar, Madrid.</p> <p>Ponencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Aplicaciones de M&S en la Terapia Personalizada del Paciente Oncológico. Belén Valenzuela, Unidad de Farmacoterapia Personalizada, Hospital Quirón Torre Vieja 4. Necesidades del M&S en la práctica Clínica. Ana Terleira, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. 5. Retos del M&S". Juan José Pérez-Ruixo, Amgen, Thousand Oaks, USA

<i>viernes 26 de septiembre</i>	
12:30 -13:30 h	SPD: PRESENTACIÓN DE LOS 10 MEJORES CARTELES SELECCIONADOS.
13:30 -15:00 h	Almuerzo
15:00 -16:30 h	Anfiteatro Ramón y Cajal CONFERENCIA DE CLAUSURA Y ENTREGA DE PREMIOS
16:30 -18:00 h	Anfiteatro Ramón y Cajal ASAMBLEA SEF

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



35^o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología

24 - 26 de Septiembre de 2014

Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid



FECHAS IMPORTANTES:

1 Mayo

**Fecha Límite de Envío
de Comunicaciones**

1 Julio

**Plazo para Inscripción
Reducida**

