

*actualidad en*  
***farmacología***  
***y terapéutica***

*aft*

VOL.15 Nº1  
MARZO 2017  
REVISTA  
TRIMESTRAL

¿Continúa siendo atractiva la  
práctica científica?



# 11 Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España

## PROGRAMA

### 10:00. Bienvenida

Arturo García de Diego - Director Gerente IFTH  
Joan Puig de Dou - CEO KYMOS Pharma Services

### 10:15. MESA REDONDA 1. ENSAYOS CLÍNICOS FASES I-II EN ESPAÑA

Moderadora: Maria Cruz Caturla (Anapharm Europe)

- **Visión de Farmaindustria**  
Amelia Martín Uranga (Farmaindustria)
- **Visión de la empresa multinacional**  
Carlos Herrero (Janssen Cilag)
- **Visión de la AEMPS**  
(Por confirmar)

### 11:15. MESA REDONDA 2: CENTROS CLÍNICOS EN ESPAÑA

Moderador: Miguel Puerro (Hospital Gómez Ulla)

- **Análisis coste/beneficio de los estudios clínicos en España**  
Ignacio Galicia (IFTH, UAM)
- **Acreditación BPC de las unidades clínicas**  
Marcos Maroto (IFTH, UAM)
- **Estudios clínicos con productos especiales**  
Eider Larrate (TECNALIA)

### 12:15. Café

### 12:45. MESA REDONDA 3: CENTROS DE BIOANÁLISIS EN ESPAÑA

Moderadora: Luisa García (KYMOS)

- **Nuevas técnicas analíticas**  
Jaume Pascual / Carles Celma (KYMOS)
- **Integración de datos en los centros de bioanalítica**  
Octavi Colomina (TDV)
- **Experiencia en acreditaciones e inspecciones internacionales (FDA, EMA, ANVISA) en centros de bioanalítica**  
Araceli Castillo (Anapharm Europe)

### 13:45. Discusión general y conclusiones

### 14:30. Comida informal

Miércoles 14 de junio de 2016 a las 10.00 h  
Sede: Parc Científic de Barcelona  
Auditori Antoni Caparrós



¿Continúa siendo atractiva la  
práctica científica?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

**DIRECTOR**

Antonio García García

**REDACTOR JEFE**

Luis Gandía Juan

**SUBDIRECTORES**

Francisco Abad Santos

Manuela García López

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Ricardo Caballero Colado

Juan Antonio Gilabert Santos

Concepción Peiró Vallejo

**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 Gavaldá Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francisc Jané Carrencia

**EDICIÓN Y PRODUCCIÓN**

Infarmex, S.L.

**DISEÑO Y MAQUETACIÓN**

Infarmex, S.L.

**PUBLICIDAD**

Arturo García de Diego

Teléfono: 911 923 700

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

**DISTRIBUCIÓN**

Estrella García de Diego

Teléfono: 911 923 700

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

**FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE  
FARMACOLOGÍA**

c/ Medes, 4-6, Local.

Barcelona 08023

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

**FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO**

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 911 923 700

correo-e: info@ifth.es

http://www.ifth.es

Consulte la revista en formato electrónico en: [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com)  
[www.iqb.es/farmacologia/revista/](http://www.iqb.es/farmacologia/revista/)  
[www.ifth.es](http://www.ifth.es)

**Junta Directiva de la SEF**

**Presidenta:**

María Jesús Sanz Ferrando

**Vicepresidente:**

María Isabel Loza García

**Secretario:**

Ricardo Caballero Collado

**Tesorero:**

Juan Manuel Duarte Pérez

**Vocales:**

Concepción Peiró Vallejo

Núria Godessart Marina

Juan José García Vieitez

Josep Eladi Baños Díez

**FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO**

Consejo de Patronato

**Presidente de Honor:**

Pedro Sánchez García

**Patronos de honor:**

María Hernando Avendaño

Luis Hernando Avendaño

**Presidente:**

Antonio García García

**Director:**

Arturo García de Diego

**Secretario:**

Manuela García López

**Patronos:**

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Iniesta

Luis Gandía Juan

Paloma Hernando Helguero

Miguel Puerro Vicente

José Vergés Milano

**FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

**Presidenta:**

María Jesús Sanz Ferrando

**Vicepresidente:**

María Isabel Loza García

**Secretario:**

Amadeu Gavaldá Monedero

**Tesorero:**

Juan Manuel Duarte Pérez

**Patronos:**

Regina Revilla Pedraira

Eva Delpón Mosquera

José Eduardo González Martínez

Josep Vergés Milano

Ricardo Caballero Collado

Catalina Alarcón de la Lastra

Teresa Millán Rusillo

Clara Faura Giner

Regina Múzquiz Vicente-Arche

**COMITÉ DE FARMACÓLOGOS**

Almudena Albillós Martínez (Madrid), M<sup>a</sup> Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), M<sup>a</sup> Isabel Cadavid Torres (Santiago), José M<sup>a</sup> Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Clara Faura Giner (Alicante), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga) Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), M<sup>a</sup> Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), M<sup>a</sup> Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante).

**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 Albillós Martínez (Madrid); José M<sup>a</sup> Pajares García (Madrid). Endocrinología y Metabolismo: Rafael Carmena Rodríguez (Valencia); Rafeale Carraro (Madrid). Geriatria 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). 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). Neurología: Juan José Zarranz Imitizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). Obstetricia y Ginecología: Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). Oftalmología: Jorge Alió (Alicante). Oncología: Manuel González Barón (Madrid). Otorrinolaringología: Javier Gavilán Bouza (Madrid); Pediatría: Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid). Psiquiatría: Jesús Valle Fernández (Madrid). Reumatología: José M<sup>a</sup> Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). Urología: Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

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

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

ISSN: 1698-4277

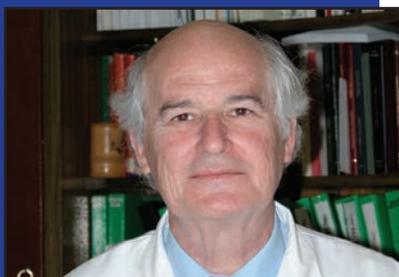
¿Continúa siendo atractiva la  
práctica científica?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ



7



9



11

# Vol 15 Nº1 Índice

7

## EDITORIAL DE LA PRESIDENTA

Los nuevos retos de la SEF en 2017

9

## EDITORIAL DEL DIRECTOR

El GENN37 de Granada

11

## REFLEXIONES SOBRE LA CIENCIA

¿Continúa siendo atractiva la práctica científica?

15

## FARMACOTERAPIA

Dexanfetamina de liberación prolongada en el  
tratamiento de la dependencia crónica de cocaína  
en pacientes en tratamiento con heroína

19

## FARMACOGENÉTICA

- 19. La farmacogenómica como herramienta  
en la prescripción de medicamentos  
psiquiátricos
- 21. Variante génica en predicción de la respuesta  
a bupropion en pacientes afectados de  
trastorno depresivo mayor

26

## NUEVOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

31

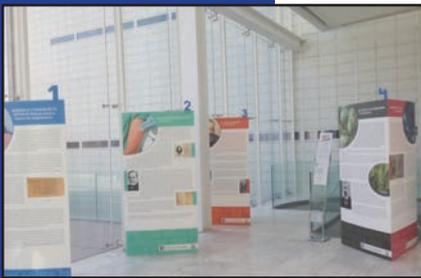
## FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

39

## CASOS FARMACOTERÁPICOS

Hipotasemia severa de causa farmacológica



46

**EL FÁRMACO**  
Coordinado p

*a z*

En esta sección iremos recogiendo la forma que cons  
escribir los términos médicos, a fin de mantener los  
glificamos innecesarios. También intentaremos unific  
de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas  
Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.

55

**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

64

44

ERRORES DE MEDICACIÓN

46

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

¿Cómo ha llegado esta Aspirina a mi Cajón?:  
Píldoras sobre la Historia del Medicamento

50

EDUCACIÓN MÉDICA

55

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

Clasificar a los pacientes en clusters

57

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

57. Degradación proteica inducida: un paradigma emergente de descubrimiento de fármacos
58. La tecnología celular 3D en I+D
59. La estabilización de la angiogénesis ejerce un papel fundamental en el tratamiento frente al cáncer
60. Una nueva vacuna ¿100% eficaz contra la malaria?
61. Cápsulas de forma estrellada prolongan la liberación de fármacos
62. Nanopartículas lipídicas de fase cúbica (cubosomas) para la liberación eficiente de fármacos en células cancerígenas

64

HAZTE SOCIO DE LA SEF

65

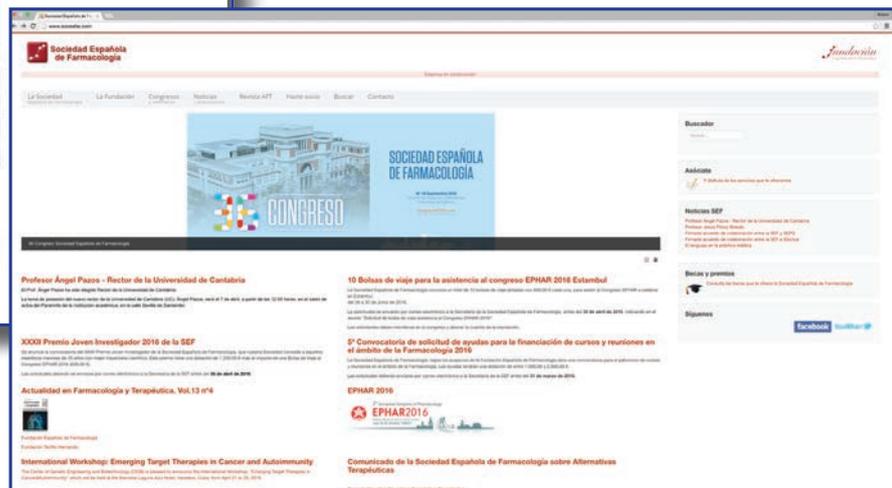
NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



# actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com) y [www.ifth.es](http://www.ifth.es)





## Los nuevos retos de la SEF en 2017

**Mª Jesús Sanz**

Catedrática del Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia.

**El 37º Congreso de la SEF merece ser un éxito científico y de participación.**

*Queridos amigos: La SEF continúa muy activa y este año no lo va a ser menos. El acontecimiento más relevante que tenemos ahora a la vista es el 37º Congreso de la SEF que se celebrará el próximo mes de junio en Barcelona junto con la Sociedad Británica de Farmacología (BPS). El comité organizador ha elaborado un programa tremendamente atractivo que abarcará casi todas las áreas farmacológicas. Para las conferencias plenarios se contará con investigadores de prestigio internacional tanto de nuestro país como extranjeros.*

De hecho, ya han confirmado su participación el Prof. Rafael Maldonado (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona), el Prof. Paul Insel (Universidad de California, San Diego), el Dr. Manel Esteller (IDIBELL – Universidad de Barcelona), el Prof. Antonio Ferrer-Montiel (IBMC, Universidad Miguel Hernández, Alicante), la Prof. Mabel Loza García (Universidad de Santiago de Compostela) o la Prof. Agneta Nordberg (Instituto Karolinska, Estocolmo).

Paralelamente, se llevarán a cabo numerosos simposios que contemplarán los avances más recientes en la Farmacología y Toxicología de los transportadores de fármacos, el dolor, los procesos de isquemia/reperfusión, la farmacología de los receptores acoplados a proteínas G, la farmacología cardiovascular, los productos naturales, las nuevas dianas terapéuticas en inflamación vascular y disfunción endotelial, la psicofarmacología, la farmacología gastrointestinal y hepática, la neurofarmacología, la farmacología del cáncer o el potencial terapéutico de la actuación sobre la ruta de señalización JAK/STAT. Todo ello sin olvidar la relevante y atractiva sesión de la docencia de la Farmacología.

Asimismo, nuestros jóvenes SEF están preparando otra serie de simposios conjuntos con los jóvenes de la BPS; será muy interesante tener la visión anglosajona y latina de los futuros farmacólogos. Por todo ello, os animo a todos a que participéis en el Congreso, es importantísimo contar con el máximo número de congresistas y que este congreso sea un éxito científico y de participación. Asimismo, os invito a que visitéis la página web del congreso: <http://www.sef2017.com>, para obtener toda la información que podáis necesitar sobre la sede, inscripción, envío de comunicaciones, etc.

Por otro lado, en la pasada reunión de la Junta Directiva celebrada a finales de febrero del año en curso, se aprobó la convocatoria para solicitar subvenciones para la organización de cursos y reuniones en el ámbito de la Farmacología y el prestigioso Premio al mejor Joven Investigador de la SEF. Además, tanto la SEF como el comité organizador del congreso ofertarán un total de 40 bolsas de viaje para que los jóvenes miembros de nuestra Sociedad puedan asistir al 37º Congreso de la SEF en Barcelona.

**Jesús García  
Sevilla y Antonio  
García García,  
Premio SEF a la  
Mejor Trayectoria  
Científica en  
Farmacología  
2016.**

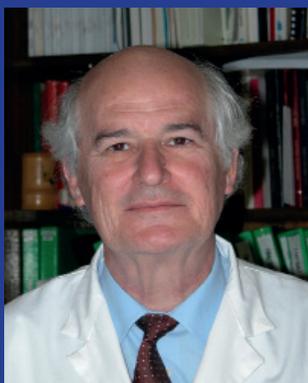
En otro orden de cosas, y como ya os anticipé en la anterior editorial, a mediados de noviembre, nuestro compañero y Presidente de la SEF hace unos años, el Prof. Francisco Zaragoza García, organizó una interesante mesa redonda sobre Medicamentos Biosimilares en la sede de Real Academia Nacional de Farmacia. En ella, la SEF expuso sus inquietudes y consideraciones en este ámbito desde la perspectiva biomédica y éstas han sido recogidas parcialmente en el Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI-Journal). Como consecuencia de ello, la Junta Directiva de la SEF va a preparar un documento en el que se recogerá el posicionamiento de nuestra Sociedad referente al uso de medicamentos biológicos incluyendo los fármacos biosimilares. Para ello nos gustaría contar con la opinión de todos aquellos socios que puedan estar relacionados con este tema de una manera u otra y contribuir a que la posición de la SEF sea lo más sólida y plural posible. A este respecto creemos, basándonos en los conocimientos actuales, que los biosimilares no se pueden aprobar ni regular de la misma forma que los medicamentos genéricos y, es más, no se pueden aplicar la misma normativa a todos los biosimilares. A pesar de ello, la introducción del uso de biosimilares en la terapéutica supone un gran avance para el Sistema Nacional de Salud. En general, la SEF propone que se solicite una estrecha farmacovigilancia y que en ésta participen todos los profesionales de la salud (facultativos, farmacéuticos, enfermeros) y los pacientes. Se pretende con ello no solo detectar y comunicar reacciones adversas sino que también se evalúe la eficacia de los nuevos productos para las diferentes indicaciones. Se requiere, igualmente, un mayor desarrollo de las técnicas encaminadas a detectar la posible inmunogenicidad de los productos. También sería recomendable la prescripción del biosimilar por marca con especificación del

lote y fabricante, ya que así se aseguraría una mayor trazabilidad en caso de que se desencadenen efectos adversos no detectados antes de la comercialización del compuesto. Por último, nuestra Sociedad advierte de las precauciones a tener en cuenta con la extrapolación del biosimilar a otras indicaciones sin ensayos clínicos previos, ya que a día de hoy, se requieren avances en estudios in vitro y en modelos animales y éstos deben ser más sofisticados y fiables para que permitan aplicar la extrapolación de la indicación sin necesidad de llevar a cabo su validación clínica.

Finalmente, también me es grato anunciaros la decisión de la Junta Directiva al designar al nuevo ganador del Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología 2016 que se otorgará en la clausura del 37º Congreso de la SEF. En esta ocasión, el premio se ha concedido ex aequo a los profesores Jesús García Sevilla y Antonio García García. El primero es catedrático de Farmacología de la Universidad de las Islas Baleares (UIB) y fue presidente de la SEF de 1993 a 1996, mientras que el segundo es catedrático de Farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y ha sido siempre un miembro tremendamente activo en la SEF. Ambos, muestran una dilatada trayectoria docente e investigadora y han trabajado muchísimo en la consolidación de nuestra Sociedad, contribuyendo de forma muy importante al prestigio y reconocimiento de los que disfruta en este momento.

Terminar animándoos a todos a participar activamente en el 37º Congreso de la SEF que con tanta ilusión y esfuerzo se está organizando.

Con todo cariño,  
María Jesús Sanz



**Antonio García García**

Profesor Emérito Universidad Autónoma de Madrid

Crear una reunión de amigos es fácil; mantenerla boyante durante más de tres décadas es otra cosa, caso del GENN.

## EL GENN37 de Granada

*El GENN (Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección) es una red de investigadores que se gestó en el marco de lo que hemos dado en llamar "Idea IFTH" (Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D+i del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid). La pluridisciplinariedad (químicos médicos, biólogos moleculares, farmacólogos básicos, farmacólogos clínicos, médicos) es la esencia de la Red GENN, como también la es en el campo de la I+D+i del medicamento. Esta actividad incluye el diseño y síntesis orgánica de nuevas moléculas, la identificación de una candidata con potencial terapéutico y su optimización química para llegar a un compuesto cabeza de serie cuyo desarrollo preclínico (toxicidad, farmacocinética, galénica) y clínico (ensayos clínicos) podría eventualmente convertirle en un nuevo medicamento.*

Esta es la interesante temática que nos ocupa a los miembros del GENN, enfocada fundamentalmente a las enfermedades del sistema nervioso. Al simposio anual número 37, que celebramos en Granada durante los días 14 al 17 de diciembre de 2016, asistimos 70 investigadores, procedentes de varias universidades y centros de investigación españoles, con algunos participantes de Méjico y Chile.

Los farmacólogos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, capitaneados por Enrique José Cobos del Moral y Ángeles Montilla García, confeccionaron un estupendo programa científico y cultural en línea con la idea fundacional del GENN a principios de los años ochenta, en la recién nacida Universidad de Alicante; buena ciencia, cultura y amistad han constituido siempre un excelente caldo de cultivo para la cristalización de decenas de colaboraciones entre laboratorios de distintos centros de investigación. Además, el GENN ha servido de plataforma para la formación de jóvenes investigadores, que han hecho sus primeras presentaciones orales de su trabajo de tesis doctoral en alguna de sus 37 ediciones, celebradas en bellos y recónditos lugares de gran parte de la geografía española, desde las islas de la Gomera o Tenerife

hasta los monasterios de Montserrat o Virgen de Aránzazu, pasando por el Escorial, Aranjuez, Cuenca, Palencia o Sedano, y este último de Granada.

El consolidado grupo de farmacólogos que nos acogió en Granada, formado por el profesor José Manuel Baeyens, estructuró el programa científico en 8 sesiones, cuatro de las cuales se dedicaron, como ya es tradicional, a las enfermedades neurodegenerativas y a la búsqueda de nuevas dianas relacionadas con el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la mitocondria. Químicos y farmacólogos debatieron vivamente los nuevos compuestos químicos sintetizados y las dianas sobre las que ejercen sus efectos neuroprotectores en cultivos de neuronas, rodajas de hipocampo o en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer, de Parkinson o en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Dada la experiencia en dolor del grupo Baeyens-Cobos, hubo una sesión sobre neurofarmacología del dolor, en la que destacó el receptor sigma-1 en la transmisión de la señal inherente al dolor neuropático, un problema sanitario necesitado urgentemente de nuevas estrategias terapéuticas. Cabe destacar que el receptor sigma-1 parece ser una excelente diana ya que la colaboración

**Poner un poco de poesía en la buena ciencia farmacológica que se hace en el GENN es una grata experiencia. ¿Quién dice que ciencia y cultura son cosas diferentes?. Quizás algún inculto científico.**

Baeyens-Laboratorios del doctor Esteve ha surgido una molécula que está en fase II de ensayos clínicos. También fue muy atractiva y novedosa la sesión dedicada a la neurodegeneración de la retina, protagonizada por el grupo de Nicolás Cuenca y Viqui Maneu, de la Universidad de Alicante.

En sus primeras reuniones, en el GENN se trataban casi exclusivamente los temas relacionados con la neurofarmacología de los canales iónicos y receptores, las señales del calcio mensajero, la exocitosis y la liberación de neurotransmisores. Esta temática convive actualmente con las anteriores descritas y en Granada hubo dos sesiones, la una dedicada a canales iónicos y exocitosis y la otra la mitocondria y la homeostasia intracelular del calcio, con intervenciones de los grupos de Luis Gandía y Antonio García (UAM) y de Manuel Criado y Francisco Sala (Universidad Miguel Hernández)

Por último, y como interesante novedad del GENN granadino, los investigadores y gestores del área de ensayos clínicos del IFTH tuvieron sesiones paralelas a lo largo de los tres días de duración de la reunión 37. Además, hubo una sesión conjunta de investigadores preclínicos y clínicos sobre las colaboraciones en I+D entre centros públicos de investigación y las industria farmacéutica, que abarcó aspectos relacionados con las etapas que caracterizan el descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco, la experiencia del IFTH y del grupo de José Manuel Baeyens en esta actividad, la necesidad de comunicar mejor y más ampliamente lo que hacemos y los canales de contacto con empresas farmacéuticas.

Enrique Cobos y sus colaboradores no descuidaron la faceta cultural de las reuniones del GENN. Continuaron la original confección del libro de resúmenes, que iniciara Iago Méndez en el GENN36 de Viveiro, intercalando poesías de poetas gallegos; celebrándose el GENN37 en Monachil, Granada, no podían faltar las poesías de García Lorca en el libro de resúmenes, en el que también recogieron la historia de Monachil con su impresionante

desfiladero de Los Cahorros y Sierra Nevada, y la muy interesante historia de la Alhambra, que visitamos como no podía ser de otra manera. Pero quizás, lo que más me sorprendió, por desconocido, fue el largo paseo que dimos por el Realejo, antiguo barrio judío de Granada, con unos sorprendentes guías, chicos y chicas con síndrome de Down. Fue maravilloso ver cómo se esforzaban por explicarnos las calles estrechas y pendientes, las fachadas de palacios y casas, y las vistas de Granada y Sierra Nevada desde las partes más altas del barrio. Una labor encomiable, la que hace la Fundación Grana Down con estos chicos.

En los últimos años ya es tradición que los ponentes más atrevidos lean alguna poesía al final de sus presentaciones. Por ello, quiero recoger aquí con una de las poesías de Federico García Lorca que Enrique Cobos y Ángeles Montilla incluyeron en el libro de resúmenes del GENN37:

#### **Soneto de la dulce queja**

Tengo miedo a perder la maravilla  
de tus ojos de estatua y el acento  
que de noche me pone en la mejilla  
la solitaria rosa de tu aliento.

Tengo pena de ser en esta orilla  
tronco sin ramas; y lo que más siento  
es no tener la flor, pulpa o arcilla,  
para el gusano de mi sufrimiento.

Si tú eres el tesoro oculto mío,  
si eres mi cruz y mi dolor mojado,  
si soy el perro de tu señorío,

no me dejes perder lo que he ganado  
y decora las aguas de tu río  
con hojas de mi otoño enajenado.

Un excelente GENN, el trigésimo séptimo de Granada. Vamos ahora a por el 38 que organizarán los profesores Alino y Padín en la Facultad de Medicina de Ciudad Real, Universidad de Castilla-La Mancha, en diciembre de 2017.

# ¿Continúa siendo atractiva la práctica científica?

Antonio G. GARCÍA

Profesor Emérito Universidad Autónoma de Madrid

*El profesor Wilson Da Costa Santos (Universidade Federal Fluminense, Río de Janeiro) me envía un comentario que, firmado por Susannah L. Scott (Universidad de California) y Christopher W. Jones (Instituto Tecnológico de Georgia), ha aparecido en la revista de la Sociedad Americana de Química "ACS Catalysis".*

Si buscas una revista científica para publicar tu trabajo no entres en una situación de crisis: hay 34.000 para elegir...

Comentan los autores que en 2014 había una friolera de 34.000 revistas académicas, que aceptaban los trabajos científicos tras someterlos al clásico proceso de evaluación por pares. Aún así, la demanda de espacio para publicar en estas revistas crece a un ritmo del 3% anual. La base de datos Scopus aumenta esta cifra al 6% y la calcula teniendo en cuenta que en la década 2003-2013 el número de artículos publicados creció desde 1,3 millones hasta 2,4 millones por año. De ahí que para parar este diluvio de manuscritos, los editores de las revistas hayan decidido valorar no solo la relevancia científica y la novedad, sino también el impacto que un determinado artículo va a tener en la comunidad científica. Tras este filtro, muchas revistas devuelven los artículos a sus autores argumentando, eso sí con una cortés carta, que el tema encajaría mejor en otro tipo de revistas, y cosas así. A resultas de este filtro inicial, las buenas revistas envían a evaluar solo un 20 o un 30 por ciento de los manuscritos que reciben.

En 2006 publiqué un artículo en la revista Educación Médica titulado "La emoción del descubrimiento científico". En él recogía un comentario del químico orgánico Luigi Anastasia (Universidad de Milán), publicado en Drug Discovery Today, titulado "Ser un científico hoy: ¿nos divierte todavía?". Anastasia resume certeramente las actividades que actualmente desempeña un profesor de

universidad: cincuenta correos electrónicos esperando respuesta, redacción de un proyecto de investigación para presentar en una convocatoria con plazos cortos, dos o tres manuscritos para evaluar con urgencia, la tesis de un colaborador que requiere una extensa revisión, las fútiles reuniones de departamento, la revisión por tercera vez de un manuscrito para el que los evaluadores piden nuevos experimentos, mantenerse al día con la jungla de datos poco contrastados que aparecen en el número creciente de revistas en soporte electrónico, la obsesión por publicar en revistas con el mayor impacto posible. Un científico del siglo XXI se cataloga según la suma algebraica del dinero que consigue para sus proyectos, más el factor de impacto total de sus publicaciones, más su índice h, más el número de citas que reciben sus artículos. Estos parámetros han matado la verdadera ciencia es decir, disfrutar con su práctica a la vez que pueda ser útil a la sociedad.

Con esta presión por publicar y la aparición de un número creciente de revistas en soporte electrónico que cobran entre 1000 y 2000 dólares por artículo, la ciencia se ha convertido en un pingüe negocio. Incluso las clásicas revistas utilizadas por fisiólogos y farmacólogos editan revistas paralelas. Hace dos años envié un manuscrito a la londinense revista Journal of Physiology y, tras una doble evaluación, lo rechazó. A

**Si quieres publicar un artículo por 1.500 ó 2.000 dólares, puedes.**

**Los anónimos evaluadores de mis proyectos de investigación me dicen que el British Journal of Pharmacology y el Journal of Physiology son revistas del montón, de mediano impacto. ¡Ellos si que son del montón!**

continuación lo envié al American Journal of Physiology quien, tras su evaluación me sugirió publicarlo en Physiological Reports, una nueva revista electrónica creada conjuntamente por las Sociedades de Fisiología Británica y Americana. Accedí y, tras su publicación, recibí de la editorial una factura de 1.500 dólares. Un negocio, ciertamente. No he vuelto a enviar un manuscrito a una revista electrónica de las nuevas; a pesar de que recibo casi a diario una invitación para publicar mi trabajo fisiofarmacológico en el creciente y apabullante número de revistas inventadas por los países asiáticos sobre todo, aunque también por los occidentales.

Hace dos años solicité la financiación por el MINECO de un proyecto de investigación. Los comentarios de los evaluadores fueron positivos y el proyecto se financió. Curiosamente, en sus comentarios notaron que mi grupo era productivo pero que publicábamos en revistas de mediano impacto. ¿Qué quería decir mi anónimo colega científico con mediano impacto? ¿Comparado con qué? Porque nuestros trabajos, los de los químicos médicos, los electrofisiólogos y los neurofarmacólogos de mi Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento de la UAM solemos publicar en revistas científicas clásicas, con una historia centenaria o casi centenaria de fisiología o farmacología. ¿Acaso el 5 de factor de impacto de la revista Journal of Physiology, la revista portavoz de la Physiological Society británica en la que desde hace más de 100 años han publicado su mejor trabajo decenas de Premios Nobel, ó el 4.5 de factor de impacto de la histórica revista alemana Pflüger's Archiv European Journal of Physiology, o el 4 de factor de impacto del Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, la revista portavoz de la Sociedad de Farmacología de los EEUU, desmerecen de otras revistas de biología molecular, genética o medicina, con mayores factores de impacto?

Los científicos deberíamos huir de las modas como de la peste; debemos se-

guir con fidelidad nuestra línea de trabajo y perder el miedo a la famosa frase "publicar o perecer" pues, en cualquier caso, aunque publiquemos cientos de artículos en las modernas revistas con mayor factor de impacto, solo para cumplir con las exigencias y presiones de los burócratas de la ciencia, no vamos a ser más felices ni vamos a aportar nada útil a la sociedad, que paga nuestros salarios. Es, pues, necesario y urgente que plantemos cara a esos burócratas para que nos dejen trabajar y disfrutar de la ciencia, como hicieron nuestros mentores antaño y que, por cierto, condujeron a descubrimientos grandes, medianos o pequeños pero que en conjunto, han sido hartamente beneficiosos para la sociedad. En este contexto, cabe destacar los fantásticos descubrimientos recientes de los antiviriasicos directos tipo sofosbuvir con potencial para curar la hepatitis C, los inhibidores tinib de tirosina cinasa que han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, o los anticuerpos monoclonales que mejoran drásticamente la calidad de vida de los pacientes que padecen cáncer, psoriasis, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal. Estos espectaculares logros de la buena ciencia no tienen nada que ver con el obsesivo afán de publicar.

Ante esta mercantilizada versión de la ciencia cabe contraponer la belleza incomparable que, históricamente, ha proporcionado a distinguidos científicos disfrutar de la práctica del método científico haciendo grandes, medianos y pequeños descubrimientos que se apoyan unos y otros para contribuir al mejor conocimiento de la naturaleza y los fenómenos biológicos. Todos estos descubrimientos están entrelazados entre sí, como lo demuestran algunos ejemplos que describo a continuación.

Si James Watson y Francis Crick no hubieran conocido las fotografías de los estudios cristalográficos que sobre el ADN había obtenido Rosalind Franklin, no habrían sospechado que el ADN parecía tener forma helicoidal y no habrían descubi-

frado su estructura. Tampoco Erwin Neher y Bert Sakmann habrían llegado al descubrimiento de las técnicas de patch-clamp si no hubieran conocido los experimentos de Bernard Katz sobre el músculo denervado. Pero con ser importantes, estos experimentos no alcanzan el nivel de las grandes teorías que intentan explicar la naturaleza, la vida, el cosmos, el pensamiento humano. Sin embargo, ese abismo que existe entre los creadores de teorías generales y los que hacen “descubrimientos intermedios”, se convierte en una gran sima entre estos últimos y los “científicos de a pie”, entre los que me encuentro. Como muchos de mis antiguos jóvenes colaboradores, en las paradas del camino me he preguntado si valía la pena la investigación que, con gran esfuerzo y medios limitados, hacíamos los investigadores de a pie. Pero yo, en este periodo de mi jubilación oficial como profesor emérito de la UAM, continúo en mi laboratorio con el mismo anhelo investigador que cuando hacía mi posdoctorado en Nueva York. Simplemente la investigación es un reto constante para mi cerebro y su práctica me mantiene atento, informado y divertido.

**La investigación es un reto constante para mi cerebro y su práctica me mantiene atento, informado y divertido.**

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

Conozco a científicos jóvenes y brillan-

tes que al hacerse estas preguntas han tirado la toalla prematuramente; eso sí, después de haber alcanzado el inamovible estatus de funcionario. También conozco a otros excesivamente competitivos, obsesionados por publicar decenas de artículos para acumular el mayor factor de impacto posible. Pero entre el cómodo escéptico y el feroz competitivo todavía abundan, por suerte, los científicos que pausadamente, sin prisas pero sin pausas, han hecho ciencia de calidad con aportaciones relevantes. Recuerdo a William Douglas y los procesos de acoplamiento estímulo-secreción, a Robert Furchgott y su factor vasorrelajante de origen endotelial, a Henry Dale y la transmisión química del impulso nervioso, a Fernando de Castro y su descubrimiento del cuerpo carotídeo, a Sada Kirpekar y la neurotransmisión sináptica. Camilo José Cela aseguraba que la independencia y la creatividad nos acercan a los dioses. ¿Es este anhelo el que nutre la infatigable tarea del científico, que quiere caminar por caminos no recorridos por otros? El íntimo placer que produce subir un nuevo peldaño con un pequeño descubrimiento y la idea de que, paso a paso, se puede alcanzar el cielo de esos dioses creadores con un gran descubrimiento, aportan la energía necesaria para proseguir cada día, año tras año, intentando desvelar los secretos de un determinado sistema biológico.

Durante una de sus visitas a mi laboratorio llevé a Emilio Carbone, un neurocientífico de la Universidad de Turín, a una excursión por la Sierra de Navacerrada y la Granja de San Ildefonso. Al caer la noche, nos dirigimos a Segovia; cuando llegamos a la ciudad, pasada una curva, apareció en todo su esplendor el iluminado Acueducto. Ante las decenas de arcos que, superpuestos unos sobre otros, componen esta milenaria y grandiosa obra de ingeniería romana, cabe preguntarse qué piedras graníticas son las más importantes para sostener cada arco y, lo que es más importante, el bellissimo conjunto formado por todos ellos. Haciendo un parangón entre el Acueducto

y el edificio del saber científico, también cabe preguntarse por la contribución de los pequeños y grandes descubrimientos, a su mantenimiento y esplendor. La respuesta podríamos encontrarla en la conversación entre Kublai Kan y Marco Polo, que aparece en "Las ciudades invisibles" de Italo Calvino; imagino contemplando el Acueducto a las puertas de Segovia en el siglo XIII:

- *¿Pero cuál es la piedra que sostiene cada uno de los numerosos arcos?*; pregunta Kublai Kan.

- *El acueducto no está sostenido por esta o aquella piedra*, responde Marco Polo, sino por la línea de los arcos que ellas forman.

Kublai Kan permanece silencioso, reflexionando:

Después añade:

- *¿Por qué me hablas de las piedras?* Son solo los arcos lo que me importan.

Marco Polo responde:

- *Sin piedras no hay arcos ni Acueducto.*

Pues eso, piedras de granito enormes que sostienen la base de los arcos y de la ciencia, la teoría de la gravitación universal, de Isaac Newton, la de la relatividad de Albert Einstein, la de la evolución de las especies de Charles Darwin o la teoría neuronal de Santiago Ramón y Cajal; también el Acueducto esta sostenido por piedras medianas que sostienen los arcos intermedios, descubrimientos notables como el óxido nítrico de Robert Furchgott y Salvador Moncada, la naturaleza química de la neurotransmisión de Otto Loewi y Henry Dale; y piedras más ligeras de cientos de descubrimientos menores sin los cuales no serían posible los intermedios y los grandes descubrimientos. Todos están entrelazados y todos contribuyen a la belleza del edificio de la ciencia, que no tiene nada que ver con la obsesión por el factor de impacto.

*A un científico, actualmente se le mide como si de una empresa productora de cosas se tratara: la suma algebraica del dinero que consigue para sus proyectos, más el factor de impacto total de sus publicaciones, más su índice h, más el número de citas que reciben sus artículos. Con estos parámetros, ¿dónde quedan la cultura y espíritu universitarios, la sagrada tarea del maestro docente y la reflexión científica?.*

# Dexanfetamina de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia crónica de cocaína en pacientes en tratamiento con heroína

\*\*\* NOTA: se trata un resumen del artículo «Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial», escrito por Mascha Nuijten, Peter Blanken, Ben van de Wetering, Bastiaan Nuijen, Wim van den Brink y Vincent M Hendriks, y publicado el 22 de marzo de 2016 en la revista The Lancet.

Muchos pacientes dependientes de heroína son al mismo tiempo dependientes de cocaína

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento con heroína es efectivo en pacientes dependientes de heroína que son refractarios al tratamiento con metadona, reduciendo el consumo ilícito de heroína y mejorando el estado mental y físico y el funcionamiento social, como han demostrado siete ensayos controlados aleatorizados y dos estudios de cohortes. Sin embargo, muchos pacientes dependientes de heroína son al mismo tiempo dependientes de cocaína, lo que empeora el pronóstico del tratamiento; a menudo no muestran una reducción del consumo de cocaína, o bien sólo lo hacen de forma discreta. La farmacoterapia con agonistas en pacientes dependientes crónicos de cocaína que reali-

zan tratamiento con agonistas opioides podría ser una estrategia viable. Un reciente ensayo aleatorizado controlado con placebo con metilfenidato de liberación inmediata en pacientes dependientes de cocaína que ya estaban en tratamiento con heroína no mostró beneficios en términos de reducción del consumo de cocaína.

El análisis de tratamientos sustitutivos para el tratamiento de la dependencia de cocaína, incluyendo psicoestimulantes y otros agonistas dopaminérgicos, sugiere que la dexanfetamina de liberación prolongada es probablemente el agonista más prometedor para reducir el consumo de cocaína y el craving, pero los estudios previos se vieron limitados por la baja adherencia y los resultados a menudo no alcanzaron significación estadística.

En el presente estudio se propuso evaluar la aceptabilidad, eficacia y seguridad del empleo de una dosis oral de 60 mg/día de dexanfetamina de liberación prolongada en pacientes dependientes de cocaína-crack con dependencia comórbida de heroína que participaban en programas de tratamiento con heroína.

Álvaro RAMOS PANIAGUA  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

la dexanfetamina de liberación prolongada es probablemente el agonista más prometedor para reducir el consumo de cocaína y el craving

El análisis de los resultados primarios mostró que el número de días de consumo de cocaína referido fue significativamente menor en el grupo que empleó dexanfetamina respecto al grupo placebo

## CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

### *Evidencia previa al estudio*

La revisión Cochrane (2008) se basó en 16 ensayos clínicos paralelos aleatorizados controlados con placebo sobre la eficacia y seguridad de fármacos estimulantes (bupropion, dexanfetamina, metilfenidato, modafinilo, mazindol, metanfetamina y selegilina) para el tratamiento de trastornos por uso de cocaína. Como grupo, estos estimulantes no redujeron el consumo de cocaína. Cuando el tipo de fármaco se incluyó en el análisis, la proporción de pacientes que consiguieron una abstinencia sostenida del consumo de cocaína fue mayor en los que habían empleado bupropion y dexanfetamina. Los autores concluyeron que la evidencia del tratamiento con estimulantes para la dependencia de cocaína no era concluyente, pero también que existían resultados prometedores para la dexanfetamina y el bupropion.

Un estudio de 2012 con 81 pacientes hizo un ensayo con la combinación de anfetamina y topiramato, haciendo imposibles conocer la contribución de cada uno. Otro estudio del mismo año, comparó los efectos de la dexanfetamina, el modafinilo y la combinación de los dos. El modafinilo y la combinación de modafinilo con dexanfetamina se asociaron con un aumento del consumo de cocaína, mientras que la dexanfetamina sola no mostró diferencias significativas con placebo en términos de reducción del consumo de cocaína.

### *Valor añadido del estudio actual*

Otros estudios sobre el efecto de la dexanfetamina en pacientes dependientes de cocaína fueron prometedores, pero a menudo reducidos a muestras de pequeño tamaño, alto abandono del tratamiento y, en consecuencia, resultados poco significativos. El estudio actual con dexanfetamina de liberación prolongada en pacientes que presentan al mismo tiempo dependencia de cocaína y de heroína, y que participan en programas de tratamiento con heroína, ofrece un contexto en el que la adherencia al trata-

miento es óptima, permitiendo evaluar el verdadero potencial de la dexanfetamina de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia de cocaína.

### *Implicaciones de la evidencia disponible*

La dexanfetamina de liberación prolongada es un tratamiento agonista seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes dependientes de cocaína cuando se puede establecer una buena adherencia terapéutica. Es necesaria la replicación de estos resultados, así como la optimización de los parámetros del tratamiento y las medidas para aumentar la adherencia.

## MÉTODO

Este estudio, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, forma parte de un proyecto más amplio en el que se han realizado ensayos con 3 fármacos (topiramato, modafinilo y dexanfetamina de liberación prolongada) en estudios separados con pacientes dependientes de cocaína-crack en Países Bajos. Los participantes del estudio fueron reclutados de la población de pacientes que en ese momento recibían tratamiento con metadona oral junto con diacetilmorfina (heroína) para tratar la dependencia de heroína en programas de tratamiento supervisados en dos centros en Ámsterdam, uno en Róterdam y otro en La Haya.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir durante 12 semanas o bien dexanfetamina de liberación prolongada o bien placebo. En ambos casos los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento habitual con heroína.

El tratamiento consistió en la administración, junto al tratamiento con heroína, de una dosis diaria de 60 mg de dexanfetamina de liberación prolongada en una sola toma en el grupo experimental o bien de un placebo idéntico en el grupo placebo, durante 12 semanas.

Las evaluaciones del estudio se realizaron en el punto de partida y al término de las se-

**El período de abstinencia más largo fue significativamente mayor en el grupo que empleó dexanfetamina.**

manas 4, 8 y 12. Se administraron en dichos momentos distintos cuestionarios para evaluar varios parámetros (nivel de dependencia a la cocaína y otros tóxicos, frecuencia del consumo, riesgo de suicidio, realización de actividades ilegales, salud mental y física...). En las últimas 4 semanas del estudio se recogieron muestras de orina 2 veces por semana para analizar la presencia de metabolitos de la cocaína. También se realizaron otras pruebas como análisis de sangre, electrocardiograma, monitorización de constantes y de efectos adversos importantes, test de embarazo, registros del cumplimiento terapéutico y, al finalizar la semana 12, un cuestionario de satisfacción para valorar el tratamiento. Los participantes recibieron una remuneración de 85 euros.

Se aplicó un análisis por intención de tratar, incluyendo a todos los pacientes reclutados para estudiar las diferencias entre los resultados primarios, secundarios y de seguridad.

## RESULTADOS

El análisis de los resultados primarios mostró que el número de días de consumo de cocaína referido fue significativamente menor en el grupo que empleó dexanfetamina respecto al grupo placebo (44.9 días [s 29.4]

frente a 60.6 días [s 24.4], respectivamente). En cuanto a los resultados secundarios relacionados con el consumo de cocaína, el período de abstinencia más largo fue significativamente mayor en el grupo que empleó dexanfetamina. De forma parecida, los pacientes del grupo que empleó dexanfetamina se mantuvo en abstinencia por al menos 3 días consecutivos en más ocasiones que los que tomaron placebo e informaron de mayor número de días de abstinencia en las últimas 4 semanas del estudio. Ocho pacientes (el 21%) del grupo que empleó dexanfetamina tuvo al menos un test de orina negativo para cocaína en las últimas 4 semanas, comparado con dos pacientes (el 6%) en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Además, la media de días de abstinencia de cocaína en las 4 semanas precedentes al punto de partida comparada con la media en las últimas 4 semanas del estudio aumentó significativamente más en el grupo que empleó dexanfetamina respecto al grupo placebo (de 6.5 días [s 6.9] a 15.2 días [s 10.8] frente 5.4 días [s 7.2] a 7.5 días [s 9.1], respectivamente).

En cuanto a otros resultados secundarios (craving de cocaína, consumo de otras sustancias, salud y criminalidad) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

**Tabla 1.**

	Grupo dexanfetamina de liberación prolongada (n=38)	Grupo placebo (n=35)	Coefficiente regresión exponencial (IC 95%)	Valor de p
<b>Resultado primario</b>				
Días de consumo de cocaína durante las 12 semanas del estudio	244.9 (29.6)*	60.6 (24.3)*	1.67 (1.05-2.67)	0.031
<b>Resultados secundarios relacionados con el consumo</b>				
Período más largo de abstinencia mantenida (días)	17.9 (24.9)*	6.7 (11.7)*	2.69 (1.66-4.36)	<0.0001
Período de abstinencia igual o superior a 21 días (% de pacientes)	11 (29%)*	2 (6%)*	6.72 (1.37-32.97)	0.019
Días totales de abstinencia en las últimas 4 semanas	15.2 (10.8)*	7.5 (9.1)*	2.04 (1.26-3.31)	0.004
Proporción de muestras de orina negativas para cocaína en las últimas 4 semanas	10.6 (25.1)*	3.9 (17.9)*	2.60 (1.14-5.94)	0.024
* Entre paréntesis las desviaciones estándar.				

**El estudio muestra la aceptabilidad, eficacia y seguridad de 60 mg/día de dexanfetamina de liberación prolongada como fármaco sustitutivo en el tratamiento de la dependencia crónica de cocaína en pacientes dependientes de heroína.**

**DISCUSIÓN**

El estudio muestra la aceptabilidad, eficacia y seguridad de 60 mg/día de dexanfetamina de liberación prolongada como fármaco sustitutivo en el tratamiento de la dependencia crónica de cocaína en pacientes dependientes de heroína. La dexanfetamina de liberación prolongada fue superior al placebo en términos de consumo tanto referido por los participantes como reflejado por los test de orina. La dexanfetamina de liberación prolongada fue generalmente bien aceptada, con una alta adherencia al tratamiento. No se registraron efectos adversos importantes en el grupo que empleó el fármaco; tampoco hubo efectos adversos inesperados y la mayor parte de los efectos adversos que se produjeron fueron transitorios y bien tolerados.

Estos resultados suponen una contribución importante en la búsqueda de farmacoterapias eficaces para la dependencia de cocaína y, adicionalmente,

podrían ser útiles para el tratamiento de adicciones a otros estimulantes.

El estudio se llevó a cabo en un marco muy específico, por lo que surge el interrogante de si la eficacia demostrada por la dexanfetamina de liberación prolongada se puede generalizar a los pacientes dependientes de cocaína fuera de los programas de tratamiento con heroína.

Se concluye que la dexanfetamina de liberación prolongada es un fármaco eficaz en el tratamiento de la dependencia a cocaína en pacientes que se encuentran en tratamiento con heroína. Es necesaria la replicación de estos resultados en pacientes dependientes de cocaína refractarios al tratamiento así como en pacientes con dependencia de otros estimulantes en escenarios menos específicos, haciendo énfasis en las estrategias para optimizar la adherencia terapéutica.

*“AFT es una revista de todos y para todos. Es el órgano portavoz de la SEF y todos sus miembros tenemos la obligación ética y moral de contribuir a su éxito en el creciente mundo de hispano parlantes. Ayúdanos con tus colaboraciones y comentarios”.*

# La farmacogenómica como herramienta en la prescripción de medicamentos psiquiátricos

M. SAIZ RODRÍGUEZ

Muchos de los pacientes psiquiátricos experimentan intolerancia a fármacos y algunos de ellos no alcanzan una eficacia farmacológica suficiente.

Muchos de los pacientes psiquiátricos experimentan intolerancia a fármacos y algunos de ellos no alcanzan una eficacia farmacológica suficiente. Estos problemas clínicos pueden llevar a discontinuaciones en el tratamiento, eventos adversos y cambios constantes en los regímenes de tratamiento.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con depresión experimenta algún tipo de mejora en la remisión de los síntomas una vez tratados con fármacos antidepresivos, y este porcentaje es aún más bajo en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos (1).

En este sentido, la farmacogenómica, el estudio de la influencia de los genes en la respuesta al tratamiento, desempeña un papel importante. Analizando el componente genético del paciente se individualiza el tratamiento en base a predicciones de eficacia y seguridad de los fármacos que se le van a administrar, así, la farmacogenómica ayuda al clínico a prescribir un determinado tratamiento con la máxima eficacia y la mínima toxicidad (2).

Los fármacos para el tratamiento de la depresión, ansiedad y psicosis intervienen en la regulación de la neurotransmisión sináptica. Aquellos polimorfismos en genes que codifican para proteínas invo-

lucradas en la neurotransmisión son susceptibles de investigación farmacogenómica, así como aquellos genes asociados con la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos que se van a administrar. Actualmente se conocen al menos 28 marcadores farmacogenómicos para el tratamiento con fármacos psiquiátricos (1).

Por ejemplo, el gen transportador de serotonina SLC6A (solute carrier family 6) es uno de los genes más estudiados en farmacogenómica (3). Puesto que el transportador de serotonina (5-HTT) es el principal sitio de acción de los fármacos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), los polimorfismos en este gen se consideran marcadores potenciales de la respuesta al tratamiento con estos fármacos. Los sujetos con trastorno depresivo mayor portadores de la variante alélica larga o "L" responden mejor al tratamiento con fluvoxamina que aquellos homocigotos para la variante alélica corta o "S" (4), puesto que la presencia en homocigosis del alelo L tiene mayor actividad transcripcional que el alelo S (5,6). A su vez, se vio cómo los pacientes portadores de la variante S del gen SLC6A4 experimentaban más eventos adversos graves cuando era tratados con paroxetina (7).

Los genes receptores y transportadores de dopamina se investigan por la potencial asociación de determinados polimorfismos en receptores dopaminérgicos DRD2 y DRD3 con el resultado clínico del tratamiento con psicóticos. Explorando la farmacogenómica de estos receptores se adquiere mayor conocimiento sobre el origen de enfermedades como la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno de déficit de atención y ansiedad (2).

**La farmacogenómica ha demostrado su utilidad en los casos donde el fármaco no alcanza la eficacia necesaria o aparecen eventos adversos graves.**

Además de serotonina y dopamina, la exploración de los genes del citocromo P450 desempeña un papel primordial en la aplicación de la farmacogenómica. Estos genes codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, entre otras CYP2D6 y CYP2C19 (8). Aquellos pacientes con genotipos que induzcan un metabolismo lento de los fármacos necesitan que se reduzca la dosis de antidepresivos para evitar la aparición de eventos adversos, mientras que los metabolizadores rápidos necesitarán un incremento de la dosis para alcanzar niveles terapéuticos. Diversos estudios en los genes del citocromo P450 revelaron una mayor estancia hospitalaria en aquellos pacientes portadores de determinados alelos, así como una co-

relación entre variantes alélicas y la incidencia de eventos adversos (9).

A pesar del gran avance en el conocimiento de la farmacogenómica, su implicación clínica en la toma de decisiones progresa más lentamente. Algunas de las recomendaciones farmacogenómicas y sus implicaciones se han añadido a las fichas técnicas de algunos fármacos aprobados, sin embargo, no siempre se aplican en la clínica (10). Añadir las pruebas genéticas a los sistemas de solicitud y registro de muestras incrementa la disponibilidad de los clínicos de este tipo de pruebas y puede así extender su uso. Se espera por tanto que los clínicos tengan un mayor acceso a las pruebas genéticas, y que de este modo se implementen en la práctica clínica, en beneficio de los pacientes.

La farmacogenómica no es siempre necesaria en todos los casos, pero sí se ha demostrado su utilidad en los casos donde el paciente no alcanza la eficacia necesaria o aparecen eventos adversos graves. La prescripción guiada a través de la farmacogenómica puede mejorar el resultado clínico rápida y satisfactoriamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds GP, McGowan OO, Dalton CF. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Apr; 77 (4): 654–72.
2. Narang P, Johnson A, Enja M, Lippmann S. Pharmacogenomics Can Enhance Prescribing of Psychiatric Medications. *South Med J*. 2016 Oct; 109 (10): 628–30.
3. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007 Mar; 12 (3): 247–57.
4. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 1998 Nov; 3 (6): 508–11.
5. Gerretsen P, Pollock BG. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 Dec; 4 (12): 1465–78.
6. Gelernter J, Freimer M. PstI RFLP at the SERT locus. *Hum Mol Genet*. 1994 Feb; 3 (2): 383.
7. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Nov; 61 (11): 1163–9.
8. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 May; 93 (5): 402–8.
9. Hamilton SP. The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1; 77 (1): 29–35.
10. Thompson C, Steven P Hamilton null, Catriona Hippman null. Psychiatrist attitudes towards pharmacogenetic testing, direct-to-consumer genetic testing, and integrating genetic counseling into psychiatric patient care. *Psychiatry Res*. 2015 Mar 30; 226 (1): 68–72.

# Variante génica en predicción de la respuesta a bupropion en pacientes afectados de trastorno depresivo mayor

G. SERANTES NUÑEZ, M. SAIZ RODRÍGUEZ

El bupropion es un fármaco de segunda generación, aprobado para el tratamiento del DM, que inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina.

El diagnóstico de trastorno depresivo mayor (DM), según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), es la presencia de ánimo deprimido o pérdida del interés o placer en casi todas las actividades, de por lo menos dos semanas de duración, acompañado de por lo menos cuatro síntomas adicionales, como la alteración del sueño, del apetito, del peso o de la actividad psicomotora. La DM es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes y se asocia con el aumento de la morbilidad y la mortalidad (1).

Si bien las causas de la depresión no son conocidas, diferentes factores podrían intervenir en su génesis, como determinados factores genéticos, adversidades psicosociales, estatus socio-económico o disfunciones cognitivas, por lo que podría tratarse de una interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales (2).

Existen diferentes tratamientos para la DM, pero aproximadamente el 50% de los pacientes responden sólo parcialmente, alrededor del 20% no responden y las recurrencias son frecuentes (2).

Actualmente, entre los tratamientos farmacológicos disponibles se encuentran los antidepresivos tricíclicos (ADT), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los fármacos de segunda generación como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (3).

El bupropion es un fármaco de segunda generación, aprobado para el tratamiento de la DM, que inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina. Está disponible como fármaco de liberación inmediata, como fármaco de liberación sostenida, y como fármaco de liberación lenta (4).

Este fármaco se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450, y es por ello que en los pacientes con alteraciones de la función hepática, así como en los pacientes con alteraciones de la función enzimática, se debe modificar la dosis administrada para evitar la toxicidad y optimizar al máximo la respuesta. Estudios in vitro indican que bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropion, principalmente por acción de la enzima CYP2B6 y en menor medida por CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2E1. Bupropion e hidroxibupropion son asimismo inhibidores de la isoenzima CYP2D6 (5).

A pesar de los esfuerzos en la realización de meta-análisis con el fin de encontrar variables predictivas de susceptibilidad a enfermedad o variables predictivas de respuesta a tratamiento en DM, éstas continúan sin clarificarse totalmente, en parte debido a la naturaleza heterogénea de la enfermedad.

Existen alrededor de 30 antidepresivos disponibles para el tratamiento de DM y la respuesta a dicho tratamiento varía entre los distintos individuos en lo referente a tiempo de inicio de respuesta terapéutica, eficacia total del fármaco y tiempo de

Guillermo SERANTES  
NUÑEZ, Miriam SAIZ  
RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología  
Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

**Una publicación reciente señala que se ha identificado una variante genética asociada con la respuesta a bupropion en pacientes con trastorno depresivo mayor.**

duración del efecto farmacológico. La variabilidad genética interindividual puede contribuir a las diferencias existentes en el grado de respuesta/resistencia a estos fármacos (6).

Una publicación reciente (Li et al. 2016) (7) señala que se ha identificado una variante genética asociada con la respuesta a bupropion en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Utilizando bases de datos de la compañía de test genéticos "23andMe Inc", se analizó información de 238.000 clientes de la compañía, incluyendo los datos de 48.000 individuos que refirieron haber sido tratados por depresión. Combinando los datos fenotípicos y genotípicos de dichos sujetos, se llevaron a cabo hasta 12 GWAS (Genome Wide Association Studies) mediante la clasificación de los sujetos en cuatro grupos: depresión resistente al tratamiento vs no resistente; respondedores a inhibidores selectivos de recaptación de serotonina vs no respondedores; respondedores a citalopram/escitalopram vs no respondedores; y respondedores a bupropion vs no respondedores.

Del total de 12 GWAS llevados a cabo, sólo el referido a respondedores a bupropion vs no respondedores, mostró un locus relacionado con la respuesta al fármaco (rs1908557) alcanzando el nivel mínimo estadísticamente significativo exigido para un GWAS ( $p < 0,00$ ), localizado en una región intrónica entre los genes GPRIN3 y SNCA situados en el cromosoma 4. Cada copia del alelo rs1908557-C está asociada con mayores posibilidades de no responder a bupropion (OR=1,35). Asimismo, los investigadores refieren que la frecuencia del alelo C fue relativamente alta en la población a estudio (frecuencia del alelo menos común = 25%).

Por otra parte, a pesar de que el resto de variantes estudiadas no alcanzarían el nivel de significancia estadística requerida de forma individual, aplicando análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (p.ej INRICH) a los resultados del GWAS

entre respondedores a bupropion vs no respondedores, aparecen datos que evidencian que los genes asociados a la respuesta a bupropion parecen estar del mismo modo implicados en procesos biológicos que suelen encontrarse alterados en los pacientes afectados de DM. Estos procesos biológicos incluyen los trastornos del sueño y la neurogénesis, al participar dichos genes en el control del ritmo circadiano, los mecanismos de neuroplasticidad o la regulación de la vía de señalización del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). No obstante, estos hallazgos requieren ser reproducidos utilizando poblaciones sometidas a una rigurosa evaluación y clasificación clínica, con el fin de diseccionar las bases genéticas subyacentes a la respuesta a bupropion entre pacientes afectados de DM.

La significación biológica de la variante alélica rs1908557 es todavía desconocida, exceptuando el conocimiento que se posee de que este SNP se encuentra ligeramente asociado a diferencias volumétricas en ciertas regiones cerebrales entre sujetos con DM en comparación con individuos sanos. En concreto, los individuos que presentan el alelo T (wild type) poseen un volumen inferior en determinadas áreas del cerebro, como el hipocampo ( $p=0.016$ ), la amígdala ( $p=0.067$ ) o el núcleo accumbens ( $p=0.067$ ), además de presentar una mejor respuesta al tratamiento con bupropion. De igual manera, permanece todavía sin esclarecer si dicha variante intergénica (rs1908557) posee algún impacto biológico sobre los vecinos genes SNCA y GPRIN3.

Existen una serie de desafíos inherentes al hecho de realizar e interpretar un estudio retrospectivo de un solo brazo en el que la información referida por los propios pacientes es la única recopilación de datos clínicos de que se dispone. Entre éstos desafíos se encuentran: la falta de certeza diagnóstica, la existencia de un importante sesgo de selección, la naturaleza cualitativa de la evaluación de los datos, el desconocimiento sobre estar empleando una dosificación óptima/subópti-

**El significado biológico de la variante alélica rs1908557 es todavía desconocido.**

ma, el no conocimiento del grado de adherencia terapéutica, etc.

De igual forma, cabe señalar que a pesar del interesante hallazgo procedente del GWAS referido a la respuesta a bupropion y la coherencia de los resultados en relación a estudios realizados con anterioridad, es preciso aclarar que el análisis de las variantes genéticas en solitario es insu-

ficiente para constituir un test diagnóstico con valor predictivo per se. Es por ello que un enfoque más integral, que incorpore un mayor número de variables predictivas, es necesario a la hora de predecir la respuesta de un individuo concreto frente a un determinado fármaco con suficiente sensibilidad y especificidad para garantizar su uso en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESE-MeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 1;126(12):445–51.
2. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry*. 2015 Sep 22;5(3):330–41.
3. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health. (2015). Depression (NIH Publication No. 15-3561). Bethesda, MD: U.S. Government Printing Office.
4. Dhillon S, Yang LPH, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*. 2008;68(5):653–89.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha Técnica del Medicamento (Bupropion Hidrocloruro). Acceso el 10 de noviembre de 2016. Accesible a través de: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
6. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Aug;69(8):1287–92.
7. Vets WC, Narayan VA. Analysis of 23andMe antidepressant efficacy survey data: implication of circadian rhythm and neuroplasticity in bupropion response. *Transl Psychiatry*. 2016 Sep 13;6(9):e889.

*“Tengo para mí que aquél que sólo sabe medicina, ni de medicina sabe”.*

*José de Letamendi*

# XXI *Lección Conmemorativa* *Teófilo Hernando*

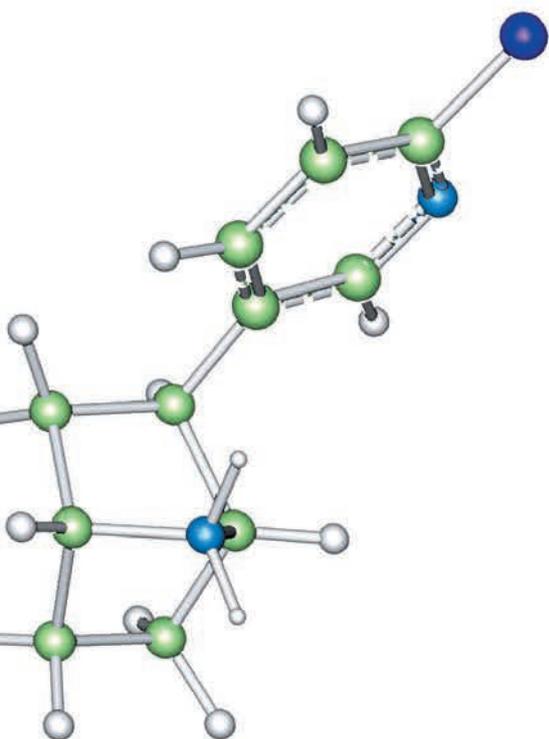


## *Genomas tumorales y terapias dirigidas: ¿Realidad o ficción?*

*Prof. Mariano Barbacid*

AXA-CNIO Professor of Molecular Oncology  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)  
Spanish National Cancer Research Center

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



## Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos

[www.ifth.es](http://www.ifth.es)

**Instituto Teófilo Hernando**

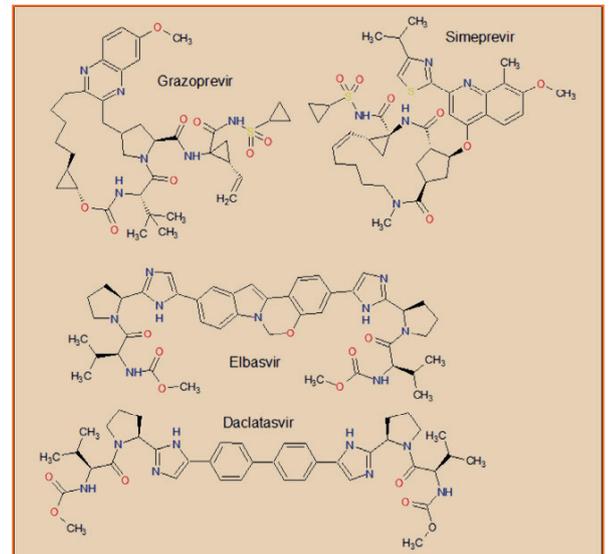
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
Avda. Arzobispo Morcillo, 4  
28029 Madrid  
Telf./fax: 914 973 120  
[ith@uam.es](mailto:ith@uam.es)

**I F** TEÓFILO HERNANDO

## Elbasvir/Grazoprevir (▼ Zepatier®): hepatitis C

Se trata de una combinación de dos antivirales de acción directa, ambos activos sobre los virus de la hepatitis C (VHC), que actúan sobre dos pasos consecutivos del proceso final de replicación del ARN viral. En concreto, el elbasvir actúa inhibiendo específicamente la proteína NS5A, alterando su localización subcelular, sus procesos de hiperfosforilación e inhibiendo la síntesis de ARN viral del VHC; cabe indicar que la NS5A es una proteína fuertemente fosforilada que, una vez escindida de la poliproteína viral, localiza a las membranas donde se une a la fracción 3'-terminal del ARN viral recién sintetizado y participa en la replicación del genoma viral, en parte a través de interacciones con la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (NS5B). Por su parte, el grazoprevir actúa inhibiendo específicamente el complejo de serina proteasa NS3/4A, lo que impide la replicación viral. La proteína NS3 del VHC es una enzima multifuncional que presenta en el primer tercio de su estructura una actividad de proteasa de serina y en el resto función de ARN helicasa DexH/D que revierte el enrollamiento de cadenas dobles de ARN formadas durante la replicación viral. El extremo NS4A es una proteína que se asocia con las cadenas de NS3 y provoca una reorganización en su estructura, optimizando así la actividad de proteasa de NS3; además NS4A promueve la localización del complejo NS3/4A a la membrana del retículo endoplásmico donde es procesada la poliproteína del VHC.

El elbasvir presenta una elevada actividad frente al VHC, con valores de EC<sub>50</sub> que oscilan entre <0,001 a 0,01 nM para los genotipos, 1a, 1b y 4; los correspondientes valores para el grazoprevir frente a dichos genotipos oscilan entre 0,2 y 0,8 nM. Desde la perspectiva de la resistencia viral, en cultivos celulares con replicones del VHC



de genotipo 1a, las sustituciones individuales Q30D/E/H/R, L31M/V y Y93C/H/N en NS5A disminuyeron la actividad antiviral de elbasvir entre 6 y 2.000 veces; en los del genotipo 1b las sustituciones individuales L31F y Y93H disminuyen la actividad antiviral unas 17 veces, mientras que en los del genotipo 4 las sustituciones individuales L30S, M31V y Y93H la disminuyen entre 3 y 23 veces. En el caso de grazoprevir, para el genotipo 1a del VHC, las sustituciones individuales D168A/E/G/S/V en NS3 disminuyen la actividad antiviral entre 2 y 81 veces; en los del genotipo 1b las sustituciones F43S, A156S/T/V y D168A/G/V en NS3 la disminuyen entre 3 y 375 veces, y en las del genotipo 4 las sustituciones D168A/V en NS3 disminuyeron la actividad entre 110 y 320 veces. Tanto elbasvir como grazoprevir han mostrado actividad *in vitro* sobre ciertos replicones virales de genotipos 1a y 1b con determinadas mutaciones que confieren resistencia a otros inhibidores de la NS5A y NS3, respectivamente.

Elbasvir está estructural y farmacológicamente relacionado con daclatasvir y ledipasvir, en tanto que todos ellos son in-

**Santiago Cuéllar**

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

hibidores de la proteína NS5A del VHC. Presentan una característica estructura simétrica (daclatasvir y ledipasvir) o cuasisimétrica (elbasvir), en la que destacan dos aspectos fundamentales. En primer lugar, el núcleo central de la molécula que constituye un amplio sistema resonante, de alta densidad electrónica, el cual facilita la unión a la proteína NS5A, estabilizando su estructura y bloqueando sus funciones. En segundo lugar, se aprecian sendas estructuras en los extremos de las moléculas que emulan secuencias peptídicas (son carbamatos, en realidad), que facilitan la inserción del fármaco en los huecos (bolsillos) de la proteína. Por su parte, grazoprevir está farmacológica y estructuralmente relacionado con el paritaprevir y, en especial, con el simeprevir, inhibidores específicos del complejo de serina proteasa NS3/4A.

Desde el punto de vista químico, destaca la presencia de varios grupos amida que confieren a estas moléculas un carácter de falso péptido, lo que resulta necesario para incorporarse – y bloquear – a determinadas regiones de la proteasa NS3/NS4A. También es peculiar la presencia de una estructura química relativamente compleja caracterizada por la presencia de un anillo con un elevado número de eslabones (macro ciclo), de 18 eslabones en el grazoprevir, de 14 en el caso del simeprevir y de 15 en el del paritaprevir. Ambas estructuras también presentan estructuras anulares (ciclopropano, ciclopentano o pirrolidina) que quedan integradas en el macro ciclo.

La eficacia y la seguridad clínicas de la combinación elbasvir/grazoprevir han sido adecuadamente contrastadas para el tratamiento de la hepatitis C en adultos, a través de ocho ensayos clínicos, cuatro de fase 2 (información preliminar sobre eficacia, relación dosis-respuesta y ampliación de los datos de seguridad obtenidos en la fase 1) y otros cuatro de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), con características diversas: doblemente ciegos y controlados

con placebo (2) o abiertos (6), tratamiento solo o asociado a ribavirina o a sofosbuvir, pacientes con o sin cirrosis hepática, refractarios a terapias previas o no tratados previamente (naïve), co-infectados o no con VIH, con o sin insuficiencia renal grave, etc.

Como en el resto de agentes antivirales de acción directa empleados en hepatitis C, la variable principal utilizada en el desarrollo clínico es la respuesta viral sostenida durante 12 semanas (RVS12), definida como la persistencia de una concentración plasmática de ARN viral (VHC) inferior a 25 UI/ml durante las 12 semanas posteriores a la finalización del tratamiento; se trata de una variable subrogada, pero muy robusta dada la alta representatividad con la evolución clínica de la enfermedad.

Los datos disponibles indican unas tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RSV12) por encima del 90% en los pacientes con VHC con serotipos 1a y 1b, los mayoritarios en España, con independencia de la carga viral basal y el estatus hepático (con o sin cirrosis); en los cuadros provocados por el genotipo 4, la RSV12 es algo menor en los pacientes con cirrosis (83%). Sin embargo, en los pacientes infectados por el genotipo 1a en los que hay algún polimorfismo de la NS5A, la tasa de respuesta baja notablemente (53%), aunque la combinación con ribavirina en terapias de 16 semanas permite un control completo (100%).

A pesar de que los datos clínicos conocidos son bastante claros, sin embargo se echa de menos la disponibilidad de estudios directamente comparativos con otros tratamientos ya establecidos. No obstante, en un reciente estudio (Sperl, 2016), realizado en pacientes con hepatitis C crónica con genotipo viral 1 o 4, la comparación de una terapia 12 semanas con elbasvir/grazoprevir o sofosbuvir (400 mg/24 h) más ribavirina e interferón alfa pegilado, mos-

tró una mayor respuesta, estadísticamente significativa (99,2 vs. 90,5%) y con una notable diferencia en términos de incidencia de eventos adversos, favorable también a elbasvir/grazoprevir.

Sin duda alguna, el punto fuerte de la nueva combinación en su seguridad, con una incidencia de eventos adversos prácticamente indistinguible de la del placebo, leves y de corta duración: fatiga, cefalea, náusea, insomnio y prurito. En este sentido, un reciente metanálisis (Ferreira, 2016) mostró que elbasvir/grazoprevir fue más seguro que ombitasvir/paritaprevir (+ritonavir), daclatasvir/ribavirina y sofosbuvir/ribavirina.

En esta misma línea es destacable la seguridad del elbasvir/grazoprevir mostrada en pacientes con insuficiencia renal grave (incluyendo pacientes hemodializados), en los que el medicamento ha producido resultados igualmente eficaces que en pacientes sin insuficiencia renal. En este aspecto, en los pacientes con hepatitis viral C con genotipos 1a, 1b y 4, y con insuficiencia renal grave, la combinación elbasvir/grazoprevir es la que aporta una mayor evidencia de eficacia y seguridad (Kohli, 2016). Por este motivo, podríamos considerar a esta nueva asociación como una aportación moderadamente innovadora, especialmente útil en pacientes con insuficiencia renal grave.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(1): 32-6. doi: 10.1093/cid/civ722.
2. •Cuéllar Rodríguez S. Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) en hepatitis C. *Panorama Actual Med*. 2017; 41(400): 59-64
3. European Medicines Agency (EMA). Zepatier®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/377766/2016; EMEA/H/C/004126. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004126/WC500211237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004126/WC500211237.pdf)
4. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 41(5): 478-85. doi: 10.1111/jcpt.12426.
5. Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(6): 887-897.
6. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 164-175.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045.
7. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015; 385(9973): 1075-86. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61795-5.
8. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015; 2(8): e319-27. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9.
9. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1537-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9.
10. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016; 65(6): 1112-1119. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.050.

La combinación de elbasvir/grazoprevir aúna la inhibición de las proteínas NS5A y NS3/4A del virus de la hepatitis C, con una excelente respuesta en pacientes infectador con genotipos 1a, 1b y 4 del

VHC; en los pacientes con insuficiencia renal grave, la combinación elbasvir/grazoprevir es la que aporta una mayor evidencia de eficacia y seguridad de las actualmente disponibles.

## *Daratumumab para el mieloma múltiple*

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la molécula CD38, que es expresada de forma muy intensa por las células de mieloma múltiple, activando diversos mecanismos citotóxicos e inmunes que acaban con la lisis o la apoptosis dichas células. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que haya recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

La molécula CD38 es una glicoproteína de transmembrana que es intensamente expresada por las células del mieloma múltiple y, en menor medida, por diversos tipos de células linfoides y mieloides, e incluso en tejido no hematopoyéticos. La CD38 parece ejercer múltiples funciones, incluyendo actividad enzimática, regulación de la adhesión celular mediada por receptores y transducción de señales bioquímicas. La actividad enzimática implica la conversión de factores coenzimáticos, como NAD y NADP, en diversos sustratos requeridos para la regulación de la señalización intracelular del calcio. Por otra parte, la CD38 interviene en la adhesión al endotelio vascular, donde se acopla a la CD31 – su ligando natural presente en la superficie de las células endoteliales – y juega un papel relevante en la migración de los linfocitos; asimismo, la interacción CD38/CD31 parece ser determinante en la señalización transmembrana, caracterizada por la movilización del calcio y la secreción de diversas citocinas. En concreto, la unión de la CD38 da lugar a la activación de linfocitos T que induce la secreción de interleucina 6 (IL-6) y 10 (IL-10), factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ).

El daratumumab ejerce un mecanismo antineoplásico complejo en el mieloma múltiple. Por un lado, tras la unión del daratumumab al CD38, la región constante (Fc) del daratumumab se une a la molécula C1q de la cascada del complemento, lo que da lugar al inicio de ésta y, con ello, a la formación de un complejo de ataque a la membrana (MAC) de la célula, lo que provoca la lisis y la muerte de ésta; se trata, por tanto, de citotoxicidad dependiente del complemento. Por otro lado, el propio fragmento Fc del daratumumab se une a células efectoras portadoras de receptores de dicho Fc (FcR-bearing effector cells), como es el caso de las células citotóxicas naturales (Natural Killers), activando el proceso de citotoxicidad; es decir, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. De forma similar, el fragmento Fc del daratumumab se une a células efectoras portadoras de receptores de dicho Fc de macrófagos, induciendo la actividad fagocítica de estos (fagocitosis celular dependiente de anticuerpos). Por último, la formación reticular derivada de la unión de fragmentos Fc del daratumumab induce directamente la apoptosis de las células sobre las que se fija. La eficacia y la seguridad clínicas del daratumumab han sido adecuadamente contrastadas en la monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario a tratamientos previos, mediante dos ensayos clínicos de fase 2, aleatorizados, multicéntricos y abiertos; adicionalmente, en otro ensayo clínico de fase 3 se estudió el daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona en mieloma múltiple recidivante o refractario a tratamientos previos (Palumbo, 2016).

El análisis combinado de los estudios clínicos en monoterapia indica una tasa global de respuesta en torno al 31%, con una supervivencia global estimada de 19,9 me-

ses. Es importante tener en cuenta que la población estudiada en los dos ensayos clínicos estaba formada por pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante que habían sido intensamente pretratados con otros regímenes quimioterápicos (tres o más) y mayoritariamente sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, en los que se obtienen tasas de respuesta tumoral que pueden ser favorablemente comparadas con las obtenidas con los más modernos fármacos inmunomoduladores (pomalidomida) e inhibidores del proteasoma (carfilzomib) en monoterapia. Es importante, asimismo, mencionar una manifiesta mejora de la eficacia de la combinación bortezomib/dexametasona al añadir daratumumab.

Desde el punto de vista toxicológico, el daratumumab presenta un perfil caracterizado por reacciones adversas muy frecuentes

y, en bastantes casos, graves aunque tratables en su mayoría. En monoterapia, los eventos adversos más frecuentemente descritos son anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones respiratorias, náusea, dolor de espalda, cansancio y reacciones relacionadas con la perfusión IV del fármaco; lo más graves – entre los frecuentes – son anemia, neumonía e hipertensión.

A pesar de las mejoras incorporadas en el tratamiento del mieloma múltiple, especialmente con las recientes de carfilzomib y pomalidomida, la mayoría de los casos acaban por hacerse resistentes y ello sin contar con el importante porcentaje de pacientes que son refractarios de inicio a dichos tratamientos. Por ello, la incorporación de una nueva vía farmacológica, como es la del daratumumab, actuando sobre la molécula CD38, supone un avance modesto pero clínicamente relevante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cuéllar Rodríguez S. Daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple. *Panorama Actual Med.* 2017; 41(400): 65-70.
2. European Medicines Agency (EMA). Darzalex®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/257672/2016; EMEA/H/C/004077. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004077/WC500207295.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004077/WC500207295.pdf)
3. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373(13): 1207-19. doi: 10.1056/NEJMoa1506348.
4. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
6. Sánchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2016; 9(1): 51. doi: 10.1186/s13045-016-0283-0.

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la molécula CD38, que es expresada de forma muy intensa por las células de mieloma múltiple, activando diversos mecanismos citotóxicos e inmunes que acaban con la lisis o la apoptosis dichas células. A pesar de las mejoras incorporadas en el tratamiento del mieloma múltiple en los últimos

años, la mayoría de los casos acaban por hacerse resistentes, lo que debe añadirse al elevado porcentaje de pacientes que son refractarios de inicio a dichos tratamientos. Por ello, la incorporación de una nueva vía farmacológica, como es la del daratumumab, actuando sobre la molécula CD38, supone un avance modesto pero clínicamente relevante.

## *Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: Evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular*

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC). Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de diciembre de 2016. Referencia: MUH (FV), 17/2016

Tras la revisión de la información disponible sobre la asociación del uso de antivirales de acción directa (AAD) con los riesgos de reactivación de hepatitis B y carcinoma hepatocelular, la AEMPS recomienda:

- Realizar serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con VHB y VHC deberá realizarse según las guías de práctica clínica actuales.
- Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular, de acuerdo a las guías de práctica clínica.
- Como medida de precaución, en los pacientes infectados por VHC con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

**El riesgo de reactivación del VHB puede ser mayor con los AAD que con los tratamientos basados en interferón**

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y de la aparición de recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis C.

Esta revisión se inició con motivo de casos de reactivación de hepatitis B recibidos por notificación espontánea y publicados en la literatura, así como por los resultados de un estudio (1) sobre recurrencia de CHC en pacientes tratados con AAD. Se han evaluado los datos de ensayos clínicos, de la literatura médica y de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como la información proporcionada por un grupo de expertos.

### **Reactivación de hepatitis B**

Teniendo en cuenta la mayor actividad de los

AAD frente al virus de la hepatitis C (VHC) y su falta de actividad frente al VHB, el riesgo de reactivación del VHB puede ser mayor con éstos que los tratamientos disponibles previamente basados en interferón.

La información sobre reactivación de VHB procedente de ensayos clínicos con AAD es muy limitada dado que la presencia de hepatitis B se consideró un criterio de exclusión en los ensayos clínicos realizados previamente a la autorización de estos medicamentos, por lo que la serología o detección de DNA del VHB no se llevó a cabo de forma sistemática. Por lo tanto, los datos disponibles se basan en la experiencia poscomercialización.

Aunque se han descrito en la literatura algunos casos graves e incluso mortales, la información disponible indica que la reactivación de la replicación del VHB puede ser moderada y sin consecuencias clínicas. Actualmente no se puede establecer la influencia del tipo de hepatitis C

**El PRAC ha concluido que son necesarios nuevos estudios para analizar el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la recurrencia de CHC**

(genotipo, carga viral y estado histopatológico) sobre este riesgo. No obstante, se puede asumir que aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada pueden tener más probabilidad de complicaciones clínicas.

Los datos disponibles muestran que la reactivación del VHB puede ocurrir en el contexto de cualquier tratamiento con AAD si el paciente está coinfectado con el VHB y VHC, aunque puede presentarse fundamentalmente en pacientes con antígeno de superficie detectable (HBsAg) y replicación viral detectada mediante el nivel de DNA del VHB. No obstante puede ocurrir también en pacientes con HBsAg negativo pero con anticuerpo antinuclear (HbC-Ac) positivo, de los cuales una pequeña proporción puede presentar replicación viral variable.

En general, en los casos notificados de reactivación del VHB, ésta ocurrió poco después de iniciarse el tratamiento con AAD, en relación con la rápida reducción de la carga viral del VHC característica del tratamiento con AAD.

El PRAC ha concluido que existen suficientes evidencias sobre el riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados, tratados con AAD. Por lo tanto, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados, recomendando la realización de cribado de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con AAD. Aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC deben ser monitorizados y tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales (2).

#### **Carcinoma hepatocelular**

En cuanto al carcinoma hepatocelular, la necesidad de esta revisión surgió a partir de la publicación de un estudio (1) realizado en unidades de hepatología de 4 hospitales españoles en pacientes con hepatitis C crónica que habían sido ya diagnosticados y tratados de un CHC, sin evidencias ecográficas de presencia de tumor, y que recibieron posteriormente tratamiento antiviral. El estudio sugiere una incidencia de recurrencias tempranas de CHC más elevada de lo esperable en estos pacientes y llama la atención sobre la necesidad de obtener más datos sobre esta señal de farmacovigilancia. La hipótesis postulada por los autores es que la rápida reducción de la carga viral del VHC que se consigue con el tratamiento antiviral pudiera reducir determinadas respuestas inflamatorias en el organismo, lo que resultaría en una su-

presión de la respuesta inmune, favoreciendo así el crecimiento de clones tumorales. Algunos estudios posteriores han obtenido resultados similares (3) mientras que otros no apoyan estos hallazgos (4).

Tanto los ensayos clínicos como los datos de estudios que han registrado el uso de estos medicamentos en práctica clínica, no proporcionan información suficiente para confirmar o descartar la señal, ya que los pacientes con antecedentes de CHC fueron excluidos en casi la totalidad de los ensayos clínicos realizados.

Como consecuencia el PRAC ha concluido que son necesarios nuevos estudios para analizar el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la recurrencia de CHC, que deberán ser requeridos a los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de estos medicamentos. Además, y puesto que se carece también de datos sólidos sobre el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la incidencia y el patrón de aparición de CHC en pacientes cirróticos sin cáncer previo, se considera importante realizar un estudio prospectivo en estos pacientes.

La relevancia de dilucidar esta cuestión viene determinada por el importante impacto que la aparición de un CHC tiene en estos pacientes. De hecho, aunque el objetivo inmediato del tratamiento con antivirales es conseguir la erradicación del virus C, el objetivo a largo plazo del tratamiento es reducir las complicaciones de la enfermedad, entre las que se encuentran, además de la progresión a cirrosis descompensada y otras, la aparición de hepatocarcinoma.

#### **Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

- En relación con la reactivación del VHB
  - Realizar serología frente a VHB antes de iniciarse el tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento.
  - En pacientes actualmente en tratamiento con AAD debe realizarse también el cribado de VHB.
  - En aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC seguir las pautas y recomendaciones de las guías de práctica clínica.

**Aunque el objetivo inmediato del tratamiento con antivirales es conseguir la erradicación del virus C, el objetivo a largo plazo del tratamiento es reducir las complicaciones de la enfermedad**

- En relación con el carcinoma hepatocelular

En tanto en cuanto no se disponga de nuevos estudios que permitan valorar el impacto del tratamiento con AAD sobre el riesgo de CHC, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Los pacientes sin hepatocarcinoma previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral con AAD, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de CHC, tal como recomienda la EASL (European Association for the Study of the Liver) (2).
- Como medidas de precaución, en los pacientes infectados por VHC con CHC que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento con AAD para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, preferiblemente a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### Referencias

1. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution, *J Hepatol* 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>
2. European Association for Study of the Liver (EASL) clinical guidelines. Disponibles en: [www.easl.eu](http://www.easl.eu)
3. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016. doi: [10.1016/j.jhep.2016.06.015](http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.015).
4. Pol S. Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.045>

NOTA: Esta revisión se ha llevado a cabo sobre los datos disponible de los siguientes AAD: Daklinza (daclatasvir), Exviera (dasabuvir), Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir), Olysio (simeprevir), Sovaldi (sofosbuvir) y Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir). Después de iniciarse esta revisión se han autorizado otros dos AAD: Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) y Zepatier (elbasvir/grazoprevir).

## *Condiciones para realizar un procedimiento de imagen por resonancia magnética (MRI) en pacientes implantados con una bomba de infusión programable Prometra®*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 10 de noviembre de 2016  
Referencia: PS 18/2016

La AEMPS informa sobre las condiciones para realizar un procedimiento de imagen por resonancia magnética (MRI) en pacientes implantados con las bombas de infusión programables

Prometra®, fabricadas por Flowonix Medical, Inc., EEUU., y emite recomendaciones dirigidas a profesionales sanitarios y pacientes.

**La fuerza magnética de un procedimiento de MRI puede provocar que las válvulas dentro de la bomba programable Prometra® se abran, permitiendo que el contenido del depósito de la bomba se vacíe directamente al paciente, lo que puede provocar una sobredosis que puede resultar en lesiones graves o la muerte**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento a través de la empresa Flowonix Medical, Inc., EEUU., de la inclusión de nuevas advertencias en las instrucciones de uso de las bombas de infusión programables Prometra®, debido al riesgo de sobredosificación si no se retira el fármaco de la bomba en los procedimientos de imagen por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés).

El Sistema de infusión intratecal Prometra® es un dispositivo implantable, programable, indicado para la infusión de fármacos por medio del catéter específico en el espacio intratecal y epidural para ayudar en la gestión del dolor crónico no tratable y en la gestión de la espasticidad grave.

El fabricante ha recibido la notificación de varios incidentes de sobredosis del fármaco, uno de ellos en Europa, que ocurrieron en pacientes a quienes no se les vació la bomba Prometra antes de un procedimiento de MRI.

De acuerdo con la información facilitada por la empresa, la fuerza magnética de un procedimiento de MRI puede provocar que las válvulas dentro de la bomba programable Prometra® se abran, permitiendo que el contenido del depósito de la bomba se vacíe directamente al paciente, lo que puede provocar una sobredosis que puede resultar en lesiones graves o la muerte. Además, podría presentarse un riesgo de daño al tejido si se realiza un procedimiento de MRI antes de completar la cicatrización del lugar de la implantación quirúrgica.

Flowonix Medical ha emitido unas nuevas instrucciones de uso en las que ha reforzado y ampliado las advertencias e instrucciones relacionadas con las condiciones para realizar una exploración segura de MRI. Asimismo, ha elaborado una Guía de referencia con las condiciones para realizar una exploración segura de MRI.

### Situación actual

La empresa ha remitido una Nota de Aviso para informar a los profesionales que han implantado estos productos en nuestro país del riesgo de realizar una MRI sin eliminar antes el fármaco de la bomba, y facilitarles las nuevas instrucciones de uso y la guía de referencia con las condiciones para realizar una exploración segura de MRI. Asimismo, recomienda que analicen con los pacientes y las personas que

los cuidan la importancia de que se elimine el fármaco de la bomba antes del procedimiento de MRI y les haga entrega de la carta destinada a los pacientes.

### Productos afectados

Bomba de infusión programable Prometra®, referencia 91827, fabricada por Flowonix Medical, Inc., EEUU.

### Recomendaciones generales

#### a. Profesionales sanitarios

Contacte con los pacientes a los que haya implantado una bomba de infusión programable Prometra® o con las personas que los cuidan y analice con ellos la importancia de que se elimine el fármaco de la bomba antes de un procedimiento de MRI. Asimismo, hágalos entrega de la carta proporcionada por la empresa para los pacientes.

#### b. Pacientes

Si usted es un paciente portador de la bomba de infusión programable Prometra®:

1. Contacte con su médico para que le haga entrega de la carta para pacientes en la que se incide sobre las condiciones de una exploración segura con MRI con la bomba intratecal Prometra®.
2. Lleve con usted la tarjeta de implantación y muéstrela a los profesionales sanitarios antes de cualquier tratamiento o procedimiento.

Antes de realizarse un procedimiento de MRI, contacte con su médico de control del dolor para que elimine todo el fármaco de la bomba y se ponga en contacto con la unidad de radiología que va a efectuar su tratamiento.

#### c. Unidades de radiología

Antes de realizar un procedimiento de MRI a un paciente implantado con una Bomba de infusión programable Prometra®:

1. Lea la Guía de referencia "Condiciones para realizar una exploración segura de MRI para la bomba programable Prometra", que le podrá proporcionar el médico de control del dolor del paciente o la empresa Cardiva. Este documento está disponible en la página web del distribuidor

<https://cardiva.com/productos/bomba-implantable/>.

2. Asegúrese de que se ha eliminado todo el fármaco de la bomba antes de realizar el procedimiento.
3. No debe realizarse un procedimiento de MRI después de la implantación de la bomba Prometra hasta que el lugar de la cirugía haya cicatrizado por completo.

Este producto se distribuye en nuestro país a través de la empresa Cardiva 2S.L:

CARDIVA 2 S.L.,

C/ Isabel Colbrand 6, 4º,

28050 Madrid.

Teléfono de contacto: 91 358 61 10

[www.cardiva.com](http://www.cardiva.com)

## *Blinatumomab y riesgo de pancreatitis*

**Se han notificado casos de pancreatitis, mortales o potencialmente mortales, en pacientes expuestos a blinatumomab.**

Blinatumomab está indicado en adultos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Se han notificado casos de pancreatitis, mortales o potencialmente mortales, en pacientes expuestos a blinatumomab, tanto durante los ensayos clínicos como tras la comercialización del producto. En alguno de estos casos, el tratamiento con altas dosis de corticoesteroides pudo haber contribuido al desarrollo del cuadro.

Entre las principales recomendaciones establecidas al objeto de minimizar el potencial riesgo de pancreatitis asociado a la administración de blinatumomab se encuentran las siguientes: los pacientes en tratamiento con blinatumomab serán monitorizados estrechamente, con el fin de detectar la aparición de signos y/o síntomas sugestivos de pancreatitis; se interrumpirá la administración de blinatumomab en caso de que se desarrolle una pancreatitis de grado 3 (se podrá reiniciar el tratamiento a dosis de 9 microgramos/día si mejora a grado 1 y escalar a 28 microgramos/día después de 7 días, si la pancreatitis no reaparece); si el paciente desarrolla una pancreatitis de grado 4 se considerará suspender el tratamiento de forma permanente.

## *Apremilast (▼ Otezla): riesgo de ideación y conducta suicida*

**Una reciente revisión apunta hacia una asociación causal entre la ideación y la conducta suicida y el uso de este medicamento.**

Otezla (apremilast), solo o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME. También está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina,

metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Una reciente revisión llevada a cabo por las agencias europeas reguladoras de medicamentos en la que se han evaluado los datos procedentes tanto de los ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización de apremilast apuntan hacia una asociación causal entre la ideación y la conducta suicida y el uso de este medicamento.

Durante los ensayos clínicos y el periodo poscomercialización de Otezla® (apremilast) se han

**Se recomienda suspender el tratamiento en los pacientes que desarrollen síntomas psiquiátricos de nueva aparición o sufran un empeoramiento de los preexistentes, o ideación suicida.**

notificado, de forma poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$  pacientes), casos tanto de ideación como de conducta suicida en pacientes con o sin antecedentes de depresión.

A partir de los datos poscomercialización (disponibles a 20 de marzo de 2016), se han identificado los siguientes 65 casos: 5 de suicidio consumado, 4 de intento de suicidio, 50 de ideación suicida, 5 de depresión suicida y 1 caso de conducta suicida. En 32 de los 65 casos, para los que se disponía de información, los pacientes notificaron una mejoría de los síntomas tras suspender el tratamiento. Desde el lanzamiento hasta el 20 de marzo de 2016, la exposición a apremilast ha sido de aproximadamente 105.000 pacientes.

En relación con la depresión, tras la comercialización del producto se han notificado varios casos (algunos de ellos graves) de esta reacción adversa al medicamento. En los ensayos clíni-

cos se identificó un desequilibrio en cuanto a los casos de depresión en los pacientes tratados con apremilast frente a los tratados con placebo.

**Antes de iniciar tratamiento con apremilast se deberá evaluar la relación beneficio-riesgo del tratamiento en los pacientes con antecedentes de alteraciones psiquiátricas** así como en aquellos que reciban tratamientos con medicamentos que puedan producir este tipo de sintomatología.

Asimismo, **se recomienda suspender el tratamiento en los pacientes que desarrollen síntomas psiquiátricos de nueva aparición o sufran un empeoramiento de los preexistentes, o ideación suicida.**

Se debe indicar a los pacientes y/o sus cuidadores que informen a su médico sobre cualquier cambio de conducta o del estado de ánimo, así como cualquier tipo de ideación suicida.

## *Lenalidomida (▼ Revlimid): reactivación viral*

**Se han notificado casos de reactivación viral durante el tratamiento con lenalidomida, especialmente en pacientes previamente infectados por el virus herpes zóster o el de la hepatitis B (VHB).**

Revlimid (lenalidomida) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante y, en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Además, está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas, y para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario.

Se han notificado casos de reactivación viral durante el tratamiento con lenalidomida, especialmente en pacientes previamente infectados por el virus herpes zóster o el de la hepatitis B (VHB). Algunos de los casos de reactivación del VHB evolucionaron a insuficiencia hepática aguda llegando a provocar la muerte del paciente.

Se han notificado en muy raras ocasiones ( $< 1/10.000$  pacientes) casos de reactivación del VHB aunque en 4 de los pacientes afecta-

dos, el cuadro clínico evolucionó a insuficiencia hepática. En esos 4 casos, se suspendió el tratamiento con lenalidomida y fue preciso administrar tratamiento antiviral. Los pacientes con antecedentes de infección previa por el VHB deberán ser vigilados estrechamente durante todo el tiempo que se encuentren en tratamiento con lenalidomida al objeto de detectar la aparición de signos y/o síntomas de reactivación viral, incluida la infección por el VHB.

En algunos de los casos de reactivación del virus del herpes zóster llegó a producirse herpes zóster diseminado, meningitis o herpes zóster oftálmico, por lo que asimismo fue necesario administrar tratamiento antiviral y suspender temporal o permanentemente el tratamiento con lenalidomida.

Si bien habitualmente los pacientes tratados con lenalidomida presentan factores de riesgo previos para la reactivación viral, entre los que se incluyen: edad avanzada, progresión tumoral subyacente y tratamiento previo o concomitante con terapias inmunosupresoras, como trasplante de células madre, el efecto inmunosupresor de lenalidomida podría aumentar aún más dicho riesgo.

Antes de iniciar tratamiento con lenalidomida, se deberá realizar serología del VHB. En caso de que dicha serología diese un resultado positivo se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento del VHB.

Durante todo el tiempo que dure el tratamiento con lenalidomida los pacientes con antecedentes de infección previa por VHB deberán ser vigilados estrechamente al objeto de detectar la aparición de signos y/o síntomas de reactivación viral, incluida la infección activa.

## *Granisetron y síndrome serotoninérgico*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> en monoterapia, pero sobre todo en combinación con otros fármacos serotoninérgicos [que incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRSN)]. Se recomienda una adecuada observación de los pacientes con síntomas de síndrome serotoninérgico.

## *Zonisamida y problemas oculares*

**Se debe tener precaución cuando se trate con zonisamida a pacientes con antecedentes de trastornos oculares.**

Se han identificado glaucoma de ángulo cerrado, dolor ocular, miopía, visión borrosa y disminución de la agudeza visual como nuevas reacciones adversas.

Se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes adultos y pediátricos tratados con zonisamida. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, aplanamiento de la cámara

anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Los síntomas pueden aparecer desde unas horas hasta semanas desde el inicio del tratamiento.

El tratamiento incluye la suspensión de zonisamida lo antes posible según criterio médico y la adopción de las medidas pertinentes para reducir la presión intraocular. Se debe tener precaución cuando se trate con zonisamida a pacientes con antecedentes de trastornos oculares.

## *Decitabina y enfermedad pulmonar intersticial*

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial -EPI- (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina (Dacogen®), un fármaco autorizado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Se debe realizar una cuidadosa evaluación

de los pacientes que presenten un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar EPI y si ésta llegase finalmente a confirmar, se deberá iniciar tratamiento adecuado. La ficha técnica de los medicamentos con decitabina se actualizará para incluir nueva información a este respecto.

## *Budesonida: visión borrosa y coriorretinopatía serosa central*

La visión borrosa es una reacción adversa que hasta ahora sólo se mencionaba en la información del producto de budesonida cápsulas. Tras haberse notificado casos con las formas inhaladas e intranasales, y puesto que se supone que este efecto ocurre por absorción sistémica del producto y que las otras formulaciones también se absorben por vía general, se ha considerado que esta reacción adversa resulta relevante para todas las preparaciones. Teniendo en cuenta el número de reacciones adversas notificadas, "visión borrosa" aparecerá para las formulaciones enterales e intranasales como reacción adversa con una frecuencia de aparición "rara". Para las formulaciones dermatológicas e inhaladas

figurará como "poco frecuente".

Se han descrito casos de coriorretinopatía serosa central (CRSC) tras la administración local de corticosteroides por vía inhalatoria e intranasal, epidural, intraarticular, tópica dérmica y periocular. Los datos acumulados sugieren la posibilidad de que las formas tópicas de budesonida aumenten el riesgo de presentar esta patología. Por lo tanto, es importante que, en presencia de problemas oculares, se llame la atención de los pacientes y los médicos sobre la posibilidad de que los glucocorticoides tópicos puedan contribuir a la aparición de la enfermedad o a su empeoramiento. En base a ello se actualizará la ficha técnica y el prospecto.

## *Fluconazol: aborto espontáneo y nacido muerto*

**La administración de fluconazol oral en mujeres embarazadas, se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo**

El fluconazol oral está indicado para el tratamiento de la candidiasis vaginal aguda, cuando la administración tópica ha fallado, o en casos de recurrencia o síntomas severos. Se estima que la prevalencia de la candidiasis vaginal en mujeres embarazadas es del 10%.

Estudios previos sobre la seguridad del fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas.

La FDA a principios de 2016 tuvo conocimiento de la publicación de un estudio que describía una asociación entre el uso de fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo.

En Europa, se ha llevado a cabo un estudio de cohortes, basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar esta relación entre

la administración de fluconazol oral en embarazadas y riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de fluconazol oral en mujeres embarazadas, se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo comparado con mujeres no expuestas o mujeres en tratamiento con azoles tópicos. En el caso de nacido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.

En base a los resultados de este estudio y de la evidencia científica disponible, la sección 4.6 de la ficha técnica (fertilidad, embarazo y lactancia) se actualizará con el siguiente texto: "Un estudio observacional ha sugerido un aumento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre".

Ana Pérez Ruiz<sup>1</sup>, Rosa Ana Serrano Benavente<sup>1</sup>, Esther

Martín Auriolos<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Médico adjunto de la UGC de Urgencias y Cuidados Críticos del Hospital comarcal de la Axarquía, Vélez Málaga, Málaga. <sup>2</sup>Directora UGC "La Roca" Distrito Sanitario Málaga-Guadalupe, Málaga.

# Hipopotasemia severa de causa farmacológica

## HISTORIA CLÍNICA:

### Anamnesis:

Mujer, 58 años, sin alergia a medicamentos conocida. Carcinoma epidermoide de lengua intervenido con posterior tratamiento con radioterapia y quimioterapia que aún continúa. Fístula laterocervical derecha secundaria a radioterapia, con infección permanente por *Pseudomonas aeruginosa* en tratamiento con diversos antibióticos vía oral y parenteral

Acude a urgencias por cuadros sincopales acompañados de hipotensión desde la noche previa, sensación febril y secreción abundante y maloliente por la fístula desde hace 3 días.

### Exploración física:

Tensión arterial indetectable, FC: 110 lpm, SatO<sub>2</sub>: 99%, temperatura 37°C. Exploración física anodina salvo tendencia a la obnubilación y la supuración maloliente por la fístula.

### Pruebas complementarias:

Hemograma y coagulación normales. En bioquímica: procalcitonina de 5.8 ng/mL y potasio de 4 mEq/L.

Radiografía de tórax y ECG normales. Se toma muestra para cultivo.

Juicio clínico: Sepsis con origen en infección de fístula laterocervical derecha.

Evolución: La paciente es ingresada en UCI ins-

taurando tratamiento con fármacos vasoactivos y piperacilina/tazobactam. Recupera estabilidad hemodinámica en 24 horas pero continúa con debilidad intensa y progresiva, asociada a hipopotasemia severa llegando, al cuarto día tras el ingreso, a niveles de potasio de 1.5 mEq/L. Se retira el antibiótico, instaurando tratamiento con cefepima y gentamicina (tras ver resultado del cultivo) y con altas dosis de cloruro potásico. Desde este momento, la paciente presenta importante mejoría clínica siendo dada de alta a las 2 semanas con niveles de potasio de 4,5 mEq/L.

## DISCUSIÓN:

La hipopotasemia es una condición en la que aparecen niveles de potasio séricos inferiores a los valores normales. La concentración normal de potasio en suero es de 3.5-5.0 mEq/l, por lo que se considera hipopotasemia cuando tenemos valores de potasio por debajo de 3.5 mEq/l.

Las reservas corporales de potasio pueden variar en función del peso, la edad, el sexo y la masa muscular, pero siempre es necesaria la existencia de un equilibrio entre las pérdidas y ganancias de potasio para garantizar una adecuada transmisión nerviosa, contracción muscular, contractilidad cardíaca, tonicidad intracelular, secreción de aldosterona, función renal, metabolismo de hidratos de carbono y síntesis proteica.

Las causas de hipopotasemia se encuentran recogidas en la tabla 1. Dentro de ellas, se encuentran distintos fármacos; entre ellos, la piperacilina/tazobactam (tabla 2). La piperacilina es un derivado aminobencilo-penicilina usado para el tratamiento de infecciones por orga-

nismos anaerobios y gram negativos. Es generalmente bien tolerado y se considera seguro. Dentro de sus efectos adversos, la

piperacilina puede provocar hipopotasemia severa y alcalosis metabólica por disfunción tubular.

**Tabla 1.** Causas de hipopotasemia

Ingesta inadecuada Pérdidas gastrointestinales	Diarrea Vómitos Laxantes
Pérdidas renales	Exceso de mineralocorticoides Hiperaldosteronismo primario Hiperaldosteronismo secundario Síndrome de Cushing
Disminución de reabsorción de sodio proximal túbulo colector	Fármacos (Diuréticos) Síndrome de Bartter Deficiencia de Magnesio
Aumento de entrega de anión no reabsorbible	Fármacos Cetoacidosis Alcalosis metabólico y acidosis tubular renal

**Tabla 2.** Fármacos relacionados en la producción de hipopotasemia y mecanismo de acción implicado

Fármacos	Mecanismo
β2 agonistas Anestésicos locales Insulina Calcioantagonistas Xantinas Catecolaminas	Facilitan captación intracelular de potasio
Diuréticos no ahorradores de potasio: tiazidas, furosemida, torasemida	
Mineralocorticoides	Pérdida renal de K <sup>+</sup>
Penicilina, piperacilina, oxacilina, meropenem, rifampicina, tetraciclina, neomicina, polimixina B	
Antifúngicos	
Aminoglucósidos	Toxicidad tubular renal
Laxantes, vancomicina	Pérdida renal y gastrointestinal de K <sup>+</sup>

Las manifestaciones clínicas de la hipopotasemia pueden ser:

a) Neuromusculares: debilidad, astenia, parálisis con hiporreflexia e incluso parada respiratoria por afectación de los músculos respiratorios, rabdomiolisis con fracaso renal agudo (hipopotasemia grave) y atrofia muscular (hipopotasemia crónica).

b) Cardíacas: alteraciones ECG tales como aplanamiento e inversión de las ondas T, onda U prominente, descensos del ST, prolongación del QT y PR. Todo ello predispone a latidos ectópicos aurículo-ventriculares y se potencia la toxicidad digitálica, pudiendo producirse arritmias mortales.

c) Renales: por alteración de la función tubular, produciendo una disminución de la capacidad de concentrar la orina con poliuria y polidipsia secundaria.

d) SNC: letargia, irritabilidad, síntomas psicóticos, favorece la entrada en encefalopatía hepática (en hipopotasemia grave crónica).

e) Metabólicas: alcalosis metabólica, intolerancia a los hidratos de carbono.

El tratamiento tiene dos objetivos: la reposición de potasio y la corrección de la pérdida de potasio, si existiera.

a) Hipopotasemia leve ( $K^+$ : 3-3,5 mEq/L): suplementar la dieta con alimentos ricos en potasio como naranja, plátano, tomate, kiwi, etc.

b) Hipopotasemia moderada ( $K^+$ : 2,5-3 mEq/L): aporte oral de potasio, siendo recomendable su administración con la comida por riesgo de úlcus gastroduodenal:

- Ascorbato potásico: de 2 a 8 cp/día repartidos en 2-3 tomas.

- Ascorbato-aspartato potásico: de 2 a 4 cp/día en 2-3 tomas.

- Glucoheptonato de potasio: de 20 a 50 mL/día.

- Cloruro de potasio: de 5 a 8 cp/día en 2-3 tomas. Produce irritación gástrica y úlceras intestinales.

c) Hipopotasemia grave ( $K^+ < 2,5$  mEq/L) o intolerancia oral. La administración intravenosa de ClK se emplea en los servicios de urgencias, para situaciones graves (afectación neuromuscular, afectación cardíaca, etc.), alteraciones gastrointestinales o problemas que dificulten la deglución.

Consideraciones importantes:

- Por cada mEq/L por debajo de 3, se produce un déficit total de 200-400 mEq.

- La reposición de potasio no debe superar los 100-150 mEq/día.

- La concentración de potasio en el suero no debe superar los 30 mEq por cada 500 cc de suero.

### CONCLUSIÓN:

Debido a su actividad antibacteriana de amplio espectro, piperacilina/tazobactam está siendo utilizado cada vez más en el ámbito hospitalario. Hay que tener en cuenta que, aunque las funciones renal y hepática sean normales y no se usen medicamentos hipokalemiantes (como laxantes, diuréticos, etc), piperacilina/tazobactam puede causar hipopotasemia severa y complicaciones peligrosas para la vida como arritmias cardíacas. Por tanto, la evaluación de electrolitos, de forma periódica, debe realizarse en pacientes que están recibiendo esta medicación.

- El ritmo de infusión no debe superar a 20 mEq/h.

### Bibliografía

1. Castro Fouz M, Martínez Bermejo ML. Hipopotasemia en atención primaria. *Jano*. 2002; 62:27-32.
2. Tejada Cifuentes F. Alteraciones del equilibrio del potasio: hipopotasemia. *Rev Clin Med Fam*. 2008; 2(3): 129-133.
3. Hussain S, Syed S, Baloch K. Electrolytes imbalance: a rare side effect of piperacillin/ tazobactam therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010; 20(6):419-420.
4. Zaki SA, Lad V. Piperacillin-tazobactam-induced hypokalemia and metabolic alkalosis. *Indian J Pharmacol*. 2011 Sep; 43(5):609-10
5. - Kutluturk F, Uzun S, Tasliyurt T, Sahin S, Barut S, Ozturk B, et al. A rare complication of antibiotic (Piperacillin/Tazobactam) therapy: resistant hypokalemia. *J Med Case*

# **FARMADRID-26**

## **XXVI Reunión de Farmacólogos de la Comunidad de Madrid**

### **Lugar de celebración:**

Facultad Ciencias de la Salud, Campus de Alcorcón,  
Universidad Rey Juan Carlos

### **Fecha de celebración:**

29 de Junio de 2017, 9:00-18:30 h

**Dirigido a:** Docentes, Profesionales Clínicos e Investigadores, Jóvenes Doctorandos y Post-Doctorandos, Estudiantes de Grado y Máster.

**Áreas de interés:** Sistema Nervioso Central, Cardiovascular, Inflamación, Cáncer, Gastrointestinal, Drogas, Señalización, Principios Naturales, Farmacología Clínica, Formación, etc.

### **Comité Organizador y Científico**

Dra. Raquel Abalo Delgado (Directora)  
Dra. Eva M<sup>a</sup> Sánchez Robles (Directora)

Dra. Ana Bagüés Arias  
Dra. Rocío Girón Moreno,  
Dr. Carlos Goicoechea García

Dra. Esperanza Herradón Pliego  
Dra. Visitación López-Miranda  
Dr. Miguel Ángel Martínez García  
Dra. Nancy Paniagua Lora  
Dr. David Pascual Serrano  
Dra. Gema Vera Pasamontes

**Más información:** <http://www.ifth.es/congresos-y-redes/farmadrid/>

# XVI SCHOOL OF PHARMACOLOGY TEÓFILO HERNANDO

**UIMP** Universidad Internacional  
Menéndez Pelayo

SUMMER COURSES

# UNDERSTANDING THE HUMAN BRAIN

Santander (Spain), 24-28th July 2017

## SUBJECTS

Similarities between the universe and the human brain; brain research and computation; neuromorphic computers; cognitive function; simulation of brain microcircuitry; brain of Alzheimer's disease patients.

## PROFESSORS

**Antonio G. García**  
Instituto / Fundación Teófilo Hernando,  
Universidad Autónoma de Madrid, Spain

**Idan Segev**  
The Hebrew University, Jerusalem,  
Israel.

**Jan G. Bjaalie**  
Institute of Basic Medical Sciences,  
Oslo, Norway

**Carlos Hernández-Monteagudo**  
Centro de Estudios de Física del Cosmos  
de Aragón" (CEFCA), Teruel, Spain

**Bryan Strange**  
Centro de Tecnología Biomédica  
(UPM), Madrid, Spain

**Henry Markram**  
Blue Brain Project; École Polytechnique  
Fédérale de Lausanne; Switzerland

**Javier De Felipe**  
Instituto Cajal (CSIC) and Centro de  
Tecnología Biomédica (UPM), Madrid,  
Spain

**Karlheinz Meier**  
Universität Heidelberg

**John Hardy**  
Institute of Neurology,  
University College London, UK

## Young Researcher Communications

## DIRECTORS

**Antonio G. García**  
Professor of Pharmacology  
Teófilo Hernando's Institute for Drug Development  
Universidad Autónoma de Madrid  
Madrid, Spain

**Javier De Felipe**  
Research Professor  
Instituto Cajal (CSIC) and Centro de Tecnología Biomédica  
Universidad Politécnica de Madrid  
Madrid, Spain

## COORDINATOR

**Luis Gandía Juan**  
Professor of Pharmacology  
Teófilo Hernando's Institute for Drug Development  
Universidad Autónoma de Madrid, Spain

**Fellowships**  
Directly UIMP from April 18th 2017  
Directly IFTH from June 15 th fo July 10th: maria.fagoaga@ifth.es

MORE INFORMATION: [luis.gandia@uam.es](mailto:luis.gandia@uam.es)

WEB: [www.ifth.es](http://www.ifth.es)

[www.uimp.es](http://www.uimp.es)

ORGANIZA



# Levetiracetam y errores de medicación asociados con sobredosificación accidental de la solución oral

## CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Levetiracetam está indicado para el tratamiento de la epilepsia en adultos y niños. En estos últimos la dosis a administrar depende del peso y la edad del paciente y se considera que la solución oral resulta la presentación más adecuada. La solución oral se encuentra disponible en tres formatos: frasco de 150 ml con jeringa de 1 ml, frasco de 150 ml con jeringa de 3 ml y frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml.

Se han notificado casos de sobredosis accidental de levetiracetam en niños en los que llegaron a administrarse hasta 10 veces la dosis pautada por el médico. La mayoría de los casos ocurrieron en niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 11 años. La mayoría de los casos fueron debidos a confusión de la dosis administrada o a que la jeringa que se empleó para dosificar el medicamento no era la correcta. La utilización de dispositivos de dosificación inadecuados (por ejemplo usar la jeringa de 10 ml en lugar de la de 1 ml, conduciendo así a la administración de una dosis 10 veces superior del medicamento) ha sido identificada como la causa más importante de este problema de seguridad.

La sobredosis con levetiracetam puede producir reacciones adversas graves, como disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma.

Al objeto de evitar errores de dosificación que conduzcan a la sobredosis accidental de levetiracetam los médicos deberán prescribir la presentación de Keppra solución oral recomendada con la jeringa apropiada de

acuerdo a la edad/peso del paciente. Paralelamente, el farmacéutico deberá asegurarse de que dispensa la jeringa correcta con la presentación correspondiente:

- Frasco de 150 ml con jeringa de 1 ml para niños de 1 mes a menos de 6 meses;
- Frasco de 150 ml con jeringa de 3 ml para niños de 6 meses a menos de 4 años y por debajo de los 50 kg de peso corporal;
- Frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml para niños de 4 años y mayores y por debajo de 50 kg de peso corporal;
- Frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml para niños, adolescentes y adultos a partir de 50 kg de peso corporal.

UCB está revisando la información tanto del prospecto como de la caja de las presentaciones de solución oral de Keppra 100 mg/ml para mejorar la claridad de las recomendaciones en lo que a dosificación se refiere y para evitar cualquier posible confusión sobre el tamaño del frasco y jeringa apropiados.

Para tratar de evitar que se produzcan más errores de dosificación, se ha instado a los titulares de la autorización de comercialización que comercializan más de una presentación de levetiracetam solución oral a usar códigos de color y pictogramas para: diferenciar una presentación de otra, indicar claramente el rango de edad para el cual está prevista cada presentación e indicar claramente en la caja/etiquetado qué dispositivo de dosificación debe utilizarse con cada presentación concreta. Se realizará un continuo seguimiento de tales medidas.

**Coordinado por:**  
**Dr. Francisco Abad.**

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

**RECOMENDACIONES PARA EVITAR ERRORES EN LA DOSIFICACIÓN DE LEVETIRACETAM:**

- Los médicos deberán prescribir siempre la dosis en mg, con su equivalencia en ml, en base a la edad, y si corresponde, al peso del paciente.
- Los farmacéuticos deberán asegurarse de que dispensan la presentación de levetiracetam solución oral adecuada.
- Con cada prescripción, los médicos y farmacéuticos deberán aconsejar al paciente y/o cuidador sobre cómo medir adecuadamente la dosis prescrita.
- Con cada prescripción, los médicos y farmacéuticos deberán recordar a los pacientes y/o cuidadores que sólo deben usar la jeringa que se proporciona en el envase junto con el medicamento. Asimismo, para evitar confusiones posteriores, se les aconsejará desechar dicha jeringa una vez que el frasco esté vacío.

# Errores de medicación con causa en la interpretación de la prescripción y uso de abreviaturas

**CARACTERÍSTICAS DEL ERROR**

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos, hemos tenido conocimiento durante los meses de enero a octubre de 2016 de 346 (6,3% n=5.449) errores de medicación que han tenido como causa los problemas en la interpretación de la prescripción y el uso de abreviaturas no estandarizadas. De ellos un 3,8% (n=13) han ocasionado daño al paciente.

Al analizar estos errores de medicación con daño, según el origen del error, se observa que un 69,23% (n=9), han tenido su origen en la administración por parte del paciente. En cuanto al grupo de fármacos implicados en el error con daño, los dos primeros grupos fueron los agentes antitrombóticos el 38,5% (n=5) seguido de la terapia cardíaca el 23,1% (n=3).

Algunos casos con consecuencias de daño al paciente fueron los siguientes:

**CLEXANE 40 mg (4000 U.I.) INYECTABLE 10 JERINGAS PRECARGADAS:** Paciente que se administra Clexane durante 6 meses más, tras la suspensión del tratamiento, por no disponer de la hoja de tratamiento actualizada. Al detectar hematomas en zona abdominal se detecta el error.

**SINTROM 4 mg COMPRIMIDOS, 20 COMPRIMIDOS:** Paciente en tratamiento con Sintrom desde hace tres meses; en uno de los controles, se le indica bajada de un cuarto de dosis en un día a la semana y se le entrega la nueva hoja de medicación. El paciente, por error, bajó la pauta un cuarto cada día. Consecuencias INR 1,1.

**METOTREXATO WYETH 2,5 mg COMPRIMIDOS, 50 COMPRIMIDOS:** Paciente en seguimiento con metotrexato por artritis reumatoide con pauta de cuatro comprimidos a la semana. La paciente, por error, se toma cuatro comprimidos diarios. Acude a urgencias por odinofagia, aftosis y esofagitis candidiásica. Presentó una aplasia medular secundaria.

**RECOMENDACIONES:**

Los problemas en la interpretación de la prescripción (ambigua, ilegible, uso de abreviaturas..), siguen siendo una de las causas de error de medicación con daño al paciente, siendo el propio paciente el principal origen de los mismos. Por ello, se debe seguir insistiendo en la importancia de que junto a la entrega de la prescripción, la hoja de medicación y/o los informes correspondientes, se debe aportar información al paciente y cerciorarse que lo ha entendido para tratar de evitar este tipo de errores.

## “¿Cómo ha llegado esta Aspirina a mi Cajón?: Píldoras sobre la Historia del Medicamento”

Estrella G. de Diego.  
Responsable  
Departamento  
Comunicación y  
Divulgación Instituto  
Fundación Teófilo Her-  
nando

En el Instituto y Fundación Teófilo Hernando (IFTH) se lleva a cabo un trabajo puntero en investigación y desarrollo de medicamentos así como en docencia relacionada con este sector. La finalidad de cualquier investigación es ampliar el conocimiento y comunicar los resultados a la comunidad científica, pero también trasladar esas nuevas ideas a la sociedad para convertirlas en una aplicación real, en nuestro caso, con fines terapéuticos.

Reflexionando sobre este tema, en el IFTH nos dimos cuenta de que gran parte de la sociedad, aquella no experta en nuestro campo de investigación, quedaba fuera de esta comunicación. Esto nos hizo pensar que, además de comunicar lo investigado, debíamos divulgarlo, es decir, transmitirlo a un público general, no experto, en un lenguaje atractivo y asequible. De esta manera, podíamos hacer partícipe a la sociedad de esos conocimientos, pero también le trasladaríamos la idea del esfuerzo que supone la tarea investigadora, facilitando herramientas para que la ciencia pueda ser valorada y apoyada por toda la sociedad como un bien imprescindible.

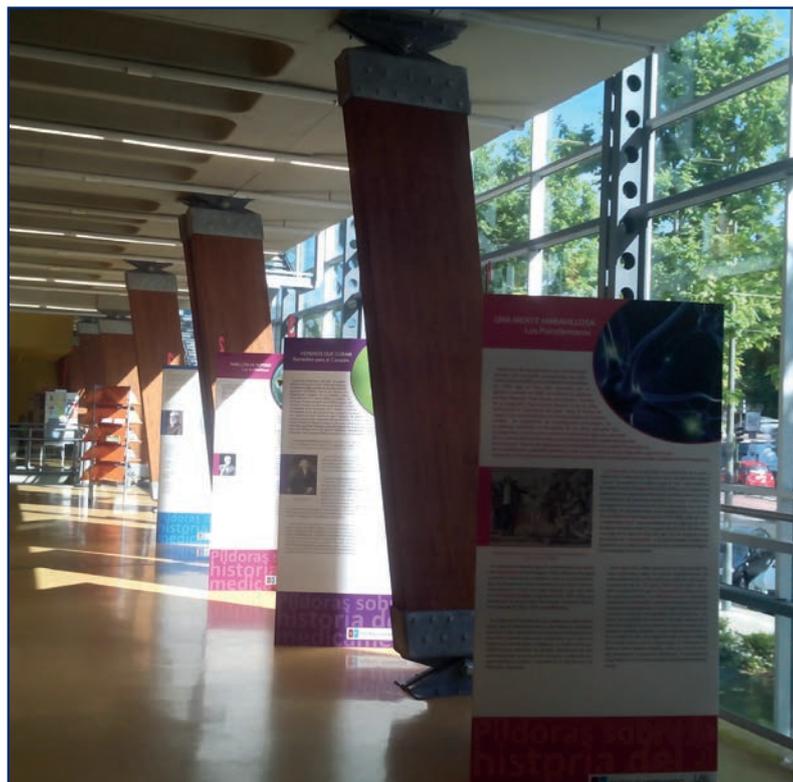


Figura 1 | La exposición en el Centro Cultural Pablo Iglesias, Alcobendas

Aunque siempre habíamos trabajado por divulgar nuestras investigaciones y fomentar el interés por la ciencia al público general, desde hace unos años contamos con un departamento de comunicación y divulgación específico. Desde este departamento quisimos buscar la manera de trasladar a la sociedad la importancia de la investigación científica en general y farmacológica en particular. Buscamos, también, visualizar el esfuerzo que ha supuesto que cualquier persona pueda tener una aspirina en su cajón y mostrar la importancia que los avances médico-farmacológicos tienen para la salud y la vida.

En 2013 decidimos participar en la Semana de la Ciencia y, con una exposición itinerante, pues pensamos que esta actividad podía cumplir muy bien los fines que nos planteábamos. Esa primera exposición se llamó “¿Cómo ha llegado esta aspirina a mi cajón? Píldoras sobre la Historia del Medicamento”. Obtuvo una inesperada buena acogida por parte del público, con estupendas valoraciones y comentarios que los visitantes apuntaban

en las encuestas facilitadas para conocer su opinión. Parecía que el tema resultaba de interés, por lo que decidimos ampliar con una segunda parte, “Serendipia y Ciencia en tu Botiquín: Píldoras sobre la Historia del Medicamento”.

En ambos casos, empleamos anécdotas reales o extraídas de novelas, películas o diferentes manifestaciones artísticas para desgranar descubrimientos, desde la serendipia (ese hallazgo casual) hasta la aplicación más pura del método científico. Pretendemos explicar cómo han llegado hasta nuestro botiquín los medicamentos que, junto a otros avances científicos, nos proporcionan gran parte de la calidad de vida que hoy podemos disfrutar.

En nuestro deseo por divulgar ciencia (e interés por la ciencia), hemos prestado la exposición, de manera gratuita y ocupándonos del transporte y el montaje, a diferentes instituciones culturales o centros de salud en municipios como Molina de Segura, Alcalá de Henares, Torrejón de Ardoz, San Sebastián de los Reyes, Alcobendas, así como a

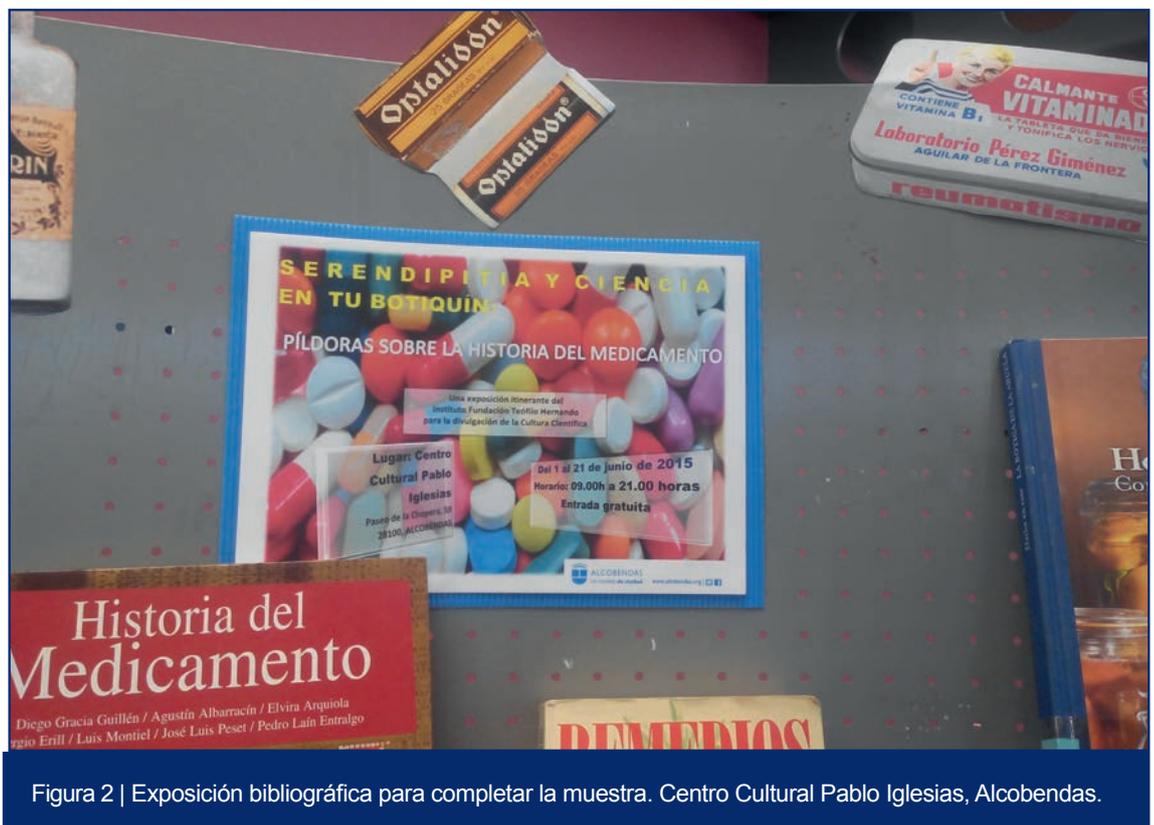


Figura 2 | Exposición bibliográfica para completar la muestra. Centro Cultural Pablo Iglesias, Alcobendas.



Figura 3 |La exposición en el Parque Científico de Madrid.

pequeños museos en Madrid, a la Facultad de Medicina de la UAM o al Parque Científico de Madrid, entre otros espacios.

### ¿CÓMO SE ARTICULA LA EXPOSICIÓN?

Pensando en la variabilidad de espacios, diseñamos la exposición en un formato flexible y adaptable a diferentes lugares, además de producirla en un material ligero y de fácil montaje, pues su objetivo era itinerar, a cuantos más sitios mejor.

La muestra se articula en tótems triangulares compuestos de texto e imágenes (de investigadores, de representaciones sobre el tema tratado o cualquier cuestión que ejemplifique lo que contamos) formando paneles que ilustran el descubrimiento y la evolución de diferentes grupos de fármacos. Cada panel se organiza en un esquema conceptual que se inicia con un gancho para captar la atención sobre el tema: la narración biográfica del hallazgo, un

extracto de una novela, la sinopsis de una película o cualquier hecho atractivo que tenga que ver con la familia de fármacos que atañen al panel. Posteriormente se explican los descubrimientos oportunos y algunos conceptos científicos; todo ello dirigido a un público general, no experto y en un lenguaje sencillo.

### ¿QUÉ PODEMOS ENCONTRAR?

En sus 14 píldoras o paneles (¡hasta el momento!) podemos encontrar temas desde el origen de los medicamentos hasta el nacimiento de la Farmacología como ciencia o la I+D del Medicamento en la actualidad. Cuanto más acotada sea una información compleja, suele resultar más atractiva y comprensible, por lo que nos centramos en diferentes casos particulares de descubrimiento de diferentes fármacos o de la evolución de la práctica médico-farmacológica.

En definitiva, lo que hemos tratado de hacer es plantear situaciones cercanas y curiosas, recorriendo la Historia, la

literatura, el arte o el cine para mostrar al público los fascinantes descubrimientos científicos que han dado lugar a algunos de los grupos de fármacos más importantes con los que contamos en la actualidad.

Así, podremos toparnos con aventuras de momias egipcias olvidadas en el tiempo, con sanatorios para tuberculosos, con misteriosos asesinatos en la campiña inglesa o con experimentos secretos en el sótano de una mansión; todas estas historias nos han servido para ilustrar el descubrimiento y explicar el uso de diferentes fármacos, como los quimioterápicos, los antibióticos, los digitálicos o los corticosteroides.

Tenemos interesantes proyectos para seguir ampliando y mostrando nuestra exposición y, quién sabe, quizá convertirla en un museo de la Farmacología algún día. De momento hemos pensado que podría interesarles a ustedes, lectores y lectoras de AFT, por lo que en sucesivos números les iremos desgranando un Píldora de historia de algún medicamento basada en nuestra exposición. Esperamos que las disfruten y que se las prescriban a algún conocido que precise de esta medicación. No tiene contraindicaciones.



Figura 4 | La exposición en el centro Cultural Miguel Delibes, Alcobendas.

## AT THE CROSSROADS: TEACHING PHARMACOLOGY IN SPAIN

*Meet the expert group, Esteve Foundation 2016\**

*\*Summary written by John Giba and revised by the participants in the Meet the expert session: Josep-Eladi Baños (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona and Spanish Society of Pharmacology), Fèlix Bosch (Esteve Foundation and Universitat Pompeu Fabra, Barcelona), Dolors Capellà (Universitat de Girona and Spanish Society of Clinical Pharmacology), Joan Costa (Societat Catalana de Farmacologia), Pilar D'Ocon (Universitat de València), Carlos Goicoechea (Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón), Maria Isabel Lucena (Universidad de Málaga), Joseba Pineda (Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa), Patangi K. Rangachari (McMaster University, Hamilton, Canada).*

On October 10, 2016, the Esteve Foundation organized a “Meet the Expert” session in which a group of professors had the opportunity to discuss important issues in teaching pharmacology (i.e., what should be taught and how it should be taught) with Prof. Patangi K. Rangachari, a world-renowned proponent of problem-based learning for education in medicine and in the allied sciences. This paper gives a brief summary of the issues discussed and of steps that should be taken to ensure optimal education in this field.

Medical education in Spain is being reorganized, and this represents both a threat to and an opportunity for both basic and clinical pharmacology. Pharmacology is a full discipline, and when taught as such, it is a challenge to divide up the subject matter, since it is really a whole. Pharmacology is also an important component of other disciplines, such as medicine, pharmacy, nursing, dentistry, veterinary science, and psychology. Future professionals in each of these fields have different needs regarding pharmacology, and it is not easy to integrate our topics into their curricula.

Although scientific pharmacology is a relatively young field, it has had enormous influence on the way diverse fields of medicine are practiced. From

its beginnings as a subdiscipline of physiology that sought to test the effects of compounds isolated from plants and animals, the field has developed tremendously, and knowledge of how drugs interact with our bodies has advanced to the point where it is now considered outside the scope of the traditional health sciences. Pharmacology as an independent discipline is in danger of disappearing through our own success, as professionals from many other fields have become interested in different aspects of pharmacology and take control of aspects formerly considered our domain. Like all sciences, ours overlaps with many others. However, if clinical physicians take responsibility for teaching treatments, chemists for elucidating mechanisms of action, toxicologists for dealing with adverse effects, and epidemiologists for explaining the methodology of clinical trials, what is left for pharmacologists to contribute?

Thus, it is essential to decide on the core competencies for clinical pharmacology, in other words, on the knowledge, skills, and attitudes that students need to acquire in the field. If we do not make a decision about these matters, somebody else (most likely the government) will decide for us. The scientific societies have already made great progress in this direction.

Knowledge has an expiration date—

### Correspondencia

**Josep-Eladi Baños**

Department of  
Experimental and Health  
Sciences. Universitat  
Pompeu Fabra  
Dr. Aiguader 88.  
08003-Barcelona  
josepeladi.banos@upf.edu

nobody knows when, but sooner or later, much of what we teach will become obsolete. It is absurd to deliver more and more content—details we want students to know that will inevitably change with new discoveries. Students become overburdened as they are expected to learn increasing amounts of information imposed on them by teachers from different fields. It no longer makes sense for students to memorize large amounts of information (much of which will eventually be proven erroneous) when they can access the internet through handheld devices. Whereas a lack of access to information may have been a problem in the past, nowadays students are more likely have problems dealing with an excess of information. Therefore, students need to learn a few general principles to anchor them in the field and to develop the skills that will enable them to seek information from a variety of sources, to critically appraise and analyze the information they find, and to synthesize and integrate the knowledge they glean from this information. Finally, they need to learn how to communicate effectively with patients and the general public as well as with other professionals. Students' learning needs to be grounded in the real world, where each patient and situation is unique. Reality is composed of myriad shades of gray, and it is a disservice to our students and our society to convey the idea that everything is black or white. It is essential for students to learn to deal with uncertainty, because the "right answer" to most questions simply does not exist. There is ample evidence that active learning works. However, implementing an active learning approach poses diverse challenges. Active learning requires both teachers and students to assume new roles and step outside their comfort zones. Students have to take responsibility for their learning, and teachers have to relinquish authority and learn to trust students to fend for themselves. Even when we recognize the value of helping students become independent, self-directed learners, we are reluctant to shift the focus of control entirely to our students. We need to strike a balance—setting the learning objectives and motivating students to find their own paths to reaching these targets. Students

must learn the relevant facts, concepts, techniques, procedures, assumptions, and sources of error in their fields, but we must be careful not to overburden them with details.

Organizing education based on active learning is challenging in classical university settings. Organization into departments is one of the greatest impediments to teaching in a way that allows active learning. By compartmentalizing knowledge and removing it from the broader context in which it will be applied, universities facilitate financial accounting systems to the detriment of students' development. It can be difficult to calculate how many hours are involving in teaching a given subject when this subject is integrated into different projects and cases for problem-based learning. Nevertheless, it is essential to push for professors' mobility, to draw them out of their isolation and force them to interact with each other so that students can learn more effectively.

We need to develop content for inquisitive learning rather than passive learning. Teachers from different departments need to work together to integrate their material into content that engages students and motivates them to learn. The process involves presenting students with a situation in which they have incomplete information, so that they are motivated to collect the information they need to reach a conclusion. Students must be able to demonstrate that their conclusions make sense and to present the evidence that supports them, but it is essential that they realize that their conclusions are tentative.

All learning requires clear, useful feedback. Beyond this, universities and society demand that we evaluate students' performance so we can show that they have learned what they need to know. Evaluation is one of the most difficult aspects of problem-based learning approaches. Evaluation procedures should be consistent with the goals of the course. Moreover, the procedures teachers use to evaluate students should be learning experiences in themselves, with detailed discussion of answers after a test. Students' individuality should be respected—they should be given opportunities to demonstrate what they have learned in different ways. Finally, it

is essential to foster self-assessment and peer-assessment, because these skills will serve students throughout their professional lives.

In Spain, the official examinations that determine access to residency programs in medicine, pharmacy, clinical psychology, and other fields are based on the traditional model of learning in which students are expected to be able regurgitate vast amounts of knowledge imparted by teachers in traditional lectures. These multiple-choice tests may require students to apply their knowledge through reasoning; however, they cannot reflect the inherent uncertainty of professional practice, and worst of all they convey the erroneous message that there is always a right answer. No professor worthy of the name wants to train students to pass examinations, although students' desires to succeed on these measures are perfectly reasonable, given that their future depends on them. Students express their concerns about not learning the material that will guarantee them a place in their field of choice. Nevertheless, the results so far

indicate that these concerns are unfounded, as the performance of students coming from problem-based learning programs has exceeded that of those coming from traditional programs.

Finally, after the meet the expert session, attendees proposed the following steps to improve the teaching of pharmacology in Spanish universities:

Consolidate the consensus about the competencies to be acquired in undergraduate degree programs.

Work toward a consensus regarding the methods for teaching pharmacology.

Develop common teaching resources and set up networks for sharing material.

Work toward a common system for evaluating competencies in pharmacology.

Set up an overseeing body of experts in pharmacology to act as an external authority promoting the coordination and integration of learning objectives and didactic materials and methods in fields related to pharmacology (e.g., biochemistry, physiology, internal medicine, etc.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rangachari PK. Basic sciences in an integrated medical curriculum: the case of pharmacology. *Adv Health Sci Educ.* 1997; 2:163-71.
2. Prince M. Does active learning work? A review of the research. *J Eng Educ.* 2004; 93(3):223-31. Available from: [http://www4.ncsu.edu/unity/lockers/users/f/felder/public/Papers/Prince\\_AL.pdf](http://www4.ncsu.edu/unity/lockers/users/f/felder/public/Papers/Prince_AL.pdf)
3. Reeves TC. How do you know they are learning? The importance of alignment in higher education. *Int J Learning Technology.* 2006; 2(4):294-309.
4. Rangachari PK. Back to the future? Active learning of medical physiology in the 1900s. *Adv Physiol Educ.* 2007; 31(4):283-7.
5. Rangachari PK, Rangachari U. Information literacy in an inquiry course for first-year science undergraduates: a simplified 3C approach. *Adv Physiol Educ.* 2007; 31: 176-9.
6. Kramer GA, Albino JEN, Andrieu SC, Hendricson WD, Henson L, Horn BD, et al. Dental Student Assessment Toolbox. *J Dent Educ.* 2009;73(1):12-35.
7. Rangachari PK. Steps to pluripotent learning: provocative teaching. *Adv Physiol Educ.* 2011; 35: 323-9.
8. Dorsey K, Rangachari PK, Ed. *Students Matter: The Rewards of University Teaching.* Carbondale (IL, USA): SIU School of Medicine; 2012.
9. Naji F, Salci L, Hoit G, Rangachari PK. The UNSIN project: exploring the molecular physiology of sins. *Adv Physiol Educ.* 2012; 36:13-9.
10. Interview with the world expert on new learning methods, Patangi K. Rangachari [Internet]. Barcelona: Esteve Foundation website: c1984-2016 [updated 2016 Dec 7; cited 2017 Jan 13]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=6X5wJ0WAf5s>
11. Meet the expert: Patangi K. Rangachari [Internet]. Barcelona: Esteve Foundation website: c1984-2016 [updated 2016 Dec 7; cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://www.esteve.org/en/patangi-rangachari/>
12. Rangachari PK. Teaching Pharmacology: Yesterday, Today and Tomorrow. Lecture at the opening session of the academic year, Societat Catalana de Farmacologia (2016-2017), Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears. October 10th, 2016. Available from: <http://www.academia.cat/files/425-11031-DOCUMENT/Rangachari1810Oct16.pdf>

# A PERSONAL REFLECTION ON THE CHALLENGES OF TEACHING PHARMACOLOGY: DEATH BY SUCCESS AND THE NEED FOR REBIRTH?\*

\* *This paper was presented in the “Meet the expert” workshop organized by the Esteve Foundation and held in Barcelona in 10 of October of 2016*

Although the scientific approach to pharmacology is a relatively recent endeavor, it has changed the way that medicine is practiced in many ways. Indeed, it seems impossible to understand advances in pharmacology during the twentieth century without considering our field's contributions to internal medicine, surgery, obstetrics, or pediatrics, to give just a few examples. Since the therapeutic revolution that started in the 1940s, the use of drugs has changed drastically, and every step toward the better use of drugs has been associated with an improvement in pharmacological knowledge. These advances have led to a situation where the detailed knowledge of drugs is now considered to lie outside the realm of the traditional health sciences. This situation represents an important challenge in deciding both the contents of syllabuses and the way pharmacology should be taught in different disciplines.

In this paper, we discuss some important questions related to the teaching of pharmacology that we have been debating with colleagues in recent years. We have no definite solutions to these dilemmas; our aim is only to engage readers in a discussion about how the scope of pharmacology has changed and how this may affect the way it should be taught.

**First, are there a core contents that everybody should master in a course on pharmacology?** Our experience in teaching a course in pharmacology for students of biology and medicine has given us feedback about the contents of syllabus. Medical students prefer an approach more oriented to therapeutics and are less interested in mechanisms of action. By contrast, biology students are not happy

with lists of drugs in every pharmacological group family. Our syllabus for this course includes five parts: General principles; Pharmacology of infection; Cancer and immune responses; Neurotransmitters and cell mediators; Pharmacology of the central nervous system; Pharmacology of the cardiovascular and renal systems; and Pharmacology of the endocrine, respiratory, and digestive systems. Each block includes 4–6 h of lectures and some practical work and seminars. However, we are not sure if the syllabus should include a small number of topics that should be taught in more detail. By contrast, our pharmacology course for students of optics and optometry includes topics such as Pharmacology of the pupil, Drugs that reduce intraocular pressure, Pharmacology of tear secretion, and Pharmacology of vision accommodation; clearly these topics would not benefit students of veterinary medicine. Thus, we ask, what elements should be included in a core pharmacology syllabus for non-pharmacology students?

**Second, what is the actual value of traditional laboratory courses and practical activities in pharmacology?**

In other words, do students need to work with drugs in animal and/or chemistry laboratories? If so, should these laboratory classes form part of other subjects (i.e., chemistry, physiology, or molecular biology) rather than pharmacology? Skills in animal research will benefit only those interested in careers oriented toward laboratory research or toward drug discovery and development in pharmaceutical or biotech companies. Moreover, as students interested in these careers need postgraduate training regardless, undergraduate pharmacology laboratory classes are probably useless for

most, if not all, of them. The time dedicated to laboratory work could be used for more interesting activities, like analyzing papers, learning the role of drugs in modern societies, understanding the effects of drugs in living beings, or any other activity that involves students in active learning rather than formula-based activities that mainly replicate those of other disciplines.

**Third, what information should be learned by rote and what should be learned by inquiry?** Given that large proportions of the contents of pharmacology courses change over time (sometimes, within a few years), what should students be required to learn by rote? It seems pointless for many students to focus on endless lists of drugs with their pharmacological actions, side effects, and so on, when they might never use many of these drugs. Students need to memorize the general principles of pharmacology, but beyond that it is probably sufficient to memorize only the general mechanisms of actions that allow the right identification of a drug. This approach might be considered paltry for a pharmacology course; however, consider the needs of medical students, for example. Some specific drugs will no longer be in use when they are practicing as independent professionals and others not dealt with in their pharmacological courses will appear. Wouldn't it be better if we trained them in the general principles that would enable them to identify the appropriate pharmacological profile for their patients, irrespective of names or pharmacological groups? The needs of biology students are even harder to fulfill with the traditional approach to teaching pharmacology: when considering what pharmacological groups to explain and how much detail to go into, we must bear in mind that most of these students will never have any use for this knowledge. It seems more reasonable to focus on the logics of pharmacology rather than imparting vast amounts of information that most students will never use.

**Fourth, are there specific skills and attitudes that can be learned only in a pharmacology course?** Drugs are used in different ways for different purposes: some professionals use them as experimental tools whereas others use them to treat patients. Pharmacology started in the nineteenth century as a specialized area

within the field of experimental physiology to test drugs isolated from plant remedies. Later, it developed its own logics, and its main contribution to science consisted of concepts important for understanding the interaction between chemicals and living beings. These principles have since been used by many disciplines, from toxicology to biochemistry and, more recently, by pharmaceutical biotechnology. Drugs interest professionals from many fields, including psychologists or biomedical engineers, for instance. Most of these fields employ specific techniques that help to delineate their own identity. However, what remains of our identity? For instance, clinical trials were once linked to clinical pharmacology, but now they seem to pertain more to the domain of epidemiology than to pharmacology. In our experience teaching clinical pharmacology to medical students, we have run into difficulties because students perceive that we repeat concepts that epidemiologists and toxicologists have already explained to them. This situation may be anecdotic, but we believe that professors from other disciplines are in fact teaching some pharmacological concepts that did not interest them in the recent past. Thus, we think it is essential to clearly define what skills and attitudes, if any, students can learn from pharmacology professors. If we fail to do so, our future will not be too bright. The danger is that the scope of our specialty will continue to shrink, as drug treatments are explained by clinicians, mechanisms of action by biochemists, adverse effects and drug poisoning by toxicologists, clinical trials and drug utilization studies by epidemiologists, and so on. Sometimes it seems that pharmacology as an independent discipline is at risk of dying by its own success. We are not trying to be apocalyptic or even pessimistic; in fact, we have our own ideas about what pharmacologists can offer college students. We do, however, think that we need a new definition of our field in these changing times. In other words, we need to lay out what students can learn in a broad sense from pharmacology professors. As Kierkegaard said, Life should be lived forwards but can only be understood backwards. Looking back on pharmacology's success in recent years might help us make the most of the present and the near future.

Coordinado por Antonio G. García y Francisco Sala

a  
z

*En esta sección iremos recogiendo la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.*

Antonio G. García

## HITS Y LEADS

Como farmacólogo, mi acercamiento al químico médico ha sido constante e interesante. El químico médico sintetiza una molécula con potencial actividad biológica y el farmacólogo es dueño y señor de pruebas farmacológicas que podrían poner apellido a esa molécula. Miel sobre hojuelas. Esta inveterada relación con los químicos me ha proporcionado saberes que nunca agradeceré lo bastante. Pero también me ha proporcionado disgustos lingüísticos.

Un químico médico del IFTH, Cristóbal de los Ríos, viene a verme de tiempo en tiempo para comunicarme con gozo que tiene en sus manos un interesante **hit**. Y otro químico médico, también del IFTH, Rafael León me transmite su alegría porque ha logrado llegar a un **lead**. Pues entre **hits** y **leads** anda el juego.

En el “Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina”, Navarro se explaya con su definición de **lead**: <<Este nombre recibe en inglés la molécula que los investigadores seleccionan, de entre todas las que contiene una quimioteca, por considerarla a priori adecuada para el objetivo terapéutico que pretenden investigar. A partir de ella, y por procedimientos de diseño informático o métodos químicos tradicionales, generarán multitud de sustancias químicas emparentadas en busca de una o varias con la actividad biológica apropiada, con las que se iniciarán posteriormente las investigaciones con vistas al desarrollo de un nuevo fármaco. El **lead compound** permite obtener, por adición de otros fragmentos moleculares

previamente escogidos, una quimioteca combinatoria. En el registro jergal, es muy frecuente llamar en español “cabeza de serie” al **lead compound** inglés, pero en los escritos formales y en los textos de divulgación es sin duda mucho más claro hablar de “molécula de partida” o “molécula inicial”>>. Creo que esta descripción de Navarro sobre el compuesto **lead** pertenece más bien al término inglés **hit**; pero prosigamos.

Al final de esta descripción, Navarro nos permite a otra expresión común inglesa, **drug candidate**, con frecuencia abreviado a **candidate**. Y lo define de esta guisa:

<< De los cientos o miles de moléculas descubiertas por el procedimiento de la química combinatoria, los investigadores, tras someter a prueba su actividad biológica, desechan las mayor parte y se quedan solo con una cantidad pequeña y razonable de sustancias químicas con potencial terapéutico: **drug candidates**, que se sintetizan posteriormente en el laboratorio hasta dar con la sustancia terapéutica óptima. En español, se ven bastante los calcos “fármaco candidato”, “candidato terapéutico” y “candidato de principio activo”, pero con frecuencia es preferible recurrir, por motivos de claridad, a circunloquios del tipo de “un posible fármaco”, “una molécula con potencial terapéutico” o “una sustancia química de interés médico”.

La verdad es que estas definiciones me dejan un poco perplejo y no acabo de relacionarlas con los términos **hit** y **lead** que nos ocupan. En el Instituto de Química Médica del CSIC (Consejo Superior de

### Correspondencia

Josep-Eladi Baños  
Instituto Teófilo Hernando.  
Facultad de Medicina,  
UAM.  
Avda. Arzobispo Morcillo,  
4. (28029) Madrid  
josepeladi.banos@upf.edu

A mi me parece que la expresión “buscar un candidato que nos conduzca al cabeza de serie” es rematadamente más bonita.

Investigaciones Científicas), Santiago Conde y Maribel Rodríguez disponen de una quimioteca que contiene unos 1000 compuestos con actividades potenciales a nivel del sistema nervioso central (SNC). En nuestras conversaciones para buscar un compuesto neuroprotector con potencial terapéutico en la enfermedad de Alzheimer, Santiago sugiere que un conjunto de moléculas dotadas de una determinada estructura heterocíclica podría ser una “molécula candidata” dotada de ese potencial terapéutico. Una vez que comprobamos en un cultivo de neuronas que es así, la molécula se convierte definitivamente en candidata, en un **hit**. A partir de la candidata, los químicos sintetizan otras muchas moléculas, quitándole o poniéndole ciertos grupos funcionales para optimizar su eficacia neuroprotectora, su farmacocinética y su perfil de seguridad. La molécula seleccionada para su desarrollo preclínico y, eventualmente, para su desarrollo clínico es el compuesto cabeza de serie, un **lead**.

El diccionario Webster’s de la lengua inglesa tiene para el verbo **hit** alguna de las siguientes acepciones: <<golpear con fuerza un objeto, por ejemplo una pelota>>. **Hit**, choque o golpe. Pero también habla de **hit of luck**, un golpe

de suerte. Pues eso, encontrar un candidato entre las moléculas de la quimioteca de Santiago, un golpe de suerte. De las muchas acepciones que el Webster’s da para el nombre **lead**, las más próximas al tema que tratamos podrían ser “**position at the front**”, en el frente, a la vanguardia, a la cabeza del pelotón, el cabeza de serie.

Estas dudas lingüísticas surgieron de una conversación con Francisco Sala, paseando por la Alhambra y el Generalife, en diciembre pasado. El profesor Sala Merchán (Universidad Miguel Hernández) ha supervisado alguna de las ediciones en español del estupendo texto de farmacología que todos conocemos como el Rang. Paco Sala y yo hemos compartido con frecuencia nuestras inquietudes por el uso de anglicismos innecesarios. Estuvimos de acuerdo en que **leads** podría traducirse como “cabeza de serie” pero no encontramos el término adecuado para **hit**, que podría ser el de candidato. Quizás a Cristóbal y Rafael les siga pareciendo atractivo buscar un **hit** que nos conduzca a un **lead**; pero a mi amigo Paco Sala y a mi nos parece que la expresión “buscar un candidato que nos conduzca al cabeza de serie” es rematadamente más bonita.

## ¿AINES O AINE?

Antonio G. García

La mayoría de los farmacólogos y clínicos que conozco hablan de “los AINES” para referirse a los antiinflamatorios no esteroideos. Yo les puntualizo (eso sí, cariñosamente) que el plural de los acrónimos lo determina el artículo que le precede, los AINE. He hecho una consulta a la RAE (Real Academia Española) y me han respondido lo siguiente: “De acuerdo con la RAE, todas las siglas deben aparecer en singular y es el contexto el que define si son plurales o singulares”.

Para campus siempre he tenido la idea de que los campus de la UAM y la UCM están muy bien ajardinados. Pero la RAE me dice que: “campus, es un conjunto de terrenos y edificios pertenecientes a una universidad. Se trata de un latinismo tomado del inglés, que comenzó a usarse en español a mediados del siglo xx. Es invariable en plural”: Los Campus.

# Degradación proteica inducida: un paradigma emergente de descubrimiento de fármacos

**El desarrollo de moléculas bi-funcionales que median la degradación proteica (PROTACs) confiere mayor selectividad y eficacia a los nuevos fármacos desarrollados, y disminuye la cantidad de fármaco necesaria para obtener un efecto farmacológico**

Los programas de descubrimiento de fármacos están dirigidos, comúnmente, al desarrollo de pequeñas moléculas diseñadas para modular la actividad de una proteína (generalmente, inhibición de la misma). Esta estrategia se basa en la unión de dicho ligando a un sitio específico de la proteína, para modular así su función. A pesar de los avances en este campo, esta estrategia presenta una serie de inconvenientes, como son la ausencia de dichos sitios de unión en determinadas proteínas, la necesidad de administraciones sistémicas de dichos fármacos para ocupar todos los sitios de unión (en consecuencia, efectos adversos y aparición de ciclos de retroalimentación), y la falta de ligandos eficaces para proteínas no enzimáticas, como proteínas reguladoras y factores de transcripción.

En las últimas décadas, han surgido varias alternativas en el desarrollo de fármacos, como el uso de oligonucleótidos anti-sentido (del inglés, ASOs), o los ARN pequeños de interferencia (del inglés, siRNA). Sin embargo, los fármacos candidatos, desarrollados siguiendo estas estrategias, presentan varias limitaciones, como son una elevada inestabilidad en suero, acumulación en el riñón y efectos secundarios por actividad sobre dianas inespecíficas.

La degradación proteica inducida por pequeñas moléculas es una estrategia innovadora que está en crecimiento y que permite abarcar un mayor número de proteínas candidatas, frente a la estrategia basada en pequeñas moléculas. Comparado con las estrategias clásicas, ésta permite degradar las proteínas a nivel post-traducciona, solventando así los proble-

mas de las terapias a nivel de RNA, y evitando los posibles ciclos de retroalimentación que se originan con el uso de pequeñas moléculas inhibidoras, que conllevan a una mayor síntesis de la proteína diana, y por lo tanto, pérdida de eficacia farmacológica.

En los comienzos históricos de esta estrategia se encuentra el desarrollo de inhibidores de la chaperona molecular HSP90, responsable del buen plegamiento de otras proteínas, por lo que su inhibición lleva a un mal plegamiento y degradación de las proteínas diana. Esta estrategia surgió en el ámbito de la terapia anticancerígena al observar que ciertas células sobre-expresaban la proteína HSP90, lo que promovía una mayor proliferación de las mismas.

Otro gran descubrimiento que permitió florecer esta estrategia fue el desarrollo de degradadores selectivos de receptores de estrógeno (del inglés, SERDs). La progresión del cáncer de mama puede estar mediada por la acción de agonistas sobre el receptor de estrógenos (ER). La modificación del ligando endógeno de estos receptores llevó al descubrimiento, por serendipia, del compuesto fulvestrant, que era capaz de aumentar el carácter hidrofóbico del receptor mediando así su degradación. Sin embargo, y a pesar de la eficacia de este compuesto, estaba limitado su uso únicamente a la degradación de este tipo receptor.

De esta manera surgió el desarrollo de plataformas tecnológicas para extender el concepto de degradación proteica a un mayor número de proteínas diana. Similar al efecto que

**Coordinado por:**

**Dr. Cristóbal de los Ríos**

Instituto Teófilo Hernando  
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.c.e.  
cristobal.delosrios@invuam.es

producía el fulvestrant, se encontraron grupos funcionales hidrofóbicos (del inglés, hydrophobic tagging o HyT) que se anexaban a la superficie de proteínas induciendo así un estado de mal plegamiento para la degradación proteica. Para ello, se emplean pequeñas moléculas, de afinidad conocida por la proteína, a las que se une estos grupos HyT, y de esta manera se induce la degradación de la proteína diana. Esta metodología permite abordar un mayor número de proteínas empleando los mismos HyT, modificando el ligando, y además permite convertir agonistas proteicos en antagonistas que median su degradación, lo que posibilita el “rescate” de moléculas desarrolladas previamente. A pesar de las ventajas que ofrece esta tecnología, se desconoce el mecanismo exacto de degradación proteica, aunque se sabe que es mediado por el proteasoma. Otra gran desventaja es que la unión de dichos ligandos a las proteínas en su mayoría se da a través de enlaces covalentes, lo que obliga al uso de elevadas cantidades del mismo para conseguir un efecto.

La última tendencia, siguiendo esta estrategia de degradación proteica, es el desarrollo de “proteolysis-targeting chimaeras (PROTACs)”. De manera análoga a la estrategia HyT, esta estrategia también utiliza moléculas bifuncionales que se unen por un extremo a la proteína (ligandos de la proteína no covalentes). Sin embargo, el otro extremo aprovecha el sistema de ubiquitinación-proteasoma, en concreto, recluta una proteína E3 ligasa para inducir la ubiquitinación de la proteína por proximidad y su consiguiente degradación. Hasta el momento, la mayoría de PROTACs desarrollados están basados en estructuras peptídicas que unen las proteínas E3 ligasas, aunque se están desarrollando PROTACs sintéticos para aumentar la diversidad de los mismos. Esta estrategia en expansión permite “reciclar” el fármaco, y así reducir la cantidad usada del mismo, y la aparición de posibles efectos adversos.

*Patrycja Michalska Dziama*

*Instituto Teófilo Hernando*

*Universidad Autónoma de Madrid*

## La tecnología celular 3D en I+D

**Las tecnologías de cultivos celulares 3D presentan un futuro prometedor debido al amplio número de beneficios y ventajas que presentan frente a los cultivos celulares convencionales**

Las limitaciones de los cultivos celulares convencionales y de los modelos animales usados para predecir las respuestas humanas a fármacos son una de las causas de fracaso en el desarrollo de éstos. Es por esto que, desde los últimos 5 años, los esfuerzos de los investigadores se están dirigiendo al desarrollo de sistemas de cultivo celulares 3D, que intentan imitar la fisiología humana.

Diferentes compañías farmacéuticas y biotecnológicas están colaborando para aunar fondos con el objetivo de explorar y validar estos nuevos modelos celulares. Por ejemplo, la compañía biotecnológica Mimetas ha recibido una importante financiación de otras compañías como, Roche, Pfizer, GlaxoSmithKlin y Sanofi para desarrollar lo

que se denomina “riñón-en-chip” y “cerebro-en-chip” para realizar análisis toxicológicos.

Dos rutas hacia el cultivo 3D: órganos-en-chip y organoides. Aunque los órganos-en-chip y los organoides presentan características comunes, son tecnologías diferentes. Los órganos-en-chip consisten en dispositivos microfluídicos y transparentes que contienen canales diminutos que conectan con las células vivas, que generalmente se obtienen de biopsias humanas. Las células se disponen de forma que recrean la arquitectura de los tejidos, y los canales son perfundidos con un medio fisiológico apto para estas células. Además, pueden aplicarse fuerzas para intentar mimetizar los procesos fisiológicos que ocurren

en el organismo. Por el contrario, los organoides consisten en células madre humanas adultas, que cuando se crecen en el laboratorio, forman estructuras 3D que mimetizan el tejido, tanto en su arquitectura como en su función. Al contrario que los órganos-en-chip, los organoides no se perfunden ni se pueden someter a fuerzas mecánicas.

La seguridad es lo primero. Uno de los principales campos en los que los cultivos 3D están ganando terreno es en la toxicología. Los modelos animales no son muy buenos para predecir la toxicidad que un fármaco tendría en humanos y en ocasiones, las empresas farmacéuticas no son capaces de detectar efectos adversos hasta que el fármaco no se prueba en la clínica o incluso cuando ya está en el mercado. Esto les supone millones de euros de pérdidas y es aquí donde las tecnologías de cultivos 3D entran en juego. Dado que uno de los elementos más delicados en el uso de estos cultivos 3D son los falsos positivos, se están financiando proyectos por el valor de unos 75 millones de dólares, con el fin

de optimizar esta tecnología y evitar los falsos positivos.

La siguiente dimensión. La toxicidad representa sólo el 25-30% de los fracasos en los ensayos clínicos. Es por esto que los investigadores están empezando a estudiar si estos modelos 3D pueden a su vez mejorar en eficacia, para así disminuir el número de falsos positivos. Una de las principales aplicaciones de esta tecnología es generar modelos celulares no solo para diferentes enfermedades con alta incidencia, sino también para las denominadas enfermedades raras, que debido al número limitado de pacientes apenas existen modelos para su estudio. Además, con esta tecnología se podrían generar sistemas específicos para cada paciente y así poder identificar qué fármaco es más eficaz en cada caso particular.

*Cristina Fernández Mendivil*

*Instituto Teófilo Hernando*

*Universidad Autónoma de Madrid*

# La estabilización de la angiogénesis ejerce un papel fundamental en el tratamiento frente al cáncer

**El desarrollo de nuevas terapias dirigidas al control de la vasculatura tumoral resulta prometedor frente a la expansión tumoral en modelos animales de cáncer**

Durante el crecimiento y expansión tumorales, se produce una angiogénesis aberrante con el fin de suplir de oxígeno y nutrientes al tumor. Dos publicaciones recientes han propuesto que la estabilización de la vasculatura tumoral, ya sea a través del receptor 1 de angiopoyetina (conocido como TIE2) o a través de una disminución del flujo glucolítico, reduce la capacidad metastásica de ciertos tipos de tumores y los hace más vulnerables al tratamiento con agentes quimioterápicos.

Las terapias antiangiogénicas han resultado menos eficaces de lo previsto. Una reducción

en la irrigación tumoral induce una adaptación del tumor a la hipoxia, desencadenando una resistencia a la quimioterapia. Además, la hipoxia promueve una alteración de la permeabilidad vascular contribuyendo a una mayor resistencia frente al tratamiento farmacológico. Con todo ello presente, una terapia prometedora frente al crecimiento tumoral podría consistir en un mayor control de la angiogénesis de los vasos cercanos al tumor.

Una de las proteínas encargadas de promover la estabilidad del endotelio es TIE2, la cual, al ser activada por angiopoyetina 2 (ANG2), es

capaz de reforzar las uniones intercelulares en este tejido. Debido a este papel tan importante de TIE2 a nivel endotelial, el grupo de Park y col. desarrollaron un anticuerpo denominado ABTAA (de las siglas en inglés ANG2-binding and TIE2-activating antibody) con la capacidad de unir y activar TIE2. La unión de ABTAA a TIE2 induce una estabilización de los vasos sanguíneos y su administración junto con agentes quimioterápicos clásicos conlleva una disminución tanto del volumen tumoral como de la capacidad metastásica en modelos animales de cáncer.

Otra aproximación alternativa frente a la expansión tumoral propuesta por Cantelmo y col., consiste en la interrupción del flujo glucolítico de las células endoteliales vasculares. Este grupo de investigación describe que el bloqueo farmacológico de la ruta glucolítica promueve una reducción de la angiogénesis

en enfermedades oculares e inflamatorias, lo que indica una sobreactivación de la vía glucolítica en células endoteliales tumorales. De hecho, una implantación subcutánea de células tumorales en un modelo murino deficiente en la expresión de la enzima glucolítica PFKFB3, genera una reducción en la capacidad invasiva y metastásica del tumor. Estos efectos a nivel fenotípico también se reproducen a través del tratamiento de los animales con el inhibidor farmacológico de la glucólisis.

Estos datos sugieren que las estrategias terapéuticas encaminadas a la estabilización de la vasculatura tumoral pueden suponer una nueva forma de hacer frente al desarrollo del cáncer.

*Javier Garrosa Jiménez  
Instituto Teófilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid*

## Una nueva vacuna ¿100% eficaz contra la malaria?

**La optimización del régimen de inmunización sobre la recién probada nueva vacuna, podría suponer una herramienta farmacológica 100% eficaz contra la malaria.**

La malaria o paludismo es una enfermedad presente en casi 100 países. En 2015 se registraron 212 millones de casos de paludismo que ocasionaron la muerte de unas 429.000 personas. Dicha enfermedad es causada por parásitos del género Plasmodium que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género Anopheles, los llamados vectores del paludismo. Aunque son cinco las especies de parásitos causantes del paludismo en el ser humano, destacan Plasmodium falciparum y Plasmodium vivax como las más peligrosas. Debido al gran problema que supone la resistencia a los fármacos antipalúdicos, desde hace casi un siglo se están realizando grandes esfuerzos en el desarrollo de vacunas antipalúdicas eficaces, que facilitarían en gran medida la prevención y la eliminación de la malaria y la contención de los parásitos resistentes a fármacos. En este sentido, las vacunas desarrolladas hasta el momento introducían en el organismo un antígeno, que producía una respuesta defensiva frente al pará-

sito. Mediante la inmunización con esporozoitos de Plasmodium falciparum (PfSPZ) atenuados por radiación e inoculados por mosquitos; por inyección intravenosa de PfSPZ asépticos, purificados, atenuados por radiación y criopreservados ('Vacuna PfSPZ'), o por PfSPZ infecciosos inoculados por mosquitos a voluntarios que toman cloroquina o mefloquina (quimioprofilaxis con esporozoitos), se ha logrado un alto nivel (más del 90%) de protección contra la malaria en humanos.

Recientemente, el grupo del profesor Kremsner y el doctor Hoffman ha publicado en la revista Nature los resultados de un ensayo clínico que demuestran la eficacia, de hasta el cien por cien, de una vacuna para la malaria al evaluarse a las diez semanas después de la última dosis de vacunación. En este trabajo, los autores evalúan la inmunización por inoculación venosa directa de esporozoitos asépticos, purificados, criopreservados y no irradiado ('PfSPZ Challenge') realizado a voluntarios adultos sanos que tomaban cloro-

quina como quimioprofilaxis antimalarial (enfoque de vacuna denotado como PfSPZCVac).

En el estudio, la administración de tres dosis de  $5.12 \times 10^4$  PfSPZ de PfSPZ Challenge a intervalos de 28 días fueron bien toleradas y seguras, e impidieron la infección en 9 de cada 9 (100%) voluntarios sometidos a una infección controlada de malaria humana, según lo observado diez semanas después de la última dosis (grupo III). Sin embargo, en el ensayo también se concluye que la eficacia protectora dependía de la dosis y el régimen de administración. Así pues, la inmunización con  $3,2 \times 10^3$  (grupo I) o  $1,28 \times 10^4$  (grupo II) PfSPZ protegió a 3 de 9 (33%) o 6 de 9 (67%) voluntarios, respectivamente. Además, la

administración de tres dosis de  $5,12 \times 10^4$  PfSPZ a intervalos de cinco días protegió a 5 de 8 (63%) voluntarios.

Por tanto, aunque los resultados de dicho estudio resultan prometedores, será necesario optimizar el régimen de inmunización (dosis e intervalo de administración), para que dicha vacuna pueda utilizarse como una herramienta segura y eficaz en el tratamiento de la malaria.

*Raquel López Arribas*

*Instituto Teófilo Hernando*

*Universidad Autónoma de Madrid*

## Cápsulas de forma estrellada prolongan la liberación de fármacos

**Un sistema novedoso basado en cápsulas de forma estrellada permite prolongar la liberación de fármacos y se postula como potencialmente eficaz para hacer frente a afecciones graves como la malaria”**

Las terapias de liberación progresiva y prolongada de fármacos presentan una serie de ventajas con respecto a las alternativas tradicionales, como por ejemplo la adherencia de los pacientes al tratamiento o una reducción de los efectos secundarios.

El tránsito gastrointestinal de los fármacos introducidos oralmente en el organismo suele ser rápido, por lo que se hacen necesarias estrategias que permitan una liberación dilatada de los mismos. En este sentido, se ha descrito un sistema de encapsulación del fármaco en una gelatina que adopta una forma estrellada una vez ingerido éste, y que permite su retención en el tracto gastrointestinal. Este sistema hace posible una liberación segura y prolongada de grandes cantidades del agente terapéutico introducido.

Los autores de este trabajo, basándose en aproximaciones computacionales y análisis matemáticos, concluyen que una estructura estrellada proporciona al fármaco una resistencia adecuada para acometer un proceso de liberación prolongada, evitando su rápi-

da degradación. Se seleccionó como matriz rígida policaprolactona (PLC), un poliéster alifático biodegradable, biocompatible y de probada eficacia en sistemas similares de liberación controlada. Por otra parte, se empleó un material basado en poliuretano compuesto por polioles de PLC entrecruzados con isotiocianato como componente flexible de la estructura. De esta forma, se crea una forma estrellada con seis prolongaciones rígidas y una parte flexible interna. Entre los brazos de PCL se intercalan además conectores sensibles a pH para controlar la salida gástrica. Esta estructura compleja se introduce en una cápsula de gelatina, presentando una resistencia adecuada para su conservación digestiva.

Las cápsulas mostraron datos de mantenimiento de 10 días en la cavidad gástrica de los cerdos analizados, donde se desarrolló la forma estrellada y se observa además una ausencia de efectos adversos. Este sistema se ha validado con el antipalúdico ivermectina, obteniéndose niveles adecuados en sangre

en relación a los necesarios para lograr una acción terapéutica y, como se menciona anteriormente, tampoco se apreciaron efectos secundarios.

Como conclusión, aunque previamente han sido descritas otras alternativas de mantenimiento gástrico prolongado de fármacos, existen limitaciones en cuanto a la duración del efecto producido o a la poca seguridad de los sistemas empleados. Esta plataforma se presenta apropiada para su utilización, en principio, con cualquier compuesto de administración oral de interés, permitiendo una reducción de la frecuencia de las dosis, haciendo más “atractivo” el tratamiento para el

paciente. Se trata, por tanto, de un sistema novedoso de liberación de fármacos, potencialmente eficaz para hacer frente a afecciones graves como la malaria.

*Pablo Duarte Flórez*

*Instituto Teófilo Hernando*

*Universidad Autónoma de Madrid*

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Nature Reviews Drug Discovery, Sarah Crunkhorn [Artículo original: Bellinger, A. M. et al. Oral, ultra-long-lasting drug delivery: application toward malaria elimination goals. *Sci. Transl. Med.* 8, 365ra157 (2016)]

# Nanopartículas lipídicas de fase cúbica (cubosomas) para la liberación eficiente de fármacos en células cancerígenas

El desarrollo de sistemas eficientes de liberación de fármacos (DDSs, por sus siglas en inglés) es un tema de creciente interés ya que podría mejorar el control de liberación de fármacos en dianas específicas, reduciendo así los efectos secundarios. Para poder lograr una correcta dosis en la diana terapéutica, el sistema de liberación de fármacos debe demostrar, además, una alta capacidad de carga de fármaco, una reducción en la cantidad del material de matriz necesario y una liberación de fármaco controlada. Actualmente, este ámbito de investigación está muy interesado

en una familia de sustancias transportadoras denominadas liposomas, basadas en nanoestructuras lipídicas, capaces de autoensamblarse, y que se encuentran en una fase líquido-cristalina, lo que se conoce como LCPs por sus siglas en inglés. De estructura cúbica debido a su alta área superficial interna, éstas permiten el alojamiento de moléculas tanto lipófilas como hidrófilas, ya que contienen dos canales de agua en la bicapa lipídica y dependiendo de la composición de la misma, se pueden modular las interacciones entre el hospedador (la nanoestructura) y el huésped (el fármaco).

Cuando la doxorubicina se incluye en los cubosomas, resulta menos tóxica y es necesaria menor concentración para ver el mismo efecto que si estuviese libre

En este contexto, Nazaruk y colaboradores de la Universidad de Varsovia, han publicado recientemente, una nueva formulación denominada cubosomas. Estos son LCPs a los que se les añade un estabilizador (plurónico F127), que les da la posibilidad de ser fragmentados para obtener nanoestructuras que retienen las ventajas de los LCPs convencionales evitando la alta viscosidad que limita su uso como transportadores de fármacos. Emplean estas nanoestructuras como hospedadores del fármaco doxorubicina, por dos motivos. En primer lugar, el uso de doxorubicina en el tratamiento del cáncer es limitado debido a su alta toxicidad, ya que produce efectos secundarios cardiotóxicos. En segundo lugar, en el ámbito del tratamiento del cáncer, se suelen emplear sistemas de encapsulación regulables por cambios de pH, aprovechando que las células cancerígenas presentan un pH más bajo que las células sanas. Realizando los estudios per-

tinientes, han visto que, por un lado, era necesaria una menor concentración de fármaco para inhibir la proliferación celular en comparación con el uso de doxorubicina libre, y por otro lado, esta se liberaba más rápidamente a pH 5.4, correspondiéndose con el ambiente de las células cancerígenas, pudiéndose así controlar la liberación específicamente.

Como conclusión, los cubosomas, han demostrado ser un prometedor sistema de liberación de fármacos anticancerígenos por su biocompatibilidad, carencia de toxicidad y estabilidad acuosa, pudiendo acumular gran cantidad de fármaco en su interior, liberándolo controladamente mediante su apropiada sensibilidad a pH.

*Sheila Abril Comesaña  
Instituto Teófilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid*

# Hazte *Socio de la SEF*

## SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO **MIEMBRO**

### SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

#### DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

#### BANCO O CAJA DE AHORROS

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

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**. Les saluda atentamente:

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

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

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

Socio Joven (hasta 35 años) :.....20 Euros

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



# II TERTULIAS FARMACOLÓGICAS

21 DE ABRIL DE 2017 (9:15 – 14:00 h)

Facultad Ciencias de la Salud, Campus de Alcorcón,  
Universidad Rey Juan Carlos (Aulario II, Aula 004)

## BLOQUE 1: “DE MOLÉCULAS Y PLANTAS”

- M<sup>a</sup> Isabel Martín Fontelles (URJC)
- Gloria García Lorente (AEMPS)
- M<sup>a</sup> Emilia Carretero Accame (UCM, Soc. Española de Fitoterapia)
- Vicente Baos Vicente (AEMPS, EMA)

## BLOQUE 2: “¿REVOLUCIÓN EN LA ANTICOAGULACIÓN?”

- Visitación López-Miranda González (URJC)
- Antonio Gómez Outes (AEMPS)
- Lucía Villalón Blanco (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, URJC)
- Juan Manuel Ortiz Carranza (Asociación Madrileña de Pacientes Anticoagulados y Cardiovasculares)

**Dirigido a:** Estudiantes de Ciencias de la Salud, Docentes, Investigadores, Profesionales Sanitarios y Pacientes

**Directores:** Rocío Girón, Carlos Goicoechea

**Comité Organizador:** Visitación López-Miranda, Raquel Abalo, Esperanza Herradón, Eva M<sup>a</sup> Sánchez, David Pascual, Gema Vera, Ana Bagüés, Nancy Paniagua, Miguel Ángel Martínez

**ACTIVIDAD RECONOCIDA CON 0.25 CRÉDITOS ECTS (gratuita)**

**Inscripciones:** <https://goo.gl/forms/4vFzjtsQCgD111vG3>

# mycec

## MÁSTER EN MONITORIZACIÓN Y COORDINACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (19ª EDICIÓN)

*más información pinchando [aquí](#)*

INSTITUTO

FUNDACIÓN

TEÓFILO HERNANDO

I+D del Medicamento/Drug Discovery



UAM

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA

DE MADRID