

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

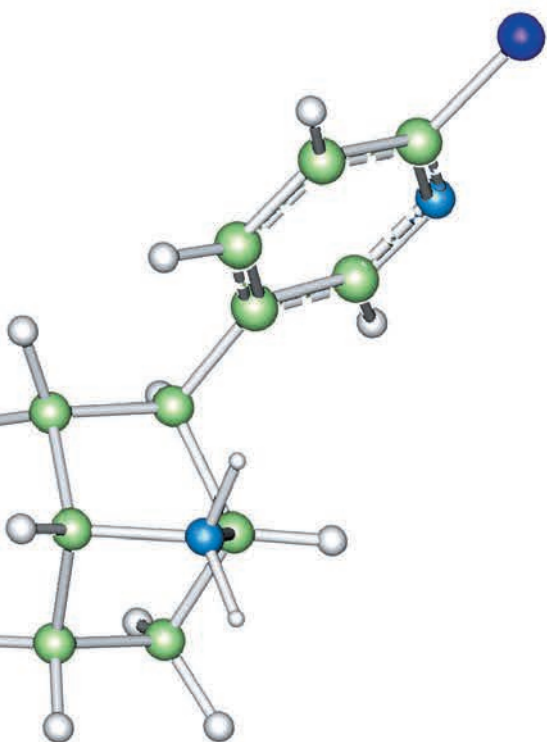
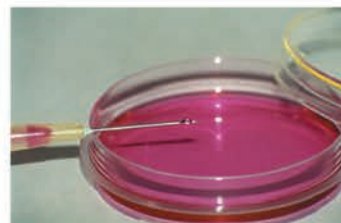
*aft*

VOL.15 Nº4  
DICIEMBRE 2017  
REVISTA  
TRIMESTRAL

Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos



# 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 IV 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

Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

**FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

Sociedad Española de Farmacología  
Dpto. Farmacología. Pabellón III, 1ª PI.  
Facultad de Medicina. UCM  
Avda. Complutense, s/n  
28040 - Madrid  
Telf. +34 647 987 722  
correo-e: [socesfar@socesfar.com](mailto:socesfar@socesfar.com)  
<http://www.socesfar.com>

**FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO**

Instituto Fundación Teófilo Hernando  
Parque Científico de Madrid  
C/ Faraday 7 – Campus de Cantoblanco  
28049 Madrid  
Telf./Fax: 911 923 700  
correo-e: [ith@uam.es](mailto:ith@uam.es)  
<http://www.ifth.es>

CONSEJO DE REDACCIÓN

PRESIDENTE

Antonio García García  
c.e. [agg@uam.es](mailto:agg@uam.es)

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan  
c.e. [luis.gandia@uam.es](mailto:luis.gandia@uam.es)

SECRETARÍA

María Fagoaga Torija  
c.e. [maria.fagoaga@ifth.es](mailto:maria.fagoaga@ifth.es)

COORDINADORES DE SECCIONES

Francisco Abad Santos  
c.e. [francisco.abad@salud.madrid.org](mailto:francisco.abad@salud.madrid.org)

Josep Eladi Baños Diez  
c.e. [josepeladi.banos@upf.edu](mailto:josepeladi.banos@upf.edu)

Santiago Cuéllar Rodríguez  
c.e. [santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com](mailto:santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com)

Cristóbal de los Ríos Salgado  
c.e. [cristobal.delosrios@uam.es](mailto:cristobal.delosrios@uam.es)

Ignacio Galicia de Pedro  
c.e. [ignacio.galicia@ifth.es](mailto:ignacio.galicia@ifth.es)

Jose A. González Correa  
c.e. [correa@uma.es](mailto:correa@uma.es)

Francisco Sala Merchán  
c.e. [fsala@umh.es](mailto:fsala@umh.es)

DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego  
c.e. [arturo.garcia@ifth.es](mailto:arturo.garcia@ifth.es)

MAQUETACIÓN Y EDICIÓN

María Fagoaga Torija  
c.e. [maria.fagoaga@ifth.es](mailto:maria.fagoaga@ifth.es)

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego  
c.e. [estrella.garcia@ifth.es](mailto:estrella.garcia@ifth.es)

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidenta:

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

Junta Directiva del IFTH

Directora:

Manuela García López

Doctor secretario:

Luis Gandía Juan

Director Gerente:

Arturo García de Diego

Vocales:

Antonio García García

Cristóbal de los Ríos Salgado

Javier Egea Maíquez

Rafael León Martínez

Francisco Abad Santos

María Cano Abad

JUNTAS  
DIRECTIVAS

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidenta:

María Isabel Loza García

Secretario:

Amadeu Gavaldà 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

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato

Presidente:

Antonio García García

Vicepresidente:

Julio Ancochea Bermúdez

Director:

Arturo García de Diego

Patrona secretaria:

Manuela García López

Administración

M<sup>º</sup> José Cieza Nava

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Iniesta

Luis Gandía Juan

Paloma Hernando Helguero

Miguel Puerro Vicente

Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico, y está disponible en la web del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento [www.ifth.es](http://www.ifth.es) y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com).

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la FEF/SEF y la FTH. Además, el IFTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad altruistamente.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y 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

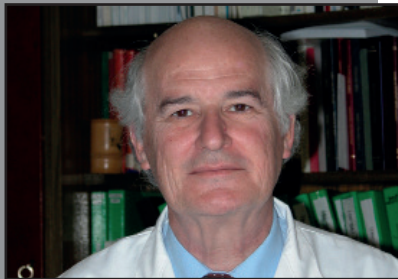
Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos



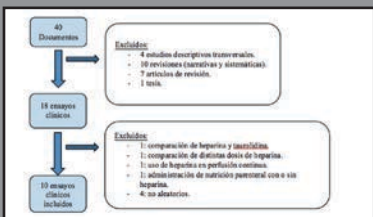
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO



233



235



248

# Vol 15 Nº 4 Índice

233 EDITORIAL DE LA PRESIDENTA  
Lo más destacado de las actividades de la SEF en 2017

235 EDITORIAL DEL DIRECTOR  
El GENN-38 de Almagro

237 EDITORIAL INVITADO  
Mario Luxoro *In memoriam*

240 LA SEF INFORMA  
241 Reposicionamiento: innovación farmacológica con viejos fármacos  
244 La Comisión de Jóvenes Investigadores informan...

246 FARMACOTERAPIA  
246 Recomendaciones para el uso de estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en adultos  
248 Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos

255 FARMACOGENÉTICA  
Utilidad de la medicina de precisión guiada por la farmacogenética en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego

259 MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y BIOSIMILARES  
Biosimilares: impacto económico de su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

264 CULTURA Y FÁRMACOS  
El sueño de Morfeo. los Anestésicos

# diciembre 2017

266

## NUEVOS MEDICAMENTOS

266 Olaratumab (▼lartruvo®): Sarcoma de tejidos blandos

271

## CASOS FARMACOTERÁPICOS

Distonia Aguda inducida por Fármacos

275

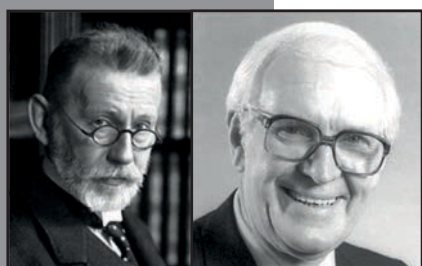
## FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

269 Quinasas duales de cremalleras de leucina y neurodegeneración

270 El supresor tumoral LKB1 ayuda a las células T reguladoras a luchar contra el agotamiento

271 ¿Cómo de buena es la aspirina para pacientes con isquemia cerebral aguda?

272 Más allá de la Vitamina C



294

279

## FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

293

## ERRORES DE MEDICACIÓN

HIDROFEROL 0,266 mg, 10 ampollas bebibles (calcifediol)

294

## EDUCACIÓN MÉDICA

294 The usefulness of the history of science in teaching drug research: a case study

302 Diez años de docencia de Farmacología General en inglés en el Grado en Medicina

313 Del interés de las películas comerciales en la docencia de la farmacología: veinticinco años de historia



318

318

## HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

318 Historiofarmacoetimología de la escopolamina

325 Paul Janssen y el haloperidol

329

## EL FÁRMACO Y LA PALABRA

A NIVEL DE

332

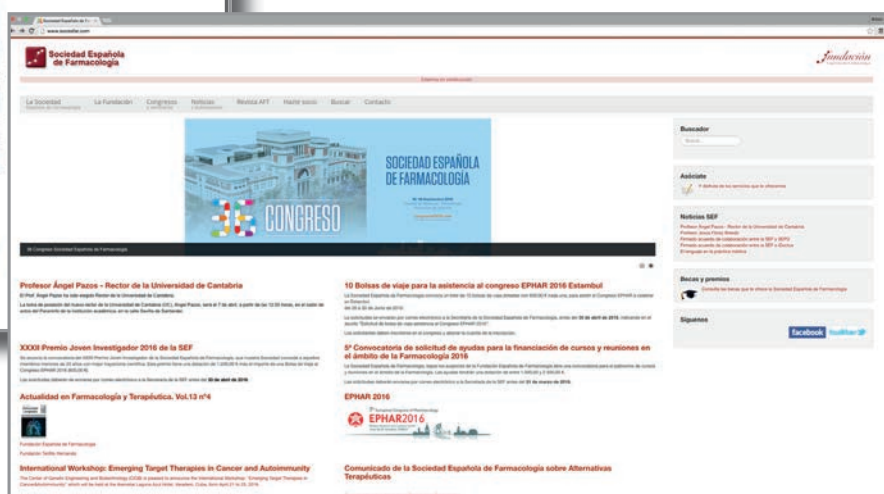
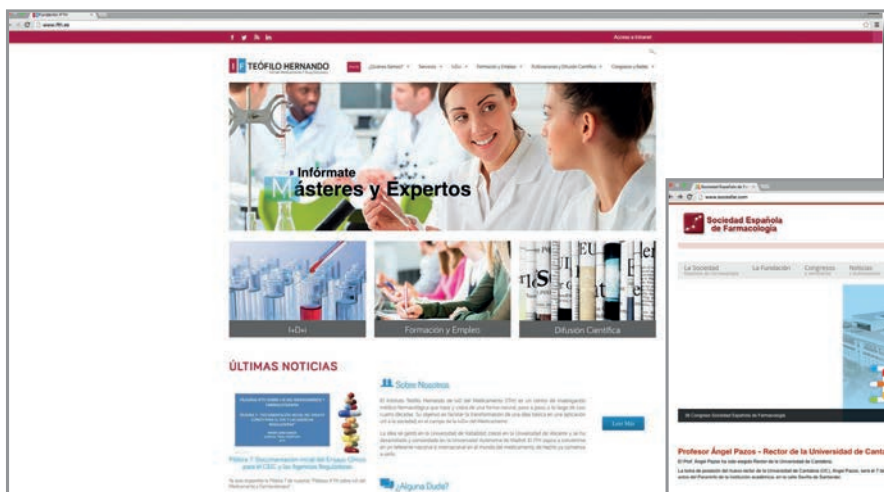
## NORMAS PARA LOS AUTORES

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)





**Mª Jesús Sanz**

Catedrática del  
Departamento de  
Farmacología. Universidad  
de Valencia.

El 37 Congreso de la SEF, que tuvo como invitada a la Sociedad Británica de Farmacología, fue un éxito científico y de participación

# Lo más destacado de las actividades de la SEF en 2017

---

*Queridos amigos/socios: Llegada esta época del año, aprovecho esta editorial para destacar todas aquellas actividades que ha desarrollado la SEF en este periodo anual que finaliza. Como en ocasiones anteriores, la Junta Directiva ha hecho un gran esfuerzo en financiar el máximo número de actividades científicas y de formación relacionadas con la Farmacología. A pesar de las dificultades económicas del entorno que, como no puede ser de otra manera, afectan de forma importante a la Sociedad, se ha hecho una gran labor para captar nuevos fondos y recortar gastos. Así, se han financiado cursos, reuniones, congresos o jornadas que se consideraron de elevada calidad e interés para los socios. Paralelamente, se concedieron todas las bolsas de viaje solicitadas por jóvenes miembros de la SEF para poder asistir al 37º Congreso la Sociedad Española de Farmacología, celebrado el pasado junio en Barcelona.*

---

Como ya indiqué en mi editorial anterior, en ésta quería centrarme en el acontecimiento más destacado de este año, el 37º Congreso la Sociedad Española de Farmacología, que contó por primera vez como invitada a la Sociedad Británica de Farmacología. Sin duda, la internacionalización de la SEF fue una de las grandes apuestas de nuestra Junta Directiva cuando iniciamos nuestra andadura conduciendo a nuestra Sociedad. El éxito fue tal, que se consiguió incrementar en un centenar el número de participantes en nuestro Congreso anual. Desde aquí, nuestro reconocimiento y efusiva felicitación a los tres presidentes del comité organizador, Prof. Baños, Prof. Ciruela y Profa. Vila, así como a todos los componentes del mismo por la gran tarea realizada.

Esta empresa pudo llevarse a cabo con el gran apoyo de la Industria Farmacéutica y otras instituciones nacionales e internacionales tanto públicas como

privadas, a las que agradecemos una vez más su colaboración y patrocinio. Se contó, además, con ponentes de prestigio internacional tanto ubicados en nuestro país como en el extranjero. De hecho, esta fue la dinámica en la mayor parte de las conferencias plenarias y sesiones del Congreso. La internacionalidad de la reunión hizo que todas las conferencias y sesiones se realizasen en inglés. Fue un orgullo comprobar cómo se están preparando las nuevas generaciones ya que todos los investigadores jóvenes presentaron sus resultados en el idioma de la ciencia.

Además, el entorno seleccionado por el comité organizador, contribuyó enormemente al éxito del evento. El hotel sede del congreso facilitó los desplazamientos de una sesión a otra y propició el establecimiento de reuniones y futuras colaboraciones entre los participantes en su agradable terraza. El programa elaborado fue tremendamente atracti-

## Los profesores García Sevilla y García García, Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología en 2016

vo, contando con temas muy diversos y novedosos en nuestra área; así, aprendimos de los nuevos avances en la Farmacología y Toxicología de los transportadores de fármacos, en la Farmacología del dolor, la Isquemia/reperfusión, el Cardiovascular, la inflamación, el Estrés Oxidativo, la Psicofarmacología y la Neurofarmacología, el Cáncer o la Farmacología intestinal y hepática. También se abordó la Farmacología de los productos naturales o la señalización JAK/STAT como nueva diana farmacológica en el tratamiento de distintas patologías. Asimismo, se celebraron sesiones de innovación terapéutica en las que nuevos fármacos que acaban de llegar o van a ser introducidos en el mercado, fueron presentados por especialistas en las distintas áreas.

Paralelamente, la sesión de docencia en Farmacología, que también se impartió en inglés, acaparó la atención de muchos de los asistentes. De hecho, se habló del interés de determinadas series de televisión en el aprendizaje de la Farmacología Clínica, la red interuniversitaria para la innovación docente en Farmacología o el uso del aprendizaje electrónico en la docencia de la Farmacología. Destacar asimismo, las sesiones enfocadas a los intereses de los jóvenes investigadores que iniciaron el Congreso. Una fue dedicada a la Comisión de jóvenes investigadores como las “voces del futuro” y la segunda hacia la orientación de la carrera académica para el joven investigador. En esta ocasión se hizo un esfuerzo especial, ya que la Comisión de jóvenes SEF contó, como es habitual, con el apoyo directo de la Junta Directiva tanto para la organización de las mismas como para el desarrollo de las sesiones. Además, tuvimos la oportunidad de contar con la participación de la doctoranda Gabriela Kinker, del Instituto de Biociencias de la Universidad de Sao Paulo y ganadora del premio Premio José Ribeiro a la mejor comunicación oral presentada en el XXI Latinoamerican Congress of Pharmacology que tuvo lugar en Foz de Iguassu, Brasil en octubre de 2016. Esta es una nueva iniciativa de colaboración entre las Sociedades de Farmacología brasileña y española, en la que los ganadores

de este prestigioso premio podrán asistir a nuestro congreso.

Me gustaría, asimismo, resaltar especialmente un momento verdaderamente entrañable que tuvo lugar en la clausura de nuestro Congreso, la entrega del Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología en 2016, al profesor Jesús García Sevilla, Catedrático de Farmacología de la Universidad de las Islas Baleares (UIB) y presidente de la SEF de 1993 a 1996 y al profesor Antonio García García, Catedrático de Farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y fundador y responsable de la edición de la revista de nuestra Sociedad, “*Actualidad en Farmacología y Terapéutica*”. Ambos, han mostrado una dilatada trayectoria docente e investigadora y han trabajado con gran dedicación en la consolidación de nuestra Sociedad, contribuyendo de forma muy importante al prestigio y reconocimiento de los que disfruta en este momento. El acto se inició con la entrega de una placa conmemorativa a ambos y unas breves palabras de los galardonados. El acto finalizó con un emotivo e inacabable aplauso de todos los asistentes que demostró el gran cariño que toda la Sociedad Española de Farmacología profesa a nuestros queridos profesores.

Me queda animaros a que asistáis al 38º Congreso de la SEF que se celebrará el próximo mes de junio en Santiago de Compostela. Será el primer congreso conjunto con las Sociedades de Farmacología italiana y griega y con la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica, contando además como invitadas con las Sociedades francesa y portuguesa de Farmacología. El comité organizador está haciendo un gran esfuerzo para que este congreso sea de nuevo un éxito científico y de participación.

Finalmente, quiero aprovechar estas líneas para desearos una muy Feliz Navidad y que 2018 venga cargado de dicha y prosperidad.

Con todo cariño,

*María Jesús Sanz*





**Antonio G. García**

Profesor Emérito, Universidad Autónoma de Madrid

El elegante palacio renacentista del Conde de Valdeparaíso en Almagro, ha sido testigo de la reunión anual número 38

## EL GENN-38 de Almagro

Acabamos de celebrar la reunión anual número 38 del Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección (GENN-38) en Almagro, Capital del Teatro Clásico, con su Corral de Comedias único, conservado intacto durante más de tres siglos, cuando nació don Alonso Quijano, Don Quijote de La Mancha, en la cabeza de don Miguel de Cervantes; Almagro, con su impresionante Museo Nacional de Teatro; con sus numerosos palacetes e iglesias, sus calles empedradas a la vieja usanza, la joya de su plaza mayor porticada; los recitales que hemos podido escuchar y sentir en el Corral de Comedias sin techo, con frío, nocturnidad, y llovizna iluminada por la inminente Navidad, fragmentos del inmortal teatro del Siglo de Oro, que culminaron con *La Vida es sueño calderoniana*: <<Y si haremos pues / vivimos en mundo tan singular; / y la experiencia me enseña / que todo el que vive sueña / lo que es, hasta despertar>>.

Estando en Almagro, los miembros más recientes del GENN, profesores Francisco Javier Alcaín Tejada, Alino Martínez Marcos, Juan Fernando Padín Nogueira y demás jóvenes colaboradores de la Facultad de Medicina de Ciudad Real, en la Universidad de Castilla-La Mancha, no tuvieron dificultad para alojar las sesiones del GENN-38 en uno de los numerosos palacetes de Almagro, el del Conde de Valdeparaíso, con dos vistosos patios claustrales, como corresponde a su elegante estilo renacentista.

En Viveiro, Lugo, el programa de cada sesión del libro de resúmenes del GENN-36, organizado por Iago Méndez y Fernando Padín, aparecía precedido e ilustrado con poesías y dibujos de autores gallegos. En Granada, el libro del GENN-37, organizado por Enrique Cobos y Ángeles Montilla, mostró poesía y comentarios de autores andaluces con énfasis, obviamente, en García Lorca. En el libro del GENN-38 de Almagro, Ciudad Real, no podían faltar algunos fragmentos del Quijote y poemas de autores castellano-

manchegos. No debería extrañarnos esta mezcla de ciencia y cultura, tan renacentista ella, pues desde sus orígenes el GENN se asentó en cuatro patas que le hacen irresistible, la ciencia, la cultura, la amistad y la colaboración.

Paco Alcain y Fernando Padín estructuraron las 38 comunicaciones en las sesiones siguientes: canales iónicos, receptores y transducción de señales; homeostasia del calcio y excitotoxicidad; neurofarmacología del dolor; enfermedades neurodegenerativas; neuroprotección frente al estrés oxidativo; neuroprotección en la isquemia cerebral; neurodegeneración y neuroprotección en la retina.

Quizás sorprenda esta temática del actual GENN ya que en la naciente Universidad de Alicante, a principios de la década de 1980, el GENN se inició por un puñado de aficionados a la célula cromafín, canales iónicos, calcio y excitotoxicidad. Más tarde comenzaron a acudir a sus sucesivas reuniones, neurofisiólogos y neurofarmacólogos interesados en la neurotransmisión. Y aún más tarde, cuando daba comienzo el presente siglo, la neurotoxicidad y la neuroprotección, las enfermedades traumáticas e isquémicas del cerebro y las enfermedades neurodegenerativas, irrumpieron con fuerza creciente en las reuniones del GENN. Más y más grupos de excelencia investigadora, incluidos varios químicos médicos, han venido al GENN y, cuando les ha parecido, se han marchado. Pero la oportuna apertura temática, hecha de forma escalonada, espontáneamente y sin traumas, ha permitido que las reuniones prenavideñas del GENN mantengan un número casi "ideal" de asistentes en torno al centenar (en Almagro, 80). Y lo que es más importante, ha evitado que la idea del GENN feneciera, disuelta en tan bonita pero limitada esfera temática de la célula cromafín que, actualmente, sigue contando con una vital presencia en los contenidos de los programas de las sucesivas reuniones.

La temática científica del GENN se realciona con la neurotransmisión y la neuroprotección

La pluridisciplinariedad, la amistad, la buena ciencia y la colaboración han mantenido con vitalidad este grupo de jóvenes y veteranos investigadores

El GENN ha sido una singular experiencia viajera, cultural y científica. No está encorsetada por sociedad científica alguna, ni por redes de investigadores financiadas por entidades públicas, no tiene normas escritas, no hay conferenciantes de postín en sus programas, los jóvenes son los protagonistas y muchos de ellos, ya profesores de universidad o científicos de renombre, han recibido su bautismo como ponentes de comunicaciones orales, en una de sus 38 ediciones. Los jóvenes doctorandos y posdoctorandos que presentaron sus comunicaciones en el Palacio del Conde de Valdeparaiso, sintieron la gran responsabilidad de enfrentarse a un competitivo ambiente de excelencia científica; eran asateados por multitud de preguntas de la audiencia, dirigidas a la clarificación de ideas, la crítica constructiva y siempre, siempre estuvieron presididas por la amistad y respeto por el trabajo de cada joven ponente. En Almagro, como en tantas ocasiones anteriores, está interacción, en el aula, en los cafés, en las escapadas culturales y en las comidas, ha generado un caldo de cultivo ideal para el establecimiento de colaboraciones científicas.

Con la iniciativa de don Arturo García de Diego, director de la Fundación Teófilo Hernando, al GENN-37 de Granada acudieron también los miembros que trabajan en el diseño, coordinación y gestión de los ensayos clínicos, en tareas de formación en másteres y cursos de formación en torno a dichos ensayos clínicos, en temas de calidad y en otros de comunicación y divulgación científica de las actividades del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH), Universidad Autónoma de Madrid. En Almagro este grupo, formado por una docena de profesionales, celebraron sesiones paralelas a las del GENN, para identificar nuevos campos y proyectos de investigación clínica. Tender puentes entre lo básico y lo clínico siempre ha sido

positivo. A partir de ahora, el veterano GENN se complementará con la proyección clínica de lo que hacemos en el laboratorio.

Paco Alcaín agradeció con fundamento los apoyos recibidos de tres sociedades científicas, la Sociedad Española de Farmacología (SEF), la Sociedad Española de Neurociencia (SENC) y la Sociedad Española de Biología Celular. Pero hizo énfasis en el contundente apoyo que, desde la Fundación Teófilo Hernando, prestaron doña María José Cieza y doña Estrella García de Diego a los temas de gestión económica, soporte informático con la web del GENN-38, publicidad externa e interna, e incluso con algunos aspectos de la organización local. El valor de este apoyo se refleja bien en la frase que Paco Alcaín pronunció en el acto de apertura inicial del GENN de Almagro, ante el alcalde de la ciudad y el vicerrector de investigación de la Universidad de Castilla La Mancha: <<No me he enterado de nada de los aspectos económicos, de gestión y de la web del GENN>>.

Ya es tradicional que en la cena de clausura del GENN se elija la sede del próximo así como el presidente del Comité Organizador. En el bellissimo Parador Nacional de Almagro, un antiguo convento, votamos a mano alzada la elección de una de las tres sedes candidatas, Cartagena, Trujillo, o algún recóndito lugar de Asturias. Se eligió por amplia mayoría esta última. Es costumbre en el GENN alternar el cálido sur con el frío norte; estábamos en el centro de España, La Mancha, y la idea de ir al Norte en diciembre del 2018 ganó. La profesora Manuela García López, actual directora del Instituto Teófilo Hernando, aceptó generosamente presidir el Comité Organizador del GENN-39; con ella colaborarán, entre otros, sus dos jóvenes doctorandos asturianos doña Cristina Fernández y don Pablo Duarte. ¡El GENN-38 ha muerto; viva el GENN-39!

*“Crear algo no es difícil, mantenerlo y hacerlo que crezca y se consolide es otra cosa. AFT crecerá y se consolidará sólo si los miembros de la SEF participan en la creación de sus contenidos.  
Vamos por buen camino”(A.G.García).*

Ana M<sup>a</sup> Cárdenas y  
Ricardo Borges

Centro Interdisciplinario  
de Neurociencias de  
Valparaíso, Universidad de  
Valparaíso, Chile, y Unidad  
de Farmacología, Facultad  
de Medicina Universidad  
de La Laguna, España.

Un humilde  
laboratorio en la  
costa del Pacífico  
puso a Chile en el  
mapa de la  
neurociencia

# Mario Luxoro: *In memoriam*



La impresión que produce la primera visita al laboratorio de Montemar, una localidad ahora muy turística de la costa del Pacífico chileno, es una rara mezcla de incredulidad y admiración por la figura de quien lo pusiera en marcha a principios de los años sesenta. Mario Luxoro es muy poco conocido en España, desde aquí queremos contribuir a que ello no siga siendo así.

Luxoro había nacido en Santiago de Chile en 1926 y luego de concluir sus estudios de secundaria ingresó a la Universidad Técnica Federico Santa María de Valparaíso, donde se graduó como Ingeniero Civil Químico. Poco después comenzaría a estudiar Medicina en la Universidad de Chile, estudios que abandonó en tercer curso al recibir una beca de la Fundación Rockefeller para trasladarse al Instituto Tecnológico de Massachusetts en 1953. Allí realizó su Tesis Doctoral en 1957 y publicó su primer trabajo en los *Proceedings of the Natural Academy of Sciences* (1).

Este trabajo, y muchos de los que vinieron después (2-9), lo convirtieron en un devoto del axón gigante del calamar y lo hizo adentrarse en la entonces incipiente electrofisiología y la Biofísica, otra ciencia que se desarrollaba de forma paralela. A ello contribuyó su gran facilidad para las matemáticas. Chileno hasta la médula no tardaría en regresar a su país, tras rechazar una tentadora oferta del MIT.

En aquellos años, no se disponía de equipos que permitiesen estudiar las corrientes iónicas en otras células que no fuesen lo suficientemente grandes para poderlas “pinchar” con los electrodos de entonces. Tampoco la incipiente electrónica permitía cuantificar los trasiegos del sodio, el potasio y el calcio en pequeñas células de mamífero debido al elevado ruido de los equipos de aquellos tiempos. El axón gigante del calamar tiene un calibre cercano a 1 mm y proporciona unas corrientes enormes con las que se caracterizaron las bases iónicas del potencial de acción con el que las neuronas y otras células excitables se comunican.

Los calamares con los que trabajaban científicos como Hodgking, Huxley, Katz, Miledi o Cole en Inglaterra y en la costa Este de los Estados Unidos, eran del tamaño de los que llegan a nuestra mesa. No así los de la costa chilena. Cuando Mario les explicaba que las jibias, el calamar del Pacífico (*Dosidicus gigas*), podía alcanzar el metro y medio, que sus axones debían ser también mayores y que podían seguir obteniéndose cuando la temporada del

calamar se terminaba en el Atlántico, lo miraban con incredulidad. Fue así que persuadió a Kenneth Cole para que enviase a Chile a alguno de sus colaboradores a trabajar con las jibias. Ese fue el inicio de uno de los milagros científicos de la época: –El Laboratorio de Fisiología Celular de Montemar–.

Con no pocas dificultades Luxoro puso en marcha un humilde laboratorio en la Estación de Biología Marina de Montemar en la costa de Reñaca. Tras ser expulsados de allí logró que, con parte de su propio dinero, la Universidad de Chile adquiriese una casa justo enfrente de la anterior. Gracias a más recursos dimanados de la propia Fundación Rockefeller, pudo comprar una barca y contratar los servicios de un experto pescador –José Soto– quien vivió más de cuarenta años en una parte de ella. Al principio los investigadores dormían en tiendas de campaña en el patio interior de la casa, luego fueron acondicionando habitaciones en el piso superior que hacían las veces de laboratorio y alcoba.

Mención especial supuso la llegada de un joven estudiante de Medicina Eduardo “Guayo” Rojas. Desde los primeros días del laboratorio en la Estación de Biología Marina, un motivadísimo Rojas se volcó en impulsar la investigación con los axones de jibias. No era fácil, por alguna razón no registraban corrientes. Pensaron que ello era debido a los equipos caseros de registro que utilizaban en la costa. Así que involucraron dos jibias en hielo y se trasladaron a Santiago (a unas dos horas de carretera), allí funcionaron perfectamente. Las causas del fracaso podían ser dos, los equipos o el hielo. Resultó ser la segunda.

En 1963 Rojas y Luxoro publicarían en *Nature* el primero de una serie de trabajos que colocarían a Chile en el mapa científico de la Fisiología (4) y que iba a atraer a Montemar a la crema de los electrofisiólogos de entonces. Ese fue igualmente, el inicio de la escuela electrofisiológica chilena, que es en nuestra opinión una de las mejores del mundo.

Cuando el fenómeno de “El Niño” hizo desaparecer las jibias de la costa chilena, la investigación de Luxoro se centró en el estudio de la unión neuromuscular en los picorocos (*Megabalanus psittacus*), un marisco similar a una claca de gran tamaño (10-15). Poco después Luxoro

comenzaría a emplear mucho de lo aprendido a su investigación con células cromafines (16-21).

Mario Luxoro permaneció en Chile luego del golpe militar de 1973 y se mantuvo firme durante la larga noche de la dictadura de Pinochet, cuando la mayor parte de aquellos, y otros muchos, científicos tuvieron que salir del país.

Cuando entramos por primera vez en aquella modesta edificación, a escasos metros de los rompientes de Reñaca, uno no imagina que tras aquellas humildes paredes se albergaran los laboratorios responsables de uno de los mayores hitos científicos acaecidos en la historia de la América del Sur. Cuando en una conversación con los colegas alguien se queja de su precariedad de medios, inconscientemente el pensamiento te lleva hacia el olor a humedad de aquellas habitaciones donde las mesas anti-vibratorias, los estiradores de electrodos, los amplificadores y hasta los micromanipuladores fueron construidos por las manos de Luxoro y los suyos en aquel lugar tan apartado del mundo. Conocemos muy bien lo que para un científico significa el aislamiento, y lo hemos sufrido. Nada que ver con lo que fue para ellos trabajar allí, sin embargo, lo hicieron. Para el primer trabajo en *Nature*, Mario y Guayo trabajaron simultáneamente en dos equipos diferentes pero compartiendo el mismo osciloscopio. Recordemos que entonces, sin ordenadores, las señales se registraban y se fotografiaban directamente del osciloscopio con una Polaroid. Allí habilitaron una vieja bobina de cable para convertirla en la mesa del comedor, unas tablas y unos cristales de dudoso origen permitieron agrandar el segundo piso. Utilizaron el reverso de un cartel de tráfico para construir la pantalla de proyección de la sala de seminarios. Cuando las autoridades académicas hostiles intentaron boicotearles cortando el suministro eléctrico del edificio, obtuvieron la luz “prestada” gracias a cables conectados a un poste del alumbrado público. Porque a la postre la principales armas del científico son la voluntad y la persistencia. A ello unieron inteligencia y talento. Ni siquiera el maremoto que se llevó buena parte del laboratorio y su equipo los hizo desistir.

Cuando Luxoro se volvió a Santiago a liderar la reforma universitaria, una segunda generación de científicos (Francisco Bezanilla, Ramón Lato-

Luxoro proporcionó la primera demostración de que las proteínas, en lugar de los lípidos, están implicados en el flujo de iones a través de la membrana plasmática del nervio, participando en la generación del potencial de acción

re, Cecilia Hidalgo, Julio Vergara, Juan Bacigalupo, Illani Atwater y Verónica Nassar-Gentina, entre otros) fue capaz de llevar al Montemar a su época dorada. Lo que sorprende a cualquier europeo que habla con esta gente es lo sólida que es su formación. Mario les enseñó a construir amplificadores, filtros de ruido, generadores de señales, estimuladores desde cero. Es muy difícil que los puedas engañar con tecnología "opaca". Aprendieron a manejar torno y fresa para construirse aparatos cada vez más complejos, ahora no es de extrañar que estos chilenos diseñen y construyan sofisticados microscopios, sistemas de fuerzas atómicas, láseres...

Mario Luxoro fue galardonado muchas veces, su gran pena fue que su padre no pudiese ver cómo le otorgaban el Premio Nacional de Ciencias Naturales en el año 2000. Fue Decano de la Facultad de Ciencias y Director de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile.

Luxoro proporcionó la primera demostración de que las proteínas en lugar de los lípidos, están implicados en el flujo de iones a través de la membrana plasmática del nervio, participando en la generación del potencial de acción (4). Un segundo logro importante de Luxoro fue su reconocimiento del estado dinámico del calcio intracelular (8-9). Fue más allá al proponer un modelo que permite el cálculo de la concentración

de calcio intracelular, las constantes cinéticas para la unión del calcio y la liberación de neurotransmisores, su permeabilidad de membrana y en el acoplamiento excitación-contracción en las fibras musculares gigantes del *Balanus* (11, 14, 15).

El laboratorio de Montemar dejó de ser una construcción aislada cuando toda la costa de Reñaca se llenó de construcciones turísticas que cada verano atraen a miles de veraneantes. Entonces aquella humilde casa, en primera línea de playa, cobró un gran valor para las depauperadas arcas de la Universidad de Chile. Se puso en venta. La reacción unánime internacional paró aquella barbaridad (22) y hoy, rebautizado como "*Laboratorio de Fisiología Celular, Mario Luxoro*" ha vuelto a ver como los axones vuelven a mostrarnos sus potenciales de acción. Hay corrientes tan diminutas que en muchas células no pueden estudiarse, ahora viejos conocidos (Francisco "Pancho" Bezanilla, Ramón Latorre y Miguel Holmgren) lo están haciendo allí, y nuevas generaciones de electrofisiólogos chilenos vuelven a dar vida a este templo que un día iluminara la Ciencia del Cono Sur (23-24).

Mario Luxoro falleció en Diciembre de 2016. Tenía 90 años.

Los autores queremos mostrar nuestro agradecimiento al Dr. Ramón Latorre por sus comentarios a esta reseña.

## BIBLIOGRAFÍA

- Luxoro M (1958) Proc Natl Acad Sci USA 44: 152-1565.
- Luxoro M (1960) Nature 188: 119-1208
- Luxoro M, Rojas E, Wittig E (1963) J Gen Physiol 46: 1109-1121
- Rojas E, Luxoro M (1963) Nature 199: 78-79
- Tasaki I, Luxoro M (1964) Science 145: 1313-1315
- Tasaki I, Luxoro M, Ruarte R (1965) Science 150: 899-901
- Luxoro M, Canessa M, Vargas F (1965) Excerpta Med Intl Congr Ser 87: 507-514
- Luxoro M, Riseti S (1967) Biochem Biophys Acta 135: 368-370
- Luxoro M, Yañez E (1968) J Gen Physiol 51: 115s-122s
- Bacigalupo J, Luxoro M, Riseti S, Vergara C. (1979) J Physiol. 288: 301-12.
- Hidalgo J, Luxoro M, Rojas E (1979) J Physiol. 288: 313-30.
- Alvarez R, Luxoro M, Nassar-Gentina V, Szklarz G. (1980) Q J Exp Physiol. 65: 199-205.
- Luxoro M, Nassar-Gentina V (1984) Q J Exp Physiol. 69: 235-43.
- Rojas E, Nassar-Gentina V, Luxoro M, Pollard ME, Carrasco MA (1987) Can J Physiol Pharmacol. 65: 672-80.
- Rojas E, Nassar-Gentina V, Pollard ME, Luxoro M. (1992) Adv Exp Med Biol. 311: 305-17.
- Nassar-Gentina V, Luxoro M, Urbina N. (1991) Comp Biochem Physiol C. 100: 495-500.
- Nassar-Gentina V, Aguilar P, Luxoro M. (1992) Comp Biochem Physiol C. 102: 745-9.
- Nassar-Gentina V, Luxoro M. (1992) Comp Biochem Physiol C. 101: 219-25.
- Nassar-Gentina V, Bonansco C, Luxoro M. (1993) Comp Biochem Physiol C. 105: 513-20.
- Nassar-Gentina V, Rojas E, Luxoro M. (1994) Cell Calcium. 16: 475-80.
- Luxoro M, Nassar-Gentina V, Rojas E. (1997) Mol Cell Biochem. 170: 65-73.
- Borges, R.; Viveros, O.H. and Latorre, R. (2006) Science 311:1866.
- Castillo, J.P. De Giorgis, D., Basilio, D., Gadsby, D.C., Rosenthal, J.J., Latorre, R., Holmgren, M., and Bezanilla, F. (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108:20556-61
- Castillo, J.P., Rui, H., Basilio, D., Roux, B., Latorre, R., Bezanilla, F., and Holmgren, M. (2015). Nature Comm. 6:7622.

# la SEF informa

LA SEF INFORMA



## Sociedad Española de Farmacología

### **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Telf./Fax: 93 487 41 15

e-mail: [socesfar@socesfar.com](mailto:socesfar@socesfar.com)

<http://www.socesfar.com>

### Socios Corporativos

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

## Reposicionamiento: innovación farmacológica con viejos fármacos

El reposicionamiento de fármacos permite encontrar nuevas indicaciones terapéuticas para medicamentos ya aprobados. Esta estrategia ofrece la posibilidad de cubrir el tratamiento de una necesidad médica con mayor rapidez y a menor coste que desarrollando un programa completo de primero en su clase (first-in-class) para una nueva entidad química (NCE), ya que se parte de un conocimiento previo de la farmacocinética y la seguridad de los candidatos a reposicionamiento.

Se estima que un porcentaje significativo de medicamentos podría ser aprobado cada año, para nuevas indicaciones, siguiendo esta estrategia. Sin embargo, el ahorro de tiempo y costes solo resulta eficiente si la vía de administración y la ventana terapéutica son similares.

Las limitaciones desde el punto de vista económico incluyen: la dificultad para obtener retornos económicos y de propiedad intelectual; los datos sobre eficacia/seguridad suelen ser limitados dada la confidencialidad en los entornos industriales, si se trata de diferentes compañías, con la dificultad añadida de explorar indicaciones terapéuticas complejas de forma sistemática. La falta de innovación, unida a la complicación económica y de propiedad intelectual, hace que la mayoría de las empresas farmacéuticas no incluyan el reposicionamiento en sus portafolios de descubrimiento de fármacos, excepto en programas muy tempranos de pruebas de principio que se comentarán más adelante.

Por tanto, el acceso a datos industriales, la motivación de explorar indicaciones mediante estrategias innovadoras y la formación de consorcios público-privados que cubran todos los aspectos mencionados, son componentes clave para el éxito de los programas de reposicionamiento. Estos programas representan una oportunidad de interés, por ejemplo, en enfermedades raras, al menos en términos de calidad de vida en el corto/medio plazo.

### ESTRATEGIAS DE REPOSICIONAMIENTO

Respecto a las estrategias para llevar a cabo el reposicionamiento de fármacos, existen múl-

tiples posibilidades, entre ellas:

- **Reposicionamiento por azar.** En muchos casos los hallazgos que han llevado al reposicionamiento han sido fruto de la casualidad. Un ejemplo clásico es el silденаfilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho y que acabó siendo comercializado con gran éxito como *blockbuster* para tratar la disfunción eréctil; o la azidotimidina, que fracasó como antitumoral, pero se comercializó como antiviral para el VIH.
- **Reposicionamiento basado en estrategias sistemáticas:** Cada vez más, los hallazgos casuales se sustituyen por estrategias más sistemáticas. Se explota el conocimiento público y privado farmacológico, biomédico, genómico, químico, etc. La información relevante de la diana y la patología se maneja mediante estrategias de minería de datos (Big Data) para descubrir conexiones no conocidas entre fármaco-diana-enfermedad. Por ello, los más de 3.000 fármacos aprobados, así como aquellos que alcanzaron ensayos clínicos y para los que hay datos en humanos, representan un recurso extraordinariamente valioso, especialmente cuando están recopilados en forma de quimiotecas para ensayos de screening. Como ejemplo de esta estrategia, la aplicación de un algoritmo de análisis de perfiles genéticos basado en la similitud, tras el tratamiento con fármacos en múltiples líneas celulares, permitió proponer que el fasudil (un inhibidor de Rho-kinasa) podría reposicionarse para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos (Iorio y cols., 2010). Esta oportunidad de aplicar el conocimiento, fue la que llevó a la Iniciativa de Medicinas Innovadoras europea (Innovative Medicines Initiative, IMI) a identificar la necesidad del acceso a toda la información disponible de un modo integral para el avance del descubrimiento de fármacos. Así, surgió el pro-

María Isabel Loza\*, José Brea, Eduardo Domínguez, Begoña Roibás  
Grupo de investigación Biofarma  
Departamento de Farmacología. Universidad de Santiago de Compostela  
Facultad de Farmacia.  
Centro de Investigación CIMUS. Instituto de Investigaciones Sanitarias (IDIS)

\* Autora para la correspondencia: María Isabel Loza. [mabel.loza@usc.es](mailto:mabel.loza@usc.es)

yecto IMI OPENPHACTS (Ratnam y cols., 2014) cuyo objetivo fue el de integrar la información dispersa en las múltiples bases de datos para acelerar la identificación de nuevas conexiones entre gen-diana-compuesto-enfermedad mediante búsquedas semánticas.

Reposicionamiento basado en la eficacia (prueba de concepto) en enfermedades raras. Además del valor intrínseco de encontrar fármacos para las enfermedades raras con necesidades médicas no cubiertas, estas enfermedades representan también una oportunidad en sí mismas para identificar estrategias prometedoras de tratamiento de las enfermedades comunes. Las enfermedades raras suelen ser un modelo humano de patología basado en el significado de los cambios genéticos/proteicos por exceso o por defecto. Además, en estas enfermedades es más sencilla la aprobación de nuevos fármacos dada su categoría de enfermedades huérfanas y ello permite validar, tanto nuevos conceptos terapéuticos (mecanismos), como la eficacia de los fármacos reposicionados. Una vez demostrada la eficacia clínica del fármaco se puede solicitar su aprobación para las enfermedades comunes susceptibles de beneficiarse de la nueva indicación. Un ejemplo lo constituye el Síndrome de Marfan, una enfermedad sistémica del tejido conectivo con una prevalencia de 1:5000 personas. Afecta al globo ocular, al sistema esquelético y al sistema cardiovascular, pudiendo llevar a la muerte por la rotura de la aorta (Dietz, 2010; Judge y Dietz, 2005). En 1991 se identificaron las mutaciones en el gen de la proteína fibrilina I como causantes del Síndrome de Marfan por provocar la alteración de la señalización de TGF $\beta$  (Dietz y cols., 1991). En modelos animales de la patología, con mutaciones en fibrilina I, se observó que el losartán rescataba el crecimiento aórtico normal (Habashi y cols., 2006). Tras su reposicionamiento para esta indicación, los primeros datos de nueve ensayos clínicos con losartán concluyeron que se corrigen los problemas aórticos en niños con Síndrome de Marfan (Brooke y cols., 2008; Lacro y cols., 2013). Los resultados se extienden ahora más allá del Síndrome de Marfan, a otras vasculopatías

en las que está implicado el TGF $\beta$ , como la válvula aórtica bicúspide asociada a aneurisma, que afecta al 1% de la población.

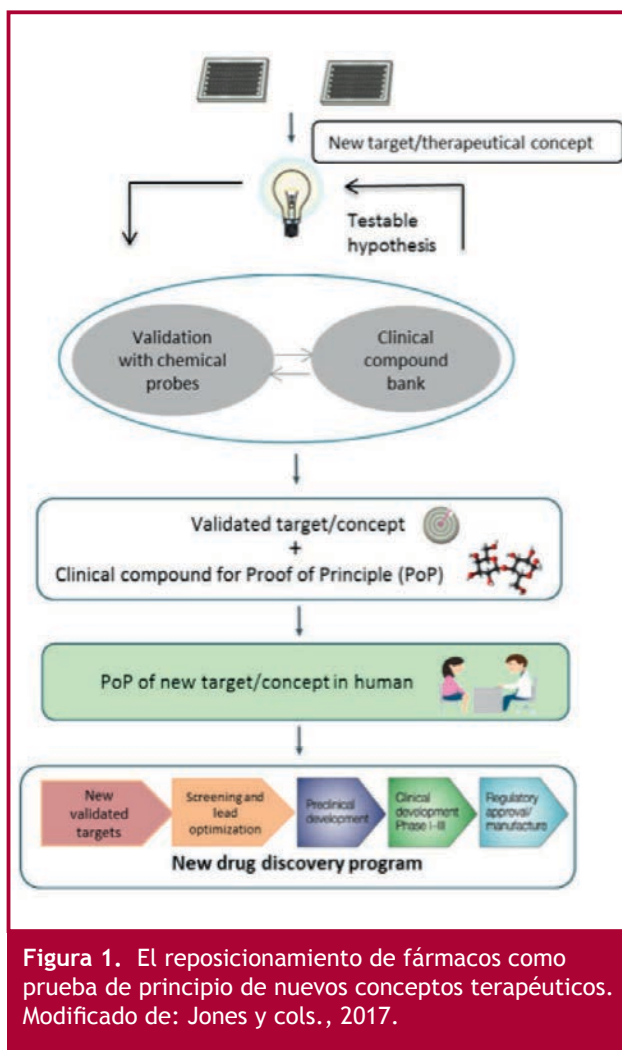
- **Reposicionamiento basado en ensayos fenotípicos:** Esta estrategia parte de la identificación de fenotipos de patologías con impacto clínico y del estudio de fármacos conocidos sobre estos fenotipos. De este modo, no sólo se pueden identificar compuestos con el efecto deseado sobre el fenotipo de interés para plantear su reposicionamiento, sino que, además, permite identificar nuevos conceptos y dianas terapéuticas por deconvolución, sobre los que se pueden comenzar programas de descubrimiento de fármacos más específicos, en paralelo al reposicionamiento con el fármaco ya existente.

#### REPOSICIONAMIENTO PARA PRUEBAS DE PRINCIPIO (POP) DE NUEVOS CONCEPTOS TERAPÉUTICOS.

Como se desprende de las dos últimas estrategias de reposicionamiento mencionadas, los fármacos conocidos representan también herramientas de validación de nuevos conceptos terapéuticos que pueden llevarse a prueba de principio en humanos sin esperar a desarrollar un nuevo fármaco primero en su clase (first-in-class); esto reduce sustancialmente el tiempo y el coste de tener una primera noción de su eficacia clínica lo cual es, en sí mismo, una estrategia de minoración del riesgo. Por ello, está apareciendo con mucha fuerza, en el ámbito del descubrimiento de fármacos first-in-class, el reposicionamiento para la prueba de principio de nuevos mecanismos disruptivos (ver figura) (Jones y cols., 2017).

Un ejemplo ilustrativo de esta estrategia son los resultados obtenidos por nuestro equipo en los proyectos Innopharma y PRIS (proyectos llevados a cabo en Galicia con fondos de Desarrollo Regional a través del MINECO y de la Xunta de Galicia) para la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos en ictus isquémico. El grupo del Dr. José Castillo, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, propuso un nuevo mecanismo de acción para disminuir las secuelas del ictus isquémico, basado en el atrapamiento del glutamato plasmático para reducir su excitotoxicidad.





En la plataforma Innopharma se identificó, mediante cribado de alto rendimiento (HTS) que la riboflavina inhibe la formación de glutamato en un 30-40%. Los estudios preclínicos en animales de experimentación permitieron validar el uso de este compuesto para disminuir los niveles centrales y periféricos de glutamato y el daño neurotóxico. Con estos resultados, se llevó a cabo un estudio de Prueba de Principio clínica en 50 pacientes, en los que se comprobó que el tratamiento con riboflavina producía un descenso de los niveles plasmáticos de glutamato. Mediante este abordaje se redujo riesgo para el nuevo concepto terapéutico, se ha iniciado un programa de descubrimiento de fármacos con NCEs que permitan obtener una mayor reducción de los niveles de glutamato plasmático (Castillo y cols., 2016).

En resumen, el reposicionamiento permite acortar el coste y el tiempo del proceso de descubrimiento de fármacos con distintas aproximaciones estratégicas (reposicionamiento por azar, basado en estrategias sistemáticas, por prueba de concepto en enfermedades raras o basado en ensayos fenotípicos). Además, representa una alternativa para disminuir el riesgo de programas first-in-class mediante la realización de pruebas de principio para nuevos conceptos terapéuticos en humanos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2008; 358(26):2787-95.
- Castillo J, Loza MI, Mirelman D, Brea J, Blanco M, Sobrino T, Campos F. A novel mechanism of neuroprotection: blood glutamate grabber. *J Cereb Flow Metab.* 2016; 36(2):292-301.
- Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Currstin SM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature.* 1991; 352(6333):337-9.
- Dietz HC. TGF-beta in the pathogenesis and prevention of disease: a matter of aneurysmic proportions. *J Clin Invest.* 2010; 120:403-7.
- Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Co-hn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006; 312(5770):117-21.
- Iorio F, Bosotti R, Scacheri E, Belcastro V, Mithbaokar P, Ferriero R, Murino L, Tagliaferri R, Brunetti-Pierri N, Isacchi A, di Bernardo D. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(33):14621-6.
- Jones LH, Bunnage ME. Applications of chemogenomic library screening in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16(4):285-296.
- Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005; 366(9501):1965-76.
- Lacro RV, Guey LT, Dietz HC, Pearson GD, Yetman AT, Gelb BD, Loeys BL, Benson DW, Bradley TJ, De Backer J, Forbus GA, Klein GL, Lai WW, Levine JC, Lewin MB, Markham LW, Paridon SM, Pierpont ME, Radojewski E, Selamet Tierney ES, Sharkey AM, Wechsler SB, Mahony L; Pediatric Heart Network Investigators. Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J.* 2013; 165(5):828-835.
- Ratnam J, Zdrzil B, Digles D, Cuadrado-Rodriguez E, Neefs JM, Tipney H, Siebes R, Waagmeester A, Bradley G, Chau CH, Richter L, Brea J, Evelo CT, Jacoby E, Senger S, Loza MI, Ecker GF, Chichester C. The application of the open pharmacological concepts triple store (open PHACTS) to support drug discovery research *PLoS One.* 2014;9(12):e115460.



Estimados amigos,

El pasado mes de junio, celebramos en Barcelona el XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), teniendo como invitada a la Sociedad Británica de Farmacología (British Pharmacological Society), dando inicio a próximas colaboraciones con otras sociedades de farmacología de otros países.

Gracias a la SEF, la Comisión de Jóvenes Investigadores (CJI-SEF) tuvo la oportunidad de organizar y darse a conocer a través de la primera sesión del congreso, ponencias a cargo de Patrice Marques y Aida Collado, donde se recibieron inquietudes, sugerencias y críticas constructivas por parte de los asistentes, permitiéndonos enfocar algunos puntos de interés para mejorar como sociedad, tales como organizar charlas científicas involucrando a investigadores senior, difundir los avances de la farmacología en España, y mejorar la comunicación, participación y unión entre los jóvenes investigadores en farmacología.

La segunda sesión inició con la ponencia de Sergio Montserrat, miembro de la CJI-SEF, quien nos contó cómo obtener y elaborar un buen Curriculum vitae desde la etapa

pre-doctoral y seguir siendo competitivos luego de finalizar el doctorado; seguido de las ponencias de dos jóvenes investigadores con postdoctorado en el extranjero: Tania Romacho (investigadora postdoctoral en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), a través de un contrato Juan de la Cierva) y Eduardo Oliver (investigador en el Programa Posdoctoral Internacional del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), con contrato Marie Curie) quienes nos contaron sus experiencias en el campo científico laboral, estimulándonos a seguir adelante a pesar del gran sacrificio que supone la investigación. Sus testimonios y palabras de apoyo motivarán a muchos jóvenes investigadores a luchar con dedicación y perseverancia por sus objetivos.

Un sincero agradecimiento a la SEF y a la Junta Directiva de la SEF, ya que hicieron posible tener como invitados a jóvenes investigadores con trayectoria científica en las sesiones descritas y ayudarnos en parte de la organización.

Queremos felicitar a Eduardo Oliver y Miguel Romero porque fueron los ganadores del Premio Joven Investigador 2016, y a Sergio Montserrat por obtener el Premio Joven Investigador 2017, premios otorgados por la SEF. Este reconocimiento destaca la



Inauguración de las sesiones organizadas por la Comisión de Jóvenes Investigadores (CJI-SEF), junto a las ponentes invitadas Gabriela Kinker y Tania Romacho.

trayectoria de investigadores menores de 35 años, como Eduardo por varios artículos científicos publicados entre ellos “The zinc transporter ZIP12 regulates the pulmonary vascular response to chronic hipoxia” (Nature, 2015; 524:356-360); Miguel representando a la Universidad de Granada con una producción de 39 artículos científicos y tesis dirigidas; y a Sergio desde la Universidad de Sevilla por más de 20 publicaciones, 2 patentes y tesis dirigidas.

Por último, nos gustaría resaltar la oportunidad que tuvimos de compartir con Gabrie-

la Kinker, estudiante de doctorado del Instituto de Biociencias de la Universidad de São Paulo, quien representó a la Sociedad Brasileña de Farmacología (SBFTE; <http://www.sbfte.org.br>), comenzando así a crear una red de contactos con jóvenes investigadores de diferentes Sociedades de Farmacología que finalizamos con una cena de fraternidad. Esperamos honestamente que sea la primera de muchas y poder realizar proyectos en conjunto.

### *Comisión de Jóvenes Investigadores*



Red de contactos y cena con jóvenes investigadores de todo España, ciudad de Barcelona

# Recomendaciones para el uso de estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en adultos

La USPSTF ha publicado las recomendaciones para el uso de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en adultos, el 15 de noviembre de 2016 en el JAMA

La USPSTF (United States Preventive Services Task Force) ha publicado las recomendaciones para el uso de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en adultos, el 15 de noviembre de 2016 en el JAMA (Journal of the American Medical Association), donde se recomienda el uso generalizado de estatinas para la prevención de enfermedad cardiovascular. Principalmente incorpora el uso de dosis bajas o medias de estatinas en adultos entre 40 y 75 años sin historia de enfermedad cardiovascular, pero con uno o más factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, diabetes, hipertensión o tabaquismo) y a aquellos que presentan un riesgo mayor al 10% de presentar un evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio, ictus) en los próximos 10 años (Nivel B de recomendación) y en aquellos con un riesgo entre el 7,5% y el 10% (Nivel C de recomendación).

La evidencia es insuficiente para los beneficios y riesgos del uso de estatinas en adultos mayores de 76 años. Se aconseja a los clínicos determinar el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en 10 años utilizando ecuaciones de cohorte desarrolladas por el ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association). Las nuevas recomendaciones no se aplican a pacientes con riesgo muy elevado, así como individuos con hipercolesterolemia familiar o aquellos con niveles de LDL (Low Density Lipoprotein) por encima de 190 mg/dL. Sin embargo, existe un debate acerca del uso de estatinas para la prevención de enfermedad cardiovascular debido a la

existencia de brechas de evidencia. Dichas brechas han llevado a cuatro diferentes grupos de recomendaciones mayores en cuanto a estatinas,

Las guías difieren con respecto a los niveles específicos de LDL y umbrales para iniciar el tratamiento con estatinas, principalmente por falta de evidencia. También existen brechas de investigación con respecto a los beneficios de las estatinas en la prevención de enfermedad cardiovascular, la evidencia para tratar pacientes asintomáticos con estatinas no alcanza a merecer un nivel de recomendación B o incluso C. Todos los ensayos incluidos en la revisión de evidencia, excepto uno, fueron patrocinados por la industria farmacéutica, los cuales pueden reportar mayores beneficios y menos efectos adversos que aquellos estudios sin ataduras comerciales. Muchos estudios no informan de los efectos nocivos comunes, como mialgias y debilidad, los cuales afectan significativamente a la calidad de vida del paciente, y algunos estudios sugieren un aumento del riesgo para desarrollar disfunciones cognitivas y diabetes.

Los datos aportados por los ensayos clínicos representan un buen comienzo, pero deben estar complementados con el amplio espectro de experiencia clínica. Ya que la aterosclerosis se desarrolla a lo largo de décadas, valorar el riesgo a largo plazo y no a 10 años en adultos jóvenes puede identificar a aquellos que se beneficien de tratamiento temprano y agresivo. Sin embargo, es necesario realizar más investigación para entender los riesgos acumulativos y beneficios de la terapia con estatinas a lar-

DANIEL R. ROMERO  
PALACIÁN

Servicio de Farmacología  
Clínica, Hospital  
Universitario de la Princesa

Para estandarizar las pautas para la administración de estatinas en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular es necesario realizar más investigación independiente de la industria farmacéutica.

go plazo en individuos menores de 40 años. Debido a que existen brechas importantes en la literatura respecto a la identificación adecuada de aquellos pacientes entre 40 y 75 años, y aquellos mayores de 75 años que puedan beneficiarse de terapia con estatinas, ya que los estudios infra-representan a los pacientes mayores, por lo que se ha sugerido extrapolar los datos de pacientes más jóvenes.

Algunos clínicos indican con precaución el tratamiento con estatinas en prevención primaria, dada la escasez de evidencia respecto a la relación riesgo-beneficio, por lo que recomiendan reenfocar los esfuerzos en la promoción de la salud a través del control de factores de riesgo cardiovascu-

lar mediante la promoción de una dieta cardio-saludable, actividad física regular y la suspensión del hábito tabáquico. Dada la brecha de evidencia científica aún vigente, la práctica clínica habitual se presta para dar paso a la experiencia clínica y la toma de decisiones conjunta entre el médico y el paciente. Para estandarizar las pautas para la administración de estatinas en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular es necesario realizar más investigación independiente de la industria farmacéutica.

Las recomendaciones de la USPSTF están disponibles en el portal:

[www.uspreventiveservicestaskforce.org](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org)

#### BIBLIOGRAFÍA

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
2. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2008-2024.
3. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):1997-2007.
4. Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? *N Engl J Med*. 2012;366(19):1752-1755. **NOTA:** Modificado de: Hackethal, V. USPSTF Finalizes Statin Recommendations for CVD prevention. *Medscape*. Nov 14, 2016.

# Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos

**Actualmente la técnica más utilizada es la heparinización de la vía, es decir, el uso de heparina como agente anticoagulante para mantener funcionando un acceso venoso.**

## INTRODUCCIÓN

La canalización y uso de accesos venosos es una de las actividades que lleva a cabo el personal de enfermería, y no sólo conlleva canalizar el catéter, fijarlo y usarlo, sino también mantenerlo en funcionamiento para poder utilizarlo siempre que sea necesario.

Dicho mantenimiento es esencial ya que se trata de un acceso directo al torrente sanguíneo que puede ser de vital importancia tanto ante una situación crítica (administración de medicación en una parada cardiaca) como durante un periodo de hospitalización en el que el paciente puede recibir medicación intermitente con intervalos variables (cada 6, 8, 12 o incluso 24 h). Es por ello que las enfermeras nos encargamos de “limpiar” las vías tras su uso, para no sólo mantenerlas permeables y poder así seguir utilizándolas para posteriores tratamientos sino también para evitar infecciones que puedan afectar al paciente.

Si bien la mayoría del colectivo enfermero está de acuerdo en la necesidad de permeabilizar la vía tras su uso, no todos tienen tan claro cuál es la mejor forma de hacerlo. El motivo de esta incertidumbre reside en la falta de protocolos individualizados para cada tipo de unidad, catéter o paciente que guíen la práctica clínica enfermera. Por ello, cada profesional hace lo que cree oportuno, lo que, por su

experiencia, ha visto que funciona, lo que han leído en la poca bibliografía que hay o lo que ve que hacen sus compañeras.

Actualmente la técnica más utilizada es la heparinización de la vía, es decir, el uso de heparina como agente anticoagulante para mantener funcionando un acceso venoso; por otro lado, parte del colectivo enfermero, prefiere el uso de suero salino por los posibles efectos secundarios que la administración de heparina pueda causar.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es encontrar la evidencia científica que sustente la utilización de heparina como solución para mantener permeables los catéteres con vistas a reducir las complicaciones que puedan surgir de un mal uso o administración de dicho fármaco, ofreciendo como posible alternativa el suero salino.

## MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática. Para la búsqueda de artículos se utilizaron las siguientes bases de datos: PUBMED, BVS CINAHL, COCHRANE, SciELO, SCOPUS y Clinical trials.

Se buscaron los siguientes términos en las distintas bases de datos: Heparin, heparin solution, heparin saline (MeSH)/heparina, solución heparinizada (DeCS) y “Saline, chloride saline, 0,9% saline solution/ suero salino, salino al 0.9%” con el suben-

cabezamiento “venous access, catheter/ acceso venoso, catéter venoso”; “lock, locking solution”; “Flush, flushing solution”. Se incluyeron publicaciones escritas tanto en español como en inglés.

En la selección de documentos se utilizó como criterio de inclusión aquellos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia de la heparina frente al suero salino como solución para mantener permeable un acceso venoso.

Se descartaron aquellos estudios que estuviesen relacionados con hemodiálisis o con cirugías cardiovasculares, que comparasen la heparina con otro fármaco (taulidina o citrato entre otros) o que asociaran la heparina a otra solución (nutrición parenteral), así como los estudios no controlados o no aleatorizados, los estudios repetidos o las revisiones.

Para el análisis de resultados, los distintos ensayos clínicos encontrados en las búsquedas han sido agrupados en dos categorías: accesos venosos centrales y accesos venosos periféricos. Estos, a su vez,

se han dividido en dos subgrupos según el tipo de población elegido como muestra para el ensayo clínico: adultos o niños (principalmente neonatos).

## RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica, se obtuvieron 648 resultados cuyo título respondía a los términos de búsqueda introducidos en las bases de datos. Tras la lectura de los resúmenes de esos 648 resultados, se descartaron los documentos repetidos, aquellos relacionados con el uso de la heparina en cirugías, o en accesos arteriales en vez de en venosos, así como los documentos que hacían referencia al uso de heparina en hemodiálisis o como tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Los resultados, por tanto, se vieron reducidos a 40 documentos finales que trataban sobre el uso de la heparina como anticoagulante para mantener permeable un acceso venoso. Una vez revisados estos 40 documentos encontrados, fueron 10 los ensayos clínicos que cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión como muestra la Figura 1.

En la selección de documentos se utilizó como criterio de inclusión aquellos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia de la heparina frente al suero salino como solución para mantener permeable un acceso venoso

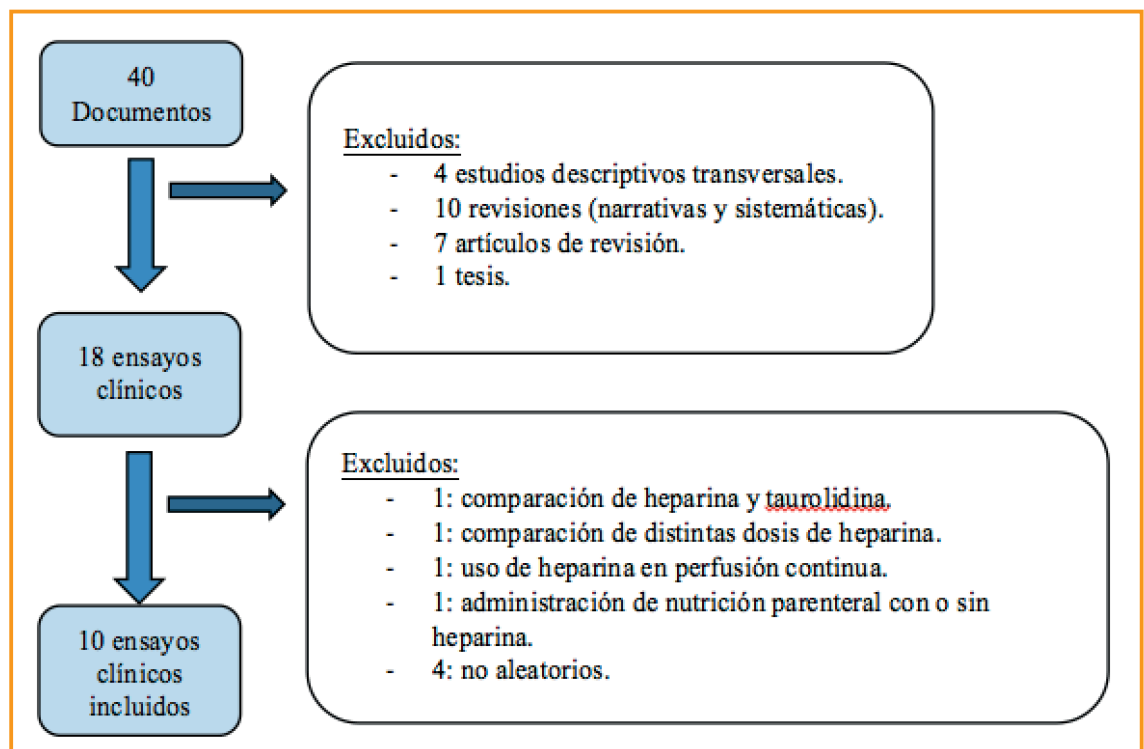


Figura 1. Diagrama de selección de estudios.

**Al ser realizados en vías centrales, la duración del tratamiento fue bastante prolongada, pero ninguno pudo demostrar la superioridad del uso de heparina frente al suero salino como método para prevenir la obstrucción de un acceso venoso central.**

### Accesos venosos centrales

De los 10 ensayos clínicos encontrados, 3 hacían referencia a catéteres centrales (ver tabla 1), 2 de los cuales llevados a cabo con reservorios o catéteres totalmente implantados (1-2) y 1 con catéteres venosos centrales no implantados (3). Dos de los tres ensayos clínicos fueron realizados solo en pacientes adultos mientras que el tercer ensayo fue realizado en pacientes mayores de 1 año de edad (1).

Cabe destacar que tanto en los ensayos de Dal Molin (2) como de Goossens (1) se utilizó el método pulsátil y la técnica de presión positiva para limpiar y sellar los catéteres mientras que en el estudio de Heidari Gorji (3) no especifica el método o técnica de permeabilización.

Por otro lado, Dal Molin utilizó la técnica conocida como SASH (salinización, adminis-

tración de medicación, salinización, heparinización) para la permeabilización de la vía (2), es decir, se administra suero salino para limpiar la vía y después se sella con heparina en el grupo de heparina o con suero salino que en el grupo control.

Entre los criterios de exclusión en los tres ensayos están: pacientes en tratamiento con heparina, con antecedentes de intolerancia a la heparina, o con antecedentes hemorrágicos, coagulopatías o recuento anormal de plaquetas.

La duración del tratamiento fue la variable de eficacia analizada. Al ser realizados en vías centrales, la duración del tratamiento fue bastante prolongada, pero ninguno pudo demostrar la superioridad del uso de heparina frente al suero salino como método para prevenir la obstrucción de un acceso venoso central.

**Tabla 1.** Resumen de ensayos clínicos realizados en accesos venosos centrales.

Ensayo Clínico	Diseño	Nº de Pacientes	Dosis	Duración	Resultados
Goossens y col (2013) (1)	Ensayo clínico aleatorizado.	802 pacientes >1 año divididos en: heparina (404) y salino (398).	300 UI/3ml de solución heparinizada. 10 ml de NaCl 0'9%.	150.9 días/pte. 152.4 días/pte.	El suero salino es igual de efectivo que la heparina.
Dal Molin y col (2015) (2)	Ensayo clínico aleatorizado.	415 pacientes >18 años divididos en dos grupos: heparina (212) y salino (203).	250 UI/5 ml de solución heparinizada. 5 ml de NaCl 0'9%.	74 días (media). 50.5 días (media).	El suero salino es igual de eficaz que la heparina.
Heidari Gorji y col (2015) (3)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	84 pacientes adultos totales divididos en dos grupos de 42.	300 UI/3 ml de solución heparinizada. 10 ml de NaCl 0'9%.	50.0 ± 8.9 días. 51.98 ± 7.8 días.	No existe diferencia significativa entre ambos grupos.

### Accesos venosos periféricos

Se encontraron 7 ensayos clínicos referentes a accesos venosos periféricos (tabla 2), 2 de ellos están realizados en adultos (4-5) y los otros 5 en población infantil (6-10).

Tanto en los ensayos clínicos de De la Torre (4) y LeDuc (6), el criterio utilizado para medir la eficacia de la heparina o el suero salino fue "si la vía reflúa bien o no" entendiéndose esto como la posibilidad de extraer sangre del catéter con facilidad y no la duración del mismo, por lo que en la tabla se muestra el

porcentaje de catéteres en los que era posible dicha extracción fácilmente. En uno de los estudios (de la Torre) la heparina fue más eficaz que el suero salino y en el otro no. En cuanto al manejo de los catéteres, Mok (7) y Arnts (8) mencionan la utilización en sus ensayos de la técnica de presión positiva para sellar el catéter; por otro lado, LeDuc (6) y Upadhyay (10) emplean el método SASH para permeabilizar las vías. En dichos ensayos, a excepción del llevado a cabo por Upadhyay, el suero salino resultó ser igual de eficaz que la heparina.



**Tabla 2.** Resumen de los ensayos clínicos realizados en accesos venosos periféricos.

Ensayo Clínico	Diseño	Nº de Pacientes	Dosis	Duración	Resultados
De la Torre y col (2012) (4)	Ensayo clínico aleatorizado.	12 pacientes adultos. Se dividió el número de VVP (83): heparina (40) y salino (43).	60 UI/3 ml de solución heparinizada. 3 ml de NaCl 0'9%.	82.9% (porcentaje de VVP permeables). 39.5% (porcentaje de VVP permeables).	La heparina es más eficaz que el suero salino.
Bertolino y col (2011) (5)	Ensayo clínico aleatorizado.	214 pacientes adultos divididos en: heparina (107) y suero salino (107).	300 UI/3 ml de solución heparinizada. 3 ml de NaCl 0'9%.	72 h (media). 62 h (media).	La heparina es más eficaz que el suero salino.
LeDuc (1995) (6)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	150 pacientes de 1 a 22 años divididos en: heparina (77) y suero salino (73).	30 UI/3ml de solución heparinizada. 3 ml de NaCl 0'9%.	97.4% (porcentaje de VVP permeables). 94.5% (porcentaje de VVP permeables).	No existe diferencia significativa entre la heparina y el suero salino.
Mok y col (2007) (7)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	123 pacientes de 1 a 10 años divididos en 3 grupos de 41.	1 UI/1ml de sol. heparinizada. 10 UI/1ml de sol. heparinizada. 1 ml de NaCl 0'9%.	38.5 h (media). 35.4 h (media). 34.4 h (media).	No existe diferencia significativa entre los tres tipos de soluciones.
Arnts y col (2011) (8)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	88 neonatos divididos en: heparina (42) y suero salino (46).	0.7 UI/0.7ml de solución heparinizada. 0.7 ml de NaCl 0'9%.	56 h (media). 61 h (media).	El suero salino es igual de efectivo que la heparina.
Schultz y col (2002) (9)	Ensayo clínico aleatorio doble ciego.	49 neonatos divididos en: heparina (20) y salino (29).	1 UI/0.5ml de solución heparinizada. 0.5 ml de NaCl 0'9%.	38.5 h (media). 34.4 h (media).	La heparina es más eficaz que el suero salino.
Upadhyay y col (2015) (10)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	120 neonatos divididos en dos grupos de 60.	10 UI/1ml de solución heparinizada. 1 ml de NaCl 0'9%.	71.7 h (media). 57.7 h (media).	La heparina es más efectiva que el suero salino.

De la Torre (4), Bertolino (5) y Upadhyay (10) no tienen en cuenta el número de pacientes, sino que exponen sus resultados teniendo en cuenta el número de catéteres canalizados, por tanto:

De la Torre incluyó un total de 83 VVP (vías venosa periférica) de las cuales 40 fueron aleatorizadas en el grupo de la heparina y 43 en el del suero salino (4).

Bertolino incluyó un total de 648 VVP de las cuales 285 fueron aleatorizadas en el grupo

de la heparina y 363 en el del suero salino. Esta diferencia muestral entre ambos grupos fue debido al mayor número de complicaciones relacionadas con el catéter que se dieron en el grupo de la heparina y que requirieron de un mayor número de nuevas canalizaciones (5).

Upadhyay incluyó un total de 196 VVP de las cuales 96 fueron aleatorizadas en el grupo de heparina y 100 en el del suero salino (10).

Por último, cabe mencionar el calibre em-

La heparina fue más eficaz que el suero salino en 4 de los 7 ensayos clínicos realizados con vías periféricas

**La heparina, la cual no ha producido ningún efecto secundario relacionado con su administración, por lo que los autores recomiendan seguir con el uso de heparina para el mantenimiento de VVP.**

pleado en cada uno de los estudios. En los estudios realizados en adultos, se incluyeron catéteres de los calibres 18, 20 y 22G (5) y sólo 22G (4); en aquellos realizados en niños, salvo Mok (7), que también incluyó el calibre 22G, el resto incluyó únicamente catéteres del calibre 24G (6, 8, 10).

En total, de los 7 ensayos clínicos realizados con vías venosas periféricas, en 4 la heparina era más eficaz que el suero salino.

#### DISCUSIÓN

Analizando los resultados de cada ensayo podemos ver que, de los 10 ensayos encontrados, en 4 de ellos sus autores recomiendan seguir utilizando la heparina para mantener un acceso venoso permeable, en 5 ensayos recomiendan cambiar la heparina por el suero salino ya que es igual de eficaz y en uno de ellos no se decantan por ningún tipo de solución.

Debemos destacar que en los catéteres centrales ningún estudio mostró diferencias significativas a favor de la heparina; sin embargo, la heparina fue más eficaz que el suero salino en 4 de los 7 ensayos clínicos realizados con vías periféricas, por lo que podríamos pensar que en este tipo de vías es donde posiblemente la heparina puede ser útil.

Son De la Torre et al (4), Bertolino et al (5), Schultz et al (9) y Upadhyay et al (10) los autores que en sus ensayos clínicos han obtenido como resultado una mayor eficacia de la heparina frente al suero salino como solución para permeabilizar una vía venosa periférica, aunque las diferencias entre la duración de los catéteres en ambos grupos sean pequeñas y posiblemente poco relevantes desde un punto de vista clínico. Tanto las dosis como el tipo de pacientes varían: de la Torre y Bertolino recomiendan el uso de 60 UI/3 ml y 300 UI/3 ml, respectivamente, en pacientes adultos mientras que Schultz y Upadhyay recomiendan 1 UI/0'5 ml y 10 UI/1 ml, respectivamente en pacientes neonatales. Todos ellos defienden una mayor eficacia de la heparina, la cual no ha producido ningún efecto secundario relacionado con su administración, por lo

que los autores recomiendan seguir con el uso de heparina para el mantenimiento de VVP.

Cabe destacar que a diferencia de Bertolino (5), Schultz (9) y Upadhyay (10), el ensayo de De la Torre (4) se llevó a cabo en un período corto de tiempo (24 h) ya que su objetivo era valorar la eficacia de la heparina para mantener permeable una VVP en el ámbito de un ensayo clínico, en donde el acceso venoso es utilizado únicamente como punto de extracción sanguínea y no para infundir medicación como en el resto de ensayos.

Por otro lado, Goossens et al (1), Heidari Gorji et al (3), LeDuc (6), Mok et al (7) y Arnts (8) no han encontrado diferencias significativas entre la efectividad de la heparina y la del suero salino como solución para permeabilizar tanto catéteres centrales como periféricos. Al igual que en los ensayos anteriores, las dosis y los pacientes varían, así como el tipo de catéter; dichas dosis de heparina van desde 0'7 UI/0'7 ml hasta 300 UI/3 ml dependiendo del tipo de población (neonatos o adultos, respectivamente) y del tipo de catéter en cuanto al volumen administrado (VVP o CVC, respectivamente). Todos ellos recomiendan el uso de suero salino frente a la heparina debido a que no han encontrado diferencias significativas entre ambas soluciones en cuanto al mantenimiento de un acceso venoso permeable, teniendo en cuenta además que así se evitan las posibles complicaciones de la administración de heparina y que supone un ahorro tanto económico como en tiempo empleado por el personal de enfermería.

Dal Molin et al (2) no se decantan por ninguna de las soluciones ya que alegan que no existe suficiente evidencia científica que sustente el uso de la heparina ni del suero salino, por lo que recomiendan seguir investigando y realizando ensayos clínicos con muestras de población mayores que puedan respaldar el uso bien de la heparina bien del suero salino como solución de elección para permeabilizar un catéter venoso.

La heparina no tiene efecto fibrinolítico por lo que los posibles coágulos que pudieran haberse formado en el catéter no se romperían tras la administración de heparina.

Otras vías de investigación podrían ir encaminadas a seguir estudiando la eficacia de otros fármacos como la taurolidina o el citrato para permeabilizar vías venosas como se menciona en otros estudios descartados para esta revisión.

Comparando los dos estudios realizados con una misma dosis de heparina por Goossens (1) y Bertolino (5), siendo dicha dosis de 300 UI/3 ml, podemos observar diferencias en los resultados. Mientras que el estudio de Goossens sustenta el uso de suero salino por ser igual de efectivo que la heparina, Bertolino defiende el uso de la heparina por mantener permeable un acceso venoso durante más tiempo; dicha diferencia puede estar justificada por el tipo de catéter utilizado (central y periférico, respectivamente) así como por el tamaño muestral de cada uno de los ensayos (802 y 214, respectivamente) y la duración del catéter ( $\approx$ 150 días y  $\approx$ 170 horas, respectivamente).

Mok et al (7) y Upadhyay et al (10) también realizaron sus ensayos con la misma dosis de heparina (1 UI/1 ml) y en el mismo tipo de catéteres (VVP) variando la población entre niños (1-10 años) y neonatos, respectivamente y llegando a conclusiones opuestas. Tanto el tamaño muestral como la duración de los catéteres, son distintos siendo superiores en el ensayo de Upadhyay: 60 pacientes en cada grupo frente a los 41 de Mok y una duración de 71,7 horas de media en el grupo de heparina frente a las 35,4 h de Mok.

Por último, se comentan algunos estudios descartados por no cumplir los criterios de inclusión:

Bertoglio et al (11) subraya el hecho de que la heparina no tiene efecto fibrinolítico por lo que los posibles coágulos que pudieran haberse formado en el catéter no se romperían tras la administración de heparina. Además, el efecto de la heparina es de entre 60-90 minutos, por lo que queda en entredicho la eficacia de dicha acción anticoagulante fuera de ese periodo de tiempo.

Tanto Kefeli et al (12) como Fujita et al (13) destacan en sus ensayos la importancia de la educación que reciben las enfermeras en cuanto a cuidados de catéteres, pudiendo ser este el motivo por el cual unos catéteres duran más que otros (método pulsátil y técnica de presión positiva).

Por tanto, hay que tener en cuenta todos los factores relacionados con el mantenimiento de un catéter, no sólo el fármaco utilizado como anticoagulante sino también las técnicas realizadas para su cuidado y mantenimiento.

Por todo ello, se recomienda mayor investigación acerca de los beneficios de la heparina como anticoagulante para mantener la permeabilidad de catéteres venosos con tamaños muestrales mayores. Incluso, siendo las dosis de heparina utilizadas en estos estudios tan bajas, otro punto de partida para la investigación podría ser el aumento de dicha dosis hasta concentraciones más eficaces sin que este aumento de concentración cause efectos secundarios relacionados con su administración.

Otras vías de investigación podrían ir encaminadas a seguir estudiando la eficacia de otros fármacos como la taurolidina o el citrato para permeabilizar vías venosas como se menciona en otros estudios descartados para esta revisión.

Una de las principales limitaciones fue la escasez de ensayos clínicos encontrados en las búsquedas, si bien dicha búsqueda pudo verse sesgada por los términos de búsqueda introducidos o por la limitación del idioma (inglés y español).

Otra de las posibles limitaciones está relacionada con la variabilidad existente dentro de los 10 ensayos seleccionados para realizar dicha revisión ya que cada uno está realizado en distinto tipo de población (adultos, niños y neonatos), en distinto tipo de catéteres (centrales y periféricos) y con distintas dosis de heparina (concentraciones de entre 0,7 UI/ml hasta 300 UI/3 ml) por lo que la comparación de resultados entre los mismos puede resultar difícil.

## CONCLUSIÓN

La mayoría de los estudios muestran que el suero salino es igual de eficaz que dosis bajas de heparina como solución para permeabilizar accesos venosos. Si bien cuatro de los ensayos utilizados en esta revisión

demuestran la mayor eficacia de la heparina frente al salino, no existe suficiente evidencia que respalde su uso en el mantenimiento de catéteres venosos, por lo que

se recomienda mayor investigación sobre la eficacia de la heparina o sobre fármacos alternativos para permeabilizar catéteres venosos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol*. 2013 Apr; 24(7): p. 1892-9.
2. Dal Molin A, Clerico M, Baccini M, Guerretta L, Sartorello B, Rasero L. Normal saline versus heparin solution to lock totally implanted venous access devices: results from a multicenter randomized trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2015 Dec; 19(6): p. 638-43.
3. Heidari Gorji M, Rezaei F, Jafari H, Yazdani Chetari J. Comparison of the effects of heparin and 0.9% sodium chloride solutions in maintenance of patency of central venous catheters. *Anesth Pain Med*. 2015 Apr; 5(2): p. 1-4.
4. de la Torre Montero JC, Montealegre Sanz M. Heparinización versus salinización en catéteres periféricos cortos para extracciones de sangre en ensayos clínicos. *Metas de Enferm*. 2012 Sep; 15(7): p. 15-8.
5. Bertolino G, Pitassi A, Tinelli C, Staniscia A, Guglielmana B, Scudeller L, et al. Intermittent flushing with heparin versus saline for maintenance of peripheral intravenous catheters in a medical department: a pragmatic cluster-randomized controlled study. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2012 Nov; 9(4): p. 221-6.
6. LeDuc K. Efficacy of normal saline solution versus heparin solution for maintaining patency of peripheral intravenous catheters in children. *J Emerg Nurs*. 1997 Aug; 23(4): p. 306-9.
7. Mok E, Kwong TK, Chan MF. A randomized controlled trial for maintaining peripheral intravenous lock in children. *Int J Nurs Pract*. 2007 Jan 22; 13(1): p. 33-45.
8. Arnts IJJ, Heijnen JA, Wilbers HTM, van der Wilt GJ, Groenewoud JMM, Liem KD. Effectiveness of heparin solution versus normal saline in maintaining patency of intravenous locks in neonates: a double blind randomized controlled study. *J Adv Nurs*. 2011 Dec; 67(12): p. 2677-85.
9. Schultz AA, Drew D, Hewitt H. Comparison of normal saline and heparinized saline for patency of IV locks in neonates. *Appl Nurs Res*. 2002 Feb; 15(1): p. 28-34.
10. Upadhyay A, Verma KK, Chawla D, Sreenivas V. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates: a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2015 Apr; 35(4): p. 274-7.
11. Bertoglio S, Solari N, Meszaros P, Vassallo F, Bonvento M, Pastorino S, et al. Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheter of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. *Cancer Nurs*. 2012 Jul-Aug; 35(4): p. 35-42.
12. Kefeli U, Dane F, Yumuk PF, Karamanoglu A, Iyikesici S, Basaran G, et al. Prolonged interval of prophylactic heparin flushing for maintenance of subcutaneous implanted port care in patients with cancer. *Eur J Cancer Care*. 2009 Mar; 18(2): p. 191-4.
13. Fujita T, Namiki T, Suzuki T, Yamamoto E. Normal saline flushing for maintenance of peripheral intravenous sites. *J Clin Nurs*. 2006 Jan; 15(1): p. 103-4.

# Utilidad de la medicina de precisión guiada por la farmacogenética en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego

La medicina de precisión guiada por la farmacogenética podría ayudar a reducir el tiempo empleado hasta alcanzar la terapia correcta en la dosis correcta

En lo relacionado con el trastorno depresivo mayor, es ampliamente conocida la dificultad a la que se enfrentan los psiquiatras para mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico prescrito a los pacientes. Las variaciones genéticas explican solo el 42% de la variabilidad en la respuesta antidepressiva. El papel de variantes genéticas individuales relacionadas con el metabolismo y respuesta a fármacos psicotrópicos ha sido ampliamente estudiado. Entre estos genes se encuentran las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2D6 y CYP2C19), los transportadores y receptores de serotonina (SLC6A4, HTR2C y HTR2A) y el ABCB1, que codifica para la glicoproteína-P, un transportador (1-4).

La medicina de precisión guiada por la farmacogenética podría ayudar a reducir el tiempo empleado hasta alcanzar la terapia correcta en la dosis correcta. Para una adecuada implementación de la farmacogenética en psiquiatría es necesario aportar información de los genes que influyen en la farmacocinética y farmacodinamia de la respuesta terapéutica, así como proporcionar herramientas que faciliten la interpre-

tación de los resultados de genotipado y su traslación a la práctica clínica.

En este sentido, Neuropharmagen® (NFG®) es una plataforma diseñada por ABBIOTICS SA (Barcelona) enfocada a una medicina de precisión basada en la farmacogenómica. Es una herramienta que ha demostrado su eficacia ya que pudieron comprobar como los pacientes con varios diagnósticos psiquiátricos que habían recibido un tratamiento basado en los resultados farmacogenéticos tenían 3,86 veces más posibilidades de mejora que aquellos pacientes a los que se les había prescrito el tratamiento sin seguir las recomendaciones farmacogenéticas (5).

En un estudio reciente realizado por Pérez et al. (6) analizan, mediante el uso de la plataforma Neuropharmagen, la eficacia del uso prospectivo de las pruebas farmacogenéticas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. El objetivo del estudio era demostrar la utilidad del estudio farmacogenético en las condiciones reales de la práctica clínica, en términos de mejora de los síntomas y la tolerabilidad al fármaco. Para este análisis, 520 pacientes fueron re-

DÓRA KOLLER, MIRIAM SAÍZ-RODRIGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

**El número de respondedores al tratamiento al final del estudio era mayor en el grupo guiado por la farmacogenética que el grupo de controles.**

clutados en 18 hospitales y centros de salud mental españoles. Los pacientes tenían más de 18 años con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Todos los pacientes que, acorde al criterio clínico, necesitaron tratamiento de novo o que ya recibían tratamiento pero requerían cambio en el tratamiento antidepresivo fueron incluidos, excepto aquellos que estuvieran siendo tratados con inhibidores de CYP2D6. También se incluyeron pacientes que tuvieran otras comorbilidades psiquiátricas para obtener una muestra representativa de la población en estudio. Se recogieron todos los datos sociodemográficos y clínicos durante la visita de inicio y de seguimiento a las 6 y 12 semanas. Cuando se produjo algún cambio en el tratamiento o su interrupción, estos se registraron. El manejo clínico de los pacientes se llevó a cabo por los psiquiatras que los trataban con las correspondientes escalas utilizadas en la práctica clínica habitual. Para el genotipado de las variantes genéticas se recogieron muestras de saliva de las que se extrajo el ADN. Las determinaciones se realizaron con la tecnología OpenArray con una un panel de genes personalizado.

El informe farmacogenético de Neuropharmagen proporciona información sobre 50 fármacos e integra 3 elementos: datos farmacogenéticos de polimorfismos de 30 genes asociados con la eficacia del fármaco, su metabolismo y efectos adversos específicos, información sobre interacciones farmacológicas y datos sobre condiciones clínicas específicas.

Por cada fármaco, el informe farmacogenético subraya aquellas interacciones gen-fármaco y proporciona un tratamiento específico recomendado en base a las fichas técnicas aprobadas por la U.S. Food & Drug Administration (FDA).

La aleatorización se realizó con una relación 1:1 estableciendo dos grupos: controles y pacientes guiados por los test farmacogenéticos. La variable principal del estudio fue la utilidad de la información farmacogenética en la selección del tratamiento considerando la proporción de pacientes que

alcanzaron una respuesta sostenida a lo largo de las 12 semanas de seguimiento. Para ello, se usó la escala PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), considerándose positiva cuando el paciente obtenía una puntuación de 2 o menor, refiriendo sus condiciones posteriores como “Mucho mejor” o “Muchísimo mejor”.

La puntuación de PGI-I se evaluó a las 4, 8 y 12 semanas. Los resultados se pueden ver en la tabla 1. El número de respondedores al tratamiento al final del estudio era mayor en el grupo guiado por la farmacogenética que el grupo de controles. Además, la tasa de respuesta fue en aumento desde la semana 4 hasta la semana 12 también en el grupo guiado por la farmacogenética. Asimismo, estos pacientes presentaron una mayor reducción en la escala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) entre las semanas 6 y 12 que los pacientes controles. Además, no se encontraron diferencias significativas entre los distintos tipos de antidepresivos prescritos en los dos grupos.

El grupo de pacientes guiado por la farmacogenética fue dividido posteriormente en dos grupos dependiendo de si los clínicos habían consultado también el informe para obtener datos sobre posibles interacciones entre fármacos, entre el fármaco y la condición clínica y el estilo de vida. Se observó que la tasa de respuesta fue mayor en el grupo donde se habían consultado las interacciones. Sin embargo, se observó una tendencia opuesta en la puntuación de HDRS-17, cuando la reducción fue mayor en el grupo en el que se sólo se había usado la información farmacogenética.

Dada la gran heterogeneidad de la muestra en cuanto al número de tratamientos antidepresivos previos, se realizó un subanálisis para evaluar el efecto de esta variable.

Entre los sujetos que recibieron 1-3 tratamientos fallidos previos, se observó un pequeño beneficio clínico comparado con los controles activamente tratados, pacientes que recibieron 4 o más tratamientos o aquellos que no habían recibido ningún tratamiento previo.

**La tasa de respuesta fue en aumento desde la semana 4 hasta la semana 12 también en el grupo guiado por la farmacogenética.**

**Tabla 1.** Resultados del ensayo clínico para evaluar la utilidad de la farmacogenética en el tratamiento de la depresión mayor (6)

Variable		Total	Grupo FG (n=136)	Grupo control (n=144)	p-value
CGI-S (por el investigador)	Visita 1 a 2	-0.60 (0.86)	-0.67 (0.85)	-0.53 (0.86)	0.1433
	Visita 1 a 3	-1.00 (1.14)	-1.14 (1.13)	-0.87 (1.13)	<b>0.0425</b>
	≤ 3 en la visita 2	96 (32.5%)	50 (34.0%)	46 (31.1%)	0.5909
	≤ 3 en la visita 3	130 (45.3%)	75 (52.1%)	55 (38.5%)	<b>0.0205</b>
CGI-S (por el paciente)	Visita 1 a 2	-0.71 (1.12)	-0.77 (1.09)	-0.65 (1.16)	0.3595
	Visita 1 a 3	-0.98 (1.38)	-1.09 (1.37)	-0.87 (1.38)	0.1844
	≤ 3 en la visita 2	85 (28.8%)	43 (29.3%)	42 (28.4%)	0.8685
	≤ 3 en la visita 3	108 (37.6%)	58 (40.3%)	50 (35.0%)	0.3529
FIBSER – frecuencia de efectos secundarios	Visita 1 a 2	-0.20 (2.60)	-0.52 (2.55)	0.13 (2.62)	<b>0.0316</b>
	Visita 1 a 3	-0.47 (2.37)	-0.68 (2.35)	-0.25 (2.38)	0.1280
FIBSER – Intensidad de los efectos secundarios	Visita 1 a 2	-0.14 (2.17)	-0.43 (2.12)	0.14 (2.19)	<b>0.0244</b>
	Visita 1 a 3	-0.34 (1.98)	-0.60 (2.01)	-0.09 (1.92)	<b>0.0303</b>
FIBSER – Peso de los efectos secundarios	Visita 1 a 2	-0.16 (2.00)	-0.46 (2.03)	0.14 (1.93)	<b>0.0105</b>
	Visita 1 a 3	-0.30 (1.88)	-0.57 (2.00)	-0.01 (1.72)	<b>0.0125</b>
SATMED – Efectividad del tratamiento	Visita 1 a 2	10.28 (31.58)	14.22 (30.43)	6.37 (32.31)	<b>0.0349</b>
	Visita 1 a 3	17.59 (32.90)	22.10 (32.78)	13.01 (32.49)	<b>0.0205</b>
SATMED – impacto en las actividades de la vida diaria	Visita 1 a 2	9.08 (28.93)	12.73 (27.61)	5.46 (29.84)	<b>0.0324</b>
	Visita 1 a 3	15.90 (35.62)	17.73 (37.41)	14.05 (33.75)	0.3871
SATMED – Cuidado médico	Visita 1 a 2	3.65 (20.76)	3.93 (20.58)	3.36 (21.00)	0.8158
	Visita 1 a 3	2.94 (22.54)	1.95 (21.77)	3.93 (23.33)	0.4630
SATMED – Satisfacción general	Visita 1 a 2	10.19 (32.35)	15.39 (32.39)	4.98 (31.56)	<b>0.0061</b>
	Visita 1 a 3	12.80 (34.28)	16.43 (35.61)	9.11 (32.60)	0.0741
Tasas de respuesta y remisión					
Toda la población en estudio (n=280)					
HDRS-17 respuesta a las 12 semanas	(50% de reducción sobre el basal)	120 (42.9%)	64 (45.4%)	56 (40.3%)	0.3884
OR = 1.23 (95%CI: 0.77 – 1.98)					
HDRS-17 remisión a las 12 semanas	(puntuación ≤ 7)	94 (33.6%)	48 (34.0%)	46 (33.1%)	0.8665
OR = 1.04 (95%CI: 0.64 – 1.71)					
Pacientes con HDRS-17 basal ≥ 19 (n=150)					
HDRS-17 respuesta a las 12 semanas	(50% de reducción sobre el basal)	61 (40.7%)	39 (49.4%)	22 (31.0%)	0.0221
OR = 2.17 (95%CI: 1.11- 4.24)					
HDRS-17 remisión a las 12 semanas	(puntuación ≤ 7)	36 (24.0%)	22 (27.8%)	14 (19.7%)	0.2444
OR = 1.57 (95%CI: 0.73 – 3.37)					

Abreviaturas: CGI-S, "Clinical Global Impression-Severity"; PGI-I, escala "Patient Global Impression of Improvement"; HDRS-17, escala "Hamilton Depression Rating Scale"; FIBSER, "Frequency, Intensity and Burden of Side Effects Ratings"; SATMED, "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire".

La medicina de precisión basada en la farmacogenética puede tener un impacto en la mejora clínica de los pacientes con trastorno depresivo mayor, así como una reducción en los efectos secundarios comparados con la práctica clínica habitual

Además, se evaluó el impacto del test farmacogenético en la tolerabilidad al tratamiento, resultando en una mejora en el grupo guiado por la información farmacogenética a las 6 semanas y sostenido hasta las 12 semanas.

Este estudio contribuye a demostrar que la medicina de precisión basada en la farmacogenética puede tener un impacto en la mejora clínica de los pacientes con trastorno depresivo mayor, así como una reducción en los efectos secundarios comparados con la práctica clínica habitual.

Además, la herramienta farmacogenética utilizada en este estudio permite a los clínicos consultar las alertas por interacción fármaco-fármaco, fármaco-condición clínica y fármaco-estilo de vida. En general, la medicina personalizada es muy útil para la prescripción de que tratamientos más efectivos, reducir los ajustes de dosis y evitar posibles reacciones adversas. La plataforma Neuropharmagen usa una aproximación multidisciplinar para traducir información farmacogenética y farmacológica en recomendaciones clínicas.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* 2013 Oct;25(5):509-33.
- Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Jul;17(7):50.
- Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr.* 2014 Apr;19(2):165-75.
- Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. Impact of 5-HTTLPR on SSRI serotonin transporter blockade during emotion regulation: A preliminary fMRI study. *J Affect Disord.* 2016 May 15;196:11-9.
- Espadaler J, Tuson M, Lopez-Ibor JM, Lopez-Ibor F, Lopez-Ibor MI. Pharmacogenetic testing for the guidance of psychiatric treatment: a multicenter retrospective analysis. *CNS Spectr.* 2017 Aug;22(4):315-24.
- Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2017 Jul 14;17(1):250.



## Biosimilares: impacto económico de su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un biológico ya comercializado (de referencia), cuya patente ha caducado.

En contraposición a los medicamentos obtenidos por síntesis química, los biológicos presentan una elevada complejidad en su estructura química y se obtienen a partir de un proceso de fabricación (la tecnología recombinante) complejo y sofisticado. La regulación sobre su acceso al mercado se encuentra centralizada en la EMA y se requieren ensayos clínicos y toxicológicos destinados a establecer la eficacia y la seguridad en una indicación establecida por el regulador y demostrar que los resultados del biosimilar son comparables a los obtenidos por el de referencia.

Por ello, al solicitar la autorización de comercialización se debe presentar, al igual que para el biológico de referencia, un plan detallado de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa que asegure un seguimiento post-comercialización adecuado. La EMA, como agencia pionera en la regulación de los biosimilares, tiene unos requisitos estrictos y específicos para la autorización de estos fármacos que supone el seguimiento de unas guías que garantizan la eficacia y seguridad de los mismos.

La autorización de los medicamentos genéricos se basa, fundamentalmente, en su estructura química y sólo son necesarios

estudios de bioequivalencia como única evidencia clínica de apoyo necesaria. En el caso de los medicamentos biosimilares, la caracterización molecular es considerada crucial, y la única forma de demostrar la similitud entre el producto innovador y el biosimilar en su desarrollo es mediante estudios en los que se compara la estructura y la actividad biológica de ambos compuestos y posteriormente en ensayos clínicos comparativos "head to head". Toda la información concerniente a la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares está disponible para los profesionales sanitarios en los informes públicos europeos de evaluación (EPAR) publicados en el web de la EMA.

Con respecto a los medicamentos que se encuentran en fase de desarrollo, los biológicos representan el 50% de los medicamentos en investigación clínica. Además, cerca del 20% de los fármacos de tipo innovador introducidos en el mercado son biotecnológicos.

Su aparición en el mercado supone una de las mayores novedades dentro del arsenal terapéutico e implica un área de seguimiento por parte de las administraciones sanitarias por varios motivos:

- Su precio elevado, ya que el coste anual por paciente puede superar los 10.000 €.
- Su importante impacto en el gasto hospitalario. En la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) aproximadamente el 40% del gasto hospitalario es debido a estos fármacos.

**Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un biológico ya comercializado**

**ESTHER RAMÍREZ  
HERRÁIZ, ALBERTO  
MORELL BALADRÓN**  
Servicio de Farmacia,  
Hospital Universitario de la  
Princesa

La única forma de demostrar la similitud entre el producto innovador y el biosimilar en su desarrollo es mediante estudios en los que se compara la estructura y la actividad biológica de ambos compuestos y posteriormente en ensayos clínicos comparativos “head to head”.

- Su crecimiento a nivel mundial, que dobla al resto del mercado farmacéutico. Se estima que a finales de 2017 las ventas totales de medicamentos biológicos supondrán un 15% del mercado farmacéutico mundial.
- Su ausencia de competencia en el mercado, al considerarse fármacos exclusivos o por colisionar con aspectos como la intercambiabilidad o la posibilidad de sustitución.
- Su amplio uso y el aumento de sus indicaciones.

Así por ejemplo, durante este primer semestre de 2017, de los veinte principios activos más consumidos en nuestro hospital, diez eran biológicos y han supuesto más de un 21% del gasto total (tabla 1).

**Tabla 1.** Los 10 biológicos de mayor gasto en el hospital

ADALIMUMAB*
USTEKINUMAB
ETANERCEPT*
NIVOLUMAB
BEVACIZUMAB
RITUXIMAB*
OMALIZUMAB
INFLIXIMAB*
AFLIBERCEPT
CERTOLIZUMAB PEGOL

\* ya ha caducado su patente.

Algunos de estos fármacos van a perder en breve o ya han perdido su patente (indicados con un asterisco en la tabla 1), con lo que se crea la posibilidad de que sean desarrollados por un laboratorio diferente al innovador. Así, podemos empezar a hablar de los biosimilares que, al tener un menor coste que los medicamentos innovadores contribuyen a la sostenibilidad y eficiencia del gasto farmacéutico hospitalario, favoreciendo la reducción de precios ligada a la competencia en el mercado y promoviendo la investigación de otros biosimilares. Se estima que podría

generar un ahorro de 1.500 millones de euros entre 2014 y 2020 si se lanzasen e incorporaran biosimilares de todos aquellos medicamentos biológicos cuya patente expire. Este ahorro se podría incrementar a partir de 2020 como consecuencia del ritmo de expiración de las patentes de nuevos productos biológicos.

En la actualidad se han comercializado varios medicamentos biosimilares, como moléculas de tamaño medio (factores estimulantes de colonias de granulocitos, hormona de crecimiento, insulina y eritropoyetina) y

**El pasado mes de junio, ha obtenido el dictamen positivo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el primer biosimilar de adalimumab (primer principio activo de mayor consumo a nivel mundial).**

anticuerpos monoclonales de infliximab y de etanercept, que han sido autorizados por la EMA para las mismas indicaciones que sus medicamentos de referencia. El pasado mes de junio, ha obtenido el dictamen positivo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el primer biosimilar de adalimumab (primer principio

activo de mayor consumo a nivel mundial).

La tabla 2 muestra el grado de utilización de los distintos biosimilares incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital universitario de la Princesa (Madrid) respecto al total del consumo (biosimilar + innovador):

**Tabla 2.** Porcentaje de utilización del biosimilar con respecto al total de consumo de cada fármaco.

% consumo infliximab BS/total	% consumo etanercept BS/total	% consumo filgrastim BS/total	% consumo insulina BS/total	% consumo somatropina BS/total	% consumo eritropoyetina BS/total
36	2	31	59	10	15

BS: biosimilar

Cabe indicar que los biosimilares se han introducido en el hospital a mediados del año 2015 (infliximab y filgrastim) y 2016 (somatropina y eritropoyetina), salvo etanercept e insulina que lo han hecho en el 2017.

La Consejería de Sanidad del Sistema Madrileño de Salud (SERMAS), para promover la estrategia de utilización de los biosimilares y poder conocer el patrón de introducción y la evolución de los mismos, los incluye desde el año 2015 en los Indicadores Farmacoterapéuticos del

Contrato Programa. Para ello, se evalúa el porcentaje de pacientes naïve en tratamiento con biosimilar respecto al total de pacientes (biosimilar y no biosimilar).

En la tabla 3 se muestra el Índice Sintético de Biosimilares para hospitales de tamaño grande y mediano, dentro del que se incluye el nuestro. Se asigna una puntuación numérica máxima para los hospitales que consiguen una utilización dentro del percentil 75 o superior y una puntuación nula para los que se encuentren en un percentil igual o inferior a 10.

**Tabla 3.** Índice sintético de biosimilares

Índice Sintético Biosimilares	Puntuación en %	Hospitales grandes, Medianos I y Medianos II				
		Si ≥ p75	Entre p75-p50	Entre p50-p25	Si p25-p10 y mejora de un 3% respecto al año anterior	Si ≤ p10
% de Biosimilares (BS)	6,00	6,00	4,50	3,00	0,60	0,00
% pacientes NAIVE en tto con Infliximab Biosimilar	4,00	4,00	3,00	2,00	0,40	0,00
% pacientes NAIVE en tto con Etanercept Biosimilar	4,00	4,00	3,00	2,00	0,40	0,00
TOTAL	14,00	14,00	10,50	7,00	1,40	0,00
% según seguimiento		100%	75%	50%	10%	0%

**El coste anual por paciente disminuyó prácticamente a la mitad en el año 2016 respecto al 2015 debido fundamentalmente a la prescripción de infliximab biosimilar en los pacientes naïve.**

A continuación se muestran los resultados de utilización de biosimilares obtenidos en

los Hospitales de la Comunidad de Madrid en el año 2016 (tabla 4).

**Tabla 4.** Indicadores de biosimilares en los hospitales de la Comunidad de Madrid

Índice Sintético Biosimilares*	Tabla de Percentiles indicadores de biosimilares (Datos Año 2016)						
	p10	p25	p50	p75	p90	Valor máximo	Valor mínimo
% de Biosimilares (BS)	1,93%	11,28%	20,92%	43,00%	63,51%	84,12%	2,15%
% pacientes NAIVE en tto con Infliximab Biosimilar	21,67%	55,19%	75,32%	87,40%	90,00%	93,85%	6,67%
% pacientes NAIVE en tto con Etanercept Biosimilar**	17,58%	41,52%	65,00%	84,71%	89,27%	90,00%	6,67%

\* Se excluyen del cálculo los valores extremos (0% y 100%)

\*\* Para el indicador de Etanercept Biosimilares se toman como referencia los percentiles de 2015 de Infliximab Biosimilar

Un ejemplo del impacto económico que supone el uso de biosimilares lo podemos observar en la tabla 5 que muestra el número de pacientes con enfermedad

inflamatoria intestinal (EII) en tratamiento con infliximab, la media de dosis anual utilizada y el coste por paciente del biológico en los tres últimos años en nuestro hospital.

**Tabla 5.** Impacto del uso de biosimilar de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal

	2015	2016	Primer semestre 2017	Diferencia 2017/2016	Diferencia 2016/2015
Número de pacientes	59	53	53	0%	↓10,17%
Dosis media anual (mg)	1.266,88	1.275,53	1.135,89	↓10,94%	↑0,68%
Coste/paciente/año (€)	7.921	4.181	3.090	↓26,09%	↓47,21%

Como se puede apreciar en la tabla 5, el coste anual por paciente disminuyó prácticamente a la mitad en el año 2016 respecto al 2015 debido fundamentalmente a la prescripción de infliximab biosimilar en los pacientes naïve. Durante el primer semestre del 2017, aunque el número de pacientes en tratamiento con infliximab fue el mismo que el año anterior, el coste disminuyó adicionalmente una cuarta parte debido al cambio o switch del original por su biosimilar.

Finalmente podemos afirmar que el sistema sanitario, incluidos los pacientes, se benefician de la existencia de los biosimilares puesto que:

Facilitan el acceso a la terapia biológica. Contribuyen a la innovación al estimular la investigación de las empresas innovadoras que, conocedoras de la expiración de la patente, centran sus esfuerzos en la investigación de moléculas que supongan avances terapéuticos y les permitan mantener sus cuotas de mercado. Al disminuir el gasto farmacéutico de

## El sistema sanitario, incluidos los pacientes, se benefician de la existencia de los biosimilares

un grupo de medicamentos se liberan fondos que permiten abordar el tratamiento con nuevos fármacos de mayor coste que, de otra forma, tendrían más complicada su entrada al mercado.

Son una alternativa equivalente y más eficiente que los medicamentos de referencia. Su utilización contribuye a la sostenibilidad

del sistema sanitario público y a alcanzar el objetivo económico global.

Su creciente utilización mejorará la experiencia en práctica clínica habitual, con lo que se podrá disponer de registros de utilización más completos y obtener resultados en salud más fiables.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. ISBN:978-84-697-0300-7. Disponible en: [http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro\\_Blanco\\_de\\_los\\_Medicamentos\\_Biosimilares.pdf](http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf)
2. Comisión Europea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Estudio informativo de consenso 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native> Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 239 de 05 de Octubre de 2007. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-17420-consolidado.pdf>
3. Jacobs, I et al. Biosimilars for the treatment of chronic inflammatory diseases: a systematic review of published evidence. *BioDrugs* 2016; 30: 525-70.
4. Serra López-Matencio JM et al. Fármacos biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. *Reumatol Clin* 2016. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.013
5. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Practical Considerations. Continuing Education Study Guide. 2013.
6. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency; 2015 Ene. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1
7. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015, páginas 62935-63030 (Referencia: BOE-A-2015-8343). Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343)
8. Manual de Indicadores de utilización de Medicamentos. Hospitales. Año 2017. SERMAS.

Estrella G. de Diego  
 Responsable  
 Comunicación, Docencia y  
 Divulgación  
 Instituto Fundación Teófilo  
 Hernando

# El sueño de Morfeo. Los Anestésicos

Estrella García de Diego

## INTRODUCCIÓN

En este último número de AFT de 2017 mostramos este panel que tanta impresión causa en la exposición de divulgación sobre la historia del medicamento ¿Cómo ha llegado esta aspirina a mi cajón? Durante la visita preguntamos al público si han sido objeto de alguna intervención quirúrgica, lo que siempre da pie a una entretenida charla sobre la experiencia de cada uno. La sola idea de una extracción de muela sin anestesia les hace valorar rápidamente la importancia de este descubrimiento.



Figura 1. Panel El sueño de Morfeo. Biblioteca Cardenal Cisneros, Alcalá de Henares.

El panel se inicia con el relato de William Morton, con el que mostramos el nacimiento de

la anestesia general, para continuar haciendo un repaso por las formas de anestesia precedentes, los avances actuales y la importancia de esta práctica para el desarrollo de la cirugía.

## EL PANEL: EL SUEÑO DE MORFEO. LOS ANESTÉSICOS.

«Hace ahora casi cuatro años de la primera demostración, realizada por mí, de que la inhalación de éter sulfúrico posee la notable propiedad de eliminar el dolor durante las operaciones quirúrgicas y odontológicas y de que se realiza sin ningún riesgo de vida. (...) Después de realizar el primer experimento en mí mismo, esperaba con impaciencia algún enfermo con el que poder hacer un ensayo más amplio. Una tarde vino un hombre que padecía un gran dolor y deseaba que le practicara una extracción dentaria. Tenía mucho miedo a la operación y me preguntó si podía ser mesmerizado. Le dije que tenía algo mejor y, empapando mi pañuelo, se lo di a inhalar. Quedó inconsciente de inmediato. Estaba oscuro y el Dr. Hayden mantuvo una lámpara mientras yo le extraía una muela bicúspide firmemente arraigada. El pulso se alteró ligeramente y no hubo relajación muscular. El paciente se recobró en un minuto sin saber nada de lo que se le había hecho. Sucedió el 30 de septiembre de 1846, y lo considero la primera demostración científica del nuevo hecho».

Hasta esta demostración de William Morton en 1846, las operaciones quirúrgicas se reducían prácticamente a casos de emergencia. No solamente eran altamente dolorosas, sino que con frecuencia terminaban en infecciones fatales (tampoco existían los antibióticos

Los anestésicos son sustancias que provocan la privación de sensibilidad. En la actualidad se emplean “cócteles” de fármacos antes y durante la cirugía, que bloquean todo tipo de sensaciones: pérdida de conciencia, sensibilidad, motilidad y reflejos.

ni se empleaban técnicas de antisepsia y esterilización) y los pacientes sólo podían combatir el dolor de una intervención con la ingestión de elevadas dosis de alcohol u opiáceos, o incluso sometándose a la compresión del cuello hasta caer inconscientes.

En 1844, el dentista norteamericano Horace Wells (1815-1848) observó en una feria ambulante cómo un hombre inhalaba óxido nitroso como parte de una demostración con este gas hilarante que produce risa incontrolable. Le llamó la atención el hecho de que aquel hombre, que se había producido una herida sangrante en su acceso de risa, no mostrara ninguna reacción dolorosa. Al día siguiente, Wells le pidió a un colega que le extrajera un diente estando bajo el efecto del “gas hilarante”. La operación transcurrió en ausencia de dolor, pero después no pudo demostrar su hallazgo a la comunidad científica.



**Figura 4.** Robert Hinckey, 1882. Primera anestesia realizada en 1846 por William Morton en el Hospital General de Massachusetts, Boston.

William Morton (1819-1868), otro dentista de Boston, fue quien realizaría exitosamente esta demostración en 1846.

Conociendo el trabajo de Wells y los avances químicos sobre gases de posible uso anestésico, Morton utilizaría el éter, administrándolo mediante un dispositivo idea-

do por él mismo, que permitía la aplicación del gas de una forma más controlada, detalle que supondría gran parte del éxito de la intervención. Había nacido la anestesia general.

Los anestésicos son sustancias que provocan la privación de sensibilidad. En la actualidad se emplean “cócteles” de fármacos antes y durante la cirugía, que bloquean todo tipo de sensaciones: pérdida de conciencia, sensibilidad, motilidad y reflejos. Por su parte, los anestésicos locales bloquean, de forma reversible, la transmisión nerviosa exclusivamente en la zona de aplicación. Aunque el uso de distintos anestésicos locales se remonta a la Antigüedad, hay que esperar a 1884 para difundir su uso en la práctica médica general, a partir de las investigaciones de los médicos austríacos, Sigmund Freud (1856-1939) y Karl Koller (1857-1944), quienes realizarían uno de los primeros estudios sobre los efectos farmacológicos de la cocaína, un alcaloide de la planta andina *Erythroxylon coca*, llevándola a la práctica clínica como anestésico local.

El uso combinado de la anestesia, junto a las prácticas de asepsia y antisepsia promulgadas por Joseph Lister (1827-1912) en la década de 1860, supondrán el impulso definitivo para el desarrollo de la cirugía.

## Olaratumab (▼lartruvo®): Sarcoma de tejidos blandos

El olaratumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que se une al receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$ ), impidiendo la unión con su ligando (PDGF $\alpha$ ). La interacción entre olaratumab y PDGFR $\alpha$  previene la unión del receptor por los ligandos PDGF-AA y -BB ligandos, así como la activación del receptor inducida por PDGF-AA, -BB y -CC y de la vía de señalización PDGFR- $\alpha$ .

La señalización bioquímica en la que participa este receptor juega un papel en el crecimiento celular, la quimiotaxia y la diferenciación de las células pluripotentes (stem cell) mesenquimatosas. El receptor también se ha detectado en algunas células tumorales y del estroma, incluyendo sarcomas, donde la señalización puede contribuir a la proliferación celular, la metástasis y el mantenimiento del microambiente del tumor.

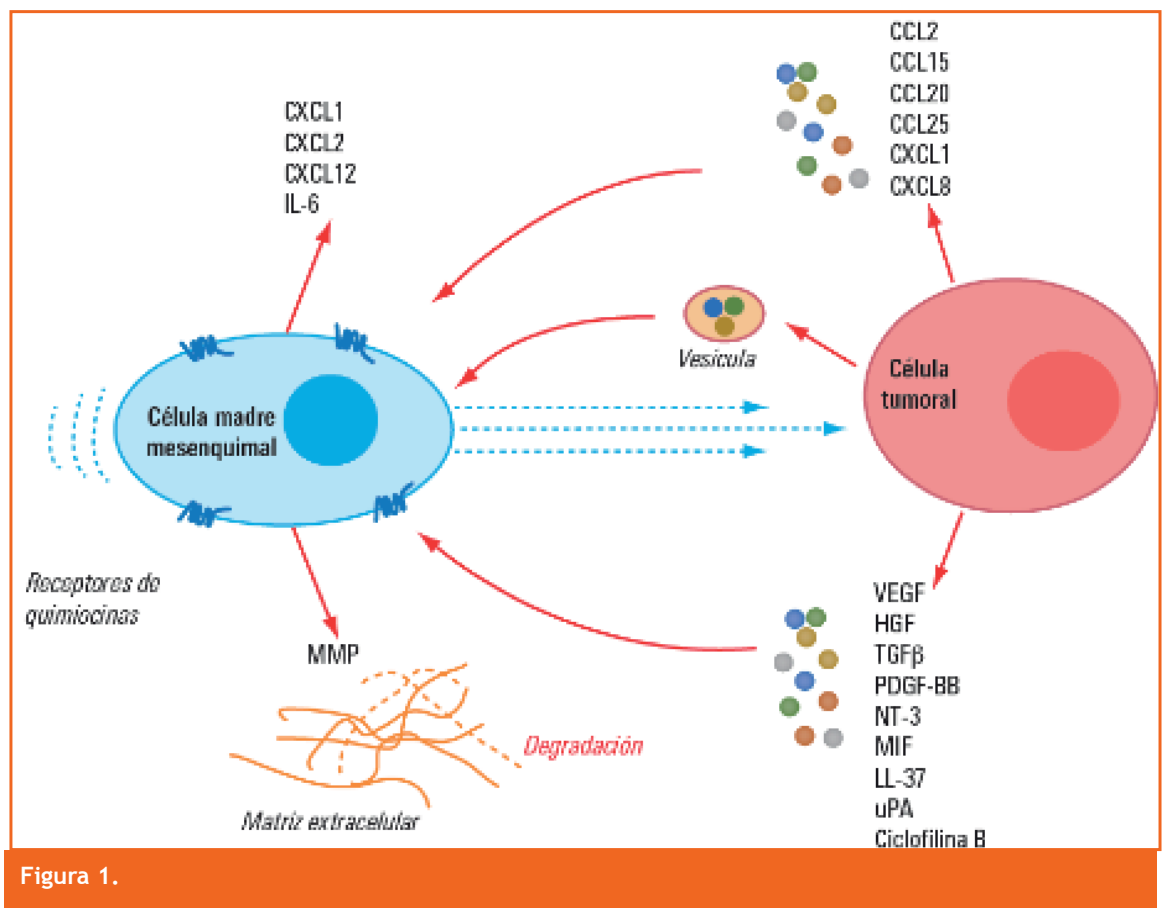


Figura 1.

Las células cancerosas secretan una serie de quimiocinas (CCL2, CCL15, etc.) que atraen las células mesenquimatosas (MSC) a través de los receptores de quimiocinas específicos en su superficie. Las quimiocinas pueden ser liberadas directamente en el medio extracelular o incorporadas en vesículas. Otras citocinas, incluyendo el PDGF-BB, así como el VEGF, HGF, TGF, NT-3, MIF y factores como la LL-37, uPA y ciclofilina B liberadas por las células tumorales

afectan el tropismo de las MSC. En interacción con las células cancerosas, las MSC secretan citocinas tales como CXCL1, CXCL2, CXCL12 o IL-6 y metaloproteinasas (MMP); éstas últimas tienen la capacidad de facilitar la degradación de la matriz extracelular y la migración.

El fármaco ha sido autorizado como **medicamento huérfano**, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes



adultos con **sarcoma de tejidos blandos en estado avanzado** que no son susceptibles de tratamiento curativo con radioterapia o cirugía y que no han sido tratados previamente con doxorubicina.

El término **sarcoma** (del término griego sarcoma, que significa tumor carnoso) se refiere a cualquier neoplasia de carácter invasivo que se origine en un tejido conjuntivo (vasos sanguíneos, músculos, huesos, cartílagos, etc.) y difiere de los carcinomas en que estos derivan de células de origen epitelial, mientras que los sarcomas derivan de células que durante la fase embrionaria constituyen el mesodermo; es decir, proceden de **células mesenquimatosas**, antes citadas. De las 3 capas embrionarias – ectodermo, mesodermo y endodermo – el mesodermo es el origen de los músculos, los tejidos cartilaginosos, las articulaciones, los huesos, los tejidos conectivos, los vasos sanguíneos y linfáticos y los tejidos grasos.

Tradicionalmente se divide a los sarcomas en sarcomas de partes blandas y en osteosarcomas. Los primeros se desarrollan en tejidos blandos, tales como el conectivo, músculos lisos o estriados, nervios, vasos sanguíneos o tejido adiposo, entre otros. Es más común en adultos jóvenes (15-35 años) y suele presentarse más comúnmente en las extremidades superiores e inferiores. Hay multitud de tipos: condrosarcoma extraesquelético, dermatofibrosarcoma, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, leiomioma, linfangiosarcoma, liposarcoma, neurofibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, etc. Por su parte, el osteosarcoma se origina en las células osteoclasticas de la cubierta externa del hueso, especialmente en las epífisis de los huesos largos (80-90%), en la región de la rodilla (fémur y tibia, 50%) o en el brazo, específicamente el húmero proximal (25%), aunque también se han descrito osteosarcomas de pelvis y de cráneo.

Los sarcomas de partes blandas pueden aparecer en los tejidos mesodérmicos de las extremidades (más de la mitad de los casos), del tronco y del abdomen e incluso del cuello y la cabeza. También surgen en tracto gastrointestinal; como los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST, gastrointestinal stromal

tumours). En realidad, existen tantos tipos de sarcomas de partes blandas, como tipos de células de las que se originan. En España, los tipos histológicos más frecuentes en el adulto son el histiocitoma fibroso maligno (25-30%), rhabdomyosarcoma (10-15%), liposarcoma (10%), leiomioma (5-10%), fibrosarcoma (5-10%) y sarcoma sinovial (5-7%). Con menor incidencia aparecen el dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoma de células claras y sarcoma epiteloide.

La incidencia anual de los sarcomas de tejidos blandos en la Unión Europea es de 4,7 casos por cada 100.000 habitantes y representan el 0,8-1% de las neoplasias malignas, aunque en los jóvenes de menos de 15 años esta tasa asciende al 5,5 %. En España, el 40% afecta a mayores de 55 años; un 46% afecta a extremidades inferiores, un 13% a superiores, un 31% en tronco y un 9% a la región de cabeza y cuello. Son responsables del 2% de las muertes por cáncer.

Son lesiones que no presentan preferencia familiar, de sexo, de raza o geográfica. Los rhabdomyosarcomas son más frecuentes en la infancia y en la adolescencia, mientras que los demás tipos histológicos aparecen preferentemente en la edad adulta. Se relaciona a los traumatismos como un antecedente frecuente en este tipo de tumores, también se les ha relacionado con agentes químicos carcinogénicos – hidrocarburos policíclicos, asbestos y dioxinas – y radiaciones, especialmente la radioterapia. Entre los virus oncogénicos, el VIH está estrechamente relacionado con el sarcoma de Kaposi.

Los estados de inmunodeficiencia, patológica o iatrogénica, también se relacionan con sarcomas, así como la aparición de angiosarcomas en regiones limfadenectomizadas. Por su parte, algunos sarcomas tienen una base genética, tales como la enfermedad de Von Recklinghausen – neurofibromas que degeneran en un 1-5% de los casos a Schwannoma maligno – o el síndrome de Gardner. Lipomas, leiomiomas, tumores glómicos, xantomas, paragangliomas y varias formas de fibromatosis se relacionan también con factores genéticos. La clasificación por estadio (de I al IV) contempla diversas variables: tamaño, grado his-

tológico de malignidad, afectación ganglionar regional y metástasis a distancia. El grado del sarcoma indica el comportamiento biológico y determina la estrategia terapéutica. El tamaño tumoral y la extensión de la necrosis tienen especial importancia en el pronóstico para cada tumor en concreto. El tamaño también determina la relación con estructuras circundantes: los tumores confinados a un grupo muscular (lesiones intracompartimentales) tienen mejor pronóstico que las que rompen la barrera fascial (lesiones extracompartimentales).

La supervivencia media a los 10 años es del 90 % para el estadio I, del 60 % para el II, del 20 % para el III y del 3% para el estadio IV. La presencia de metástasis ganglionares, infrecuente, equivale a la existencia de metástasis a distancia e implica una evolución desfavorable en todos los casos. La mediana de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica es de 11-15 meses. El control local de la enfermedad se logra hasta en un 90 % de los casos en localizaciones favorables como el tronco y, en especial, en las extremidades. No obstante, un 30-40 % de estos enfermos acabará por desarrollar metástasis a distancia, la mayoría durante los primeros dos años de seguimiento.

La base del **tratamiento curativo** de los sarcomas de partes blandas es la **cirugía**, y su objetivo es la resección de la lesión en bloque, sin exponerla y sin dejar tumor macroscópico ni microscópico residual. Este tratamiento quirúrgico se puede combinar con la radioterapia y la quimioterapia. Esto permite controlar la enfermedad tumoral, evitar recidivas locales y reducir las posibilidades de difusión metastásica. No obstante, incluso con las mejores técnicas quirúrgicas, las cifras de recurrencia son del 15 al 30%, según el tipo de tumor. Los sarcomas de partes blandas crecen de forma centrífuga y comprimen el tejido circundante aparentando estar encapsulado; sin embargo, el tumor se puede extender a través de la pseudocápsula formando lesiones satélites. Por este motivo, la cirugía debe ser amplia, ya que la simple enucleación del tumor presenta un 90% de recidivas locales. Aproximadamente el 80% de las recurrencias locales después de tratamiento quirúrgico solo, se producen dentro de los dos años de la resección.

La **radioterapia** asociado a la cirugía mejora el control local de la enfermedad. Puede administrarse con anterioridad a la cirugía, durante la intervención o de forma posoperatoria, la modalidad más habitual. La radioterapia ha sido eficaz en eliminar la enfermedad microscópica residual en los sarcomas de partes blandas y ha contribuido a asegurar el control local del tumor cuando la cirugía ha sido marginal o a conservar estructuras como vasos, nervios o huesos que, de otra manera, deberían haberse resecado. Por lo tanto, este tratamiento permite la realización de cirugías menos extensas con un mejor resultado funcional que una cirugía radical. También se puede aplicar, de manera exclusiva, en dosis altas en los tumores irreseccables quirúrgicamente.

La **quimioterapia** se administra con intención coadyuvante o paliativa. Rara vez se utiliza este recurso para intentar disminuir el tamaño de lesiones demasiado extensas como para intentar cirugía. Los datos clínicos disponibles hasta ahora sugieren que puede haber una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, aunque esta diferencia es solo significativa en algunos estudios y parece confinada a los sarcomas de alto grado de las extremidades. En general, la quimioterapia adyuvante se aplica a los pacientes con sarcomas localizados en las extremidades, con grados histológicos II/III y tumores de 5 cm de diámetro máximo. Por su parte, la quimioterapia paliativa está destinada a aquellos pacientes de enfermedad diseminada o inoperable que no sean ancianos (<70 años), con buena capacidad funcional y ausencia de enfermedad grave concomitante.

En general, los sarcomas de partes blandas son tumores poco sensibles a la quimioterapia, y el número de agentes citotóxicos disponibles con un grado significativo de actividad frente a este tumor es limitado, donde las antraciclinas y, en particular, la doxorubicina, es el fármaco de referencia, aunque también han mostrado utilidad ifosfamida, ciclofosfamida y dacarbazina, aunque esta última es generalmente relegada debido a su elevada toxicidad. El tipo histológico o el grado histológico de malignidad no parecen influir en la respuesta a la quimioterapia, y son factores desfavorables la presencia de metástasis óseas o hepáticas y, favorables, un buen estado general o la edad

joven del enfermo. No existe un tratamiento que pueda considerarse de elección para los sarcomas de partes blandas metastásicos, y se trata de un área de activa investigación. Una combinación de doxorubicina e ifosfamida suele ser el tratamiento de elección en pacientes jóvenes con un buen estado general. En éstos se ha mostrado especialmente eficaz el empleo de dosis altas de ifosfamida (12-14 g/m<sup>2</sup>).

La trabectedina, obtenida originalmente en España a partir de la ascidia marina *Ecteinascidia turbinata* está indicada para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos (también está indicada en combinación con doxorubicina liposomal pegilada en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino). Hasta la llegada del olaratumab, el último agente autorizado para el sarcoma de tejidos blandos ha sido el pazopanib, autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de sarcoma de tejidos blandos avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

La administración de tasonermina (Factor de Necrosis Tumoral), junto con melfalán, por perfusión regional arterial con hipertermia moderada, ha demostrado ser relativamente eficaz para sarcomas de tejidos blandos en las extremidades, pero no parece influir significativamente en la supervivencia de los pacientes. Hasta el momento, la única utilidad de la tasonermina es como coadyuvante en la cirugía para la extirpación posterior del tumor, con el fin de evitar o retrasar la amputación o como medida paliativa, en caso de sarcoma de tejidos blandos inextirpable de las extremidades, utilizado en asociación con melfalán por perfusión regional arterial (ILP) con hipertermia moderada. También se ha descrito una elevada actividad con los taxanos, en particular con el paclitaxel, en el tratamiento de sarcomas vasculares localizados

en el cuero cabelludo o en la cara, así como en el sarcoma de Kaposi.

En pacientes tratados con cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia, más de un 50% de las recurrencias son pulmonares, frente a un 20% de recurrencias locales. La recurrencia local es más frecuente en los sarcomas de tronco y cabeza y cuello, que en los de extremidad.

La **eficacia** y la **seguridad** clínicas del olaratumab han sido evaluadas en un único estudio clínico (Tap, 2016) que tuvo una fase abierta (fase 1b), de seguridad, y otra aleatorizada (fase 2) en el que se analizó la eficacia clínica de la combinación de doxorubicina más olaratumab en pacientes con sarcoma de partes blandas irreseccable o metastásico, en 16 centros clínicos en Estados Unidos. Tanto para la fase 1b como para la fase 2 del estudio, los pacientes elegibles tenían 18 años o más, un diagnóstico confirmado histológicamente de sarcoma de partes blandas localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con una antraciclina, así como tejido tumoral disponible para determinar la expresión de PDGFR $\alpha$  mediante inmunohistoquímica. En la fase 2 del estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir olaratumab (15 mg/kg) por vía intravenosa el día 1 y día 8 más doxorubicina (75 mg/m<sup>2</sup>) o doxorubicina sola (75 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 de cada ciclo de 21 días, durante hasta ocho ciclos. Durante la fase 1b la variable principal fue la seguridad, en tanto que durante en la fase 2 (aleatorizada), fue de eficacia clínica expresada como supervivencia libre de progresión de la enfermedad, valorándose también la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva.

Durante la fase 1b se incluyó a 15 pacientes tratados con olaratumab más doxorubicina, mientras que 133 pacientes fueron aleatorizados (66 a olaratumab más doxorubicina; 67 a doxorubicina sola) en la fase 2, de los cuales 129 (97%) recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (64/65). Al final de la fase 2 del estudio, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 6,6 meses (IC95% 4,1 a 8,3) con olaratumab más doxorubicina y 4,1 meses (IC95% 2,8 a

5,4) con doxorubicina sola (cociente de riesgos estratificados, CRI=0,67; IC95% 0,44 a 1,02; p = 0,0615). Por su parte, la mediana de supervivencia global (SG) fue de 26,5 meses (IC95% 20,9 a 31,7) vs 14,7 meses (IC95% 9,2 a 17,1) (CRI= 0,46; IC95% 0,30 a 0,71; p= 0,0003).

Los eventos adversos fueron más frecuentes con olaratumab más doxorubicina que con doxorubicina sola e incluyeron neutropenia (58 vs 35%), mucositis (53 vs 35%), náuseas (73 vs 52%), vómitos (45% vs 18%) y diarrea (34 vs 23%); no obstante, la neutropenia febril de grado 3 o superior fue similar en ambos grupos (13 vs 14%). Los eventos adversos que condujeron a la interrupción permanente del tratamiento con olaratumab ocurrieron en el 8% de los pacientes y estuvieron relacionadas fundamentalmente con la perfusión IV del medicamento (3%). Por otra parte, un 25% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis para paliar los eventos adversos graves; en este sentido, las reacciones adversas más comunes que resultaron en ajustes posológicos fueron neutropenia (33%), trombocitopenia (8%) y anemia (5%).

En definitiva, la combinación de olaratumab más doxorubicina supone una **nueva opción terapéutica de primera línea para los pacientes con sarcoma de tejidos blandos**. En este sentido, la adición de olaratumab a la doxorubicina prolonga la supervivencia libre de

progresión en 2,5 meses y la supervivencia global en 11,8 meses en comparación con la doxorubicina sola. Además, es relevante que este aumento en la supervivencia global no se produce a expensas de un incremento desproporcionado de la toxicidad (Tobias, 2017). Actualmente, está en marcha un ensayo de fase 3, que está previsto que se complete en 2020. Desde el punto de vista farmacológico, el olaratumab representa el primer anticuerpo monoclonal comercializado cuya diana farmacológica es el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- $\alpha$ ). Sin embargo, el pazopanib – un inhibidor multicitinasa – también es capaz de bloquear efectivamente los efectos de la activación de este receptor por sus ligandos; una propiedad que comparte con otros inhibidores de proteína cinasas, tales como imatinib, lebvatinib, nintedanib, regorafenib y sorafenib (AEMPS, 2015). En cualquier caso, según el Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS, 2017), la combinación de olaratumab con doxorubicina seguida de mantenimiento de olaratumab se posiciona como opción preferente frente a doxorubicina sola en pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado que no sean candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no hayan sido tratados previamente con antraciclinas, en primera y sucesivas líneas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaratumab (Lartruvo®) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados (16 de noviembre de 2017). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-olaratumab-Lartruvo-sarcoma-TBA.pdf>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pazopanib (Votrient®) en sarcoma de tejidos blandos avanzado (11 de marzo de 2015). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pazopanib-votrient.pdf>
3. Cuéllar Rodríguez S. Productos biológicos utilizados en enfermedades neoplásicas. En: Trastornos oncológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 121-75.
4. Cuéllar Rodríguez S. Olaratumab (Lartruvo®) en sarcoma de tejidos blandos. *Panorama Actual Med* 2017; 41(409): 1040-9.
5. European Medicines Agency (EMA). Lartruvo®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/742133/2016; EMEA/H/C/004216. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004216/WC500216871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf)
6. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 388(10043): 488-97. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6.
7. Tobias A, O'Brien MP, Agulnik M. Olaratumab for advanced soft tissue sarcoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(7): 699-705. doi: 10.1080/17512433.2017.1324295.

Serrano Benavente Rosa  
Ana<sup>1</sup> Pérez Ruiz Ana<sup>1</sup>, Martín  
Auriales Esther<sup>2</sup>, González  
Correa Jose A.<sup>3</sup> <sup>1</sup>UGC Cui-  
dados Críticos y Urgencias,  
Hospital Comarcal de la  
Axarquía. Vélez-Málaga.  
Málaga. <sup>2</sup>UGC La Roca,  
Distrito Sanitario Málaga-  
Guadalhorce. Málaga

## Distonía Aguda inducida por Fármacos

### HISTORIA CLÍNICA:

#### CASO 1.

##### Anamnesis:

Mujer de 19 años sin antecedentes personales de interés. No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos. No toma ningún medicamento de forma habitual.

Acude al Servicio de Urgencias por sospecha de luxación mandibular. Dos días antes había acudido a la consulta de su médico de familia por dispepsia inespecífica con náuseas y malestar abdominal de unos diez días de evolución. Se pautó tratamiento con cleboprida más dimeticona a dosis de 0,50 mg/8 h. Unas doce horas más tarde, y tras haber ingerido dos dosis del fármaco, comienza con movimientos anormales orofaciales involuntarios.

Exploración física: TA:110/60, FC:100 lpm, Sat O<sub>2</sub>: 98%. FR: 16 rpm. Afebril. Buen estado general, consciente. Bien hidratada y perfundida. Eupneica. Normocoloreada.

Cabeza y cuello: No ingurgitación yugular, carótidas simétricas y palpables. No bocio. No signos meníngeos.

Exploración neurológica sin focalidad salvo distonía mandibular y lingual.

Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos sin soplos ni roces a 100 lpm. Murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos.

Abdomen: blando y depresible, no masas ni megalias, no doloroso, pulsos femorales simétricos palpables, puño percusión renal negativa.

Extremidades: no edemas, no signos de trombosis venosa profunda, pulsos simétricos palpables.

#### JUICIO CLÍNICO:

Distonía aguda secundaria a cleboprida.

Evolución: Se instauró tratamiento con 2,5 mg de biperideno vía I.M., desapareciendo el cuadro en unos minutos. Posteriormente la paciente permaneció asintomática.

#### CASO 2.

Anamnesis: Mujer de 21 años sin antecedentes personales de interés. No alergias medicamentosas conocidas. No tratamientos crónicos. No hábitos tóxicos.

Acude al Servicio de Urgencias por cuadro de malestar general y vómitos de dos días de evolución. Se instauró tratamiento con metoclopramida 10 mg vía I.M. y se pautó tratamiento domiciliario con dieta blanda y metoclopramida solución vía oral, 5ml/8 horas. A las 24 horas la paciente vuelve al Servicio de urgencias con espasmos musculares de cara y cuello, así como disartria, tics y tortícolis.

Exploración física: TA:100/60, FC:80 lpm, Sat O<sub>2</sub>: 98%. FR: 16 rpm. Afebril. Buen estado general, consciente, Bien hidratada y perfundida. Eupneica. Normocoloreada.

Cabeza y cuello: No ingurgitación yugular, Carótidas simétricas y palpables. No bocio. No signos meníngeos

Exploración neurológica sin focalidad salvo distonía facial y cervical.

Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos sin soplos ni roces a 100 lpm. Murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos.

Abdomen: blando y depresible, no masas ni megalias, no doloroso, pulsos femorales simétricos palpables, puño percusión renal negativa.

Extremidades: no edemas, no signos de trombosis venosa profunda, pulsos simétricos palpables.

**JUCIO CLINICO:**

Distonía aguda secundaria a metoclopramida  
Evolución: El cuadro cedió tras la administración de biperideno vía I.M., dos dosis de 2,5 mg separadas por 30 minutos. Posteriormente permaneció asintomática.

**DISCUSIÓN**

La distonía aguda consiste en crisis de movimientos lentos y posturas anormales de carácter involuntario, que afectan especialmente a la musculatura craneocervical, lo más frecuente en forma de tortícolis, aunque también puede ser en forma de trismus, protusión lingual, crisis oculógiras, distonía faríngea, laríngea, blefarospasmo e incluso axiales y en extremidades.

Son de aparición súbita y precoz durante el tratamiento de ciertos fármacos, principalmente neurolépticos y sus derivados. Pueden ser debidas a reacción idiosincrásica o ser dependiente de la dosis.

El mecanismo fisiopatológico es un desequilibrio dopamino-colinérgico por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos inducido por el fármaco responsable, lo que ocasiona un predominio colinérgico. Una tasa alta de antagonismo dopamina/acetilcolina aumenta el riesgo de distonía aguda. La clínica es limitada y las recidivas poco frecuentes.

Como factores predisponentes se encuentran la edad menor de 30 años y sexo masculino. La proporción de varones/mujeres en esta entidad es 2/1. Otro hecho curioso es el ritmo circadiano de la reacción distónica aguda; el 80% de ellas ocurre en las horas de la tarde.

Con los nuevos compuestos de acción retardada la incidencia llega a porcentajes entre un 15-25%. En personas de alto riesgo, jóvenes de sexo masculino tratados con neurolépticos de gran potencia la frecuencia de presentación puede alcanzar el 90%.

Los fármacos que presentan un mayor desequilibrio entre su fuerte acción bloqueante dopaminérgica y un menor efecto anticolinérgico, son los de mayor riesgo. Las presentaciones "depot" causan el síndrome con mayor facilidad, siendo el tiempo de latencia superior. Cualquier fármaco antipsicótico lo puede provocar. La tioridacina y la clozapina, com-

puestos con potente acción anticolinérgica, poseen un menor riesgo.

Entre los fármacos antieméticos, la intensidad de su potencia antiemética es paralela al riesgo de producción de distonía aguda. La domperidona ha sido considerada la de menor riesgo de producción ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La asociación de fármacos antieméticos con compuestos antivertiginosos o con neurolépticos aumenta considerablemente el riesgo de presentación de distonía aguda.

Los calcioantagonistas, cuya administración prolongada en el anciano, son causa de parkinsonismo, no figuran por el momento entre los fármacos productores de reacción distónica aguda.

Se ha observado un fenómeno de tolerancia con la administración continuada del fármaco causal.

La cleboprida (N-1-benzil-4 piperidil-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida) es una benzamida con actividad dopaminérgica y con una gran selectividad por estos receptores en el área posterior del sistema mesolímbico cerebral y tracto gastrointestinal. Antagonista de receptores D2 a nivel periférico, posee acción anticolinérgica indirecta que facilita la liberación de acetilcolina. Puede producir reacciones extrapiramidales como distonía, hipertensión, tics, temblores, síntomas de Parkinson y discinesias tardías. Este fármaco es ampliamente utilizado en España para el control sintomático de la dispepsia inespecífica. Tradicionalmente, se ha considerado que presenta menos efectos adversos que la metoclopramida, pero en la práctica clínica y tras la revisión de la literatura se ha demostrado que no es así.

Los factores que más influyen en la presentación de efectos indeseables son edad, dosis del fármaco y un factor personal idiosincrásico. La dosis diaria recomendable es de 0,015-0,020 mg/kg y se ha comprobado que es posible disminuir la incidencia de efectos indeseables ajustando la posología. La edad es también un factor de riesgo, siendo las distonías agudas más frecuentes en jóvenes. Por lo general,

aparecen en las primeras 72 horas de iniciar el tratamiento (aunque se han descrito casos, como el que aportamos, 12 horas después de la toma). En ancianos, son más frecuentes las discinesias tardías y el parkinsonismo, y ambos relacionados con tratamientos prolongados y, generalmente, reversibles al suspender la cleboprida.

Se sospecha la existencia de un factor idiosincrásico, dado que los trastornos extrapiramidales pueden manifestarse tanto a dosis tóxicas como terapéutica, estas reacciones individuales serían debidas a una menor capacidad hepática para metabolizar este fármaco. El tratamiento de estos efectos indeseables incluye, en primer lugar, la suspensión del fármaco y tranquilizar al paciente informándole sobre el carácter benigno del cuadro clínico que presenta.

La persistencia del cuadro después de la interrupción del medicamento es común en adultos jóvenes, pero rara en niños. El clorhidrato de difenhidramina, a dosis de 1-2 mg/kg/ dosis en inyección i.v. lenta es un antídoto efectivo y produce una respuesta espectacular, aunque

no está comercializado en nuestro país para su uso parenteral. La vía oral también es útil, si bien su efecto es más tardío.

Actualmente el tratamiento de elección en urgencias es la administración de fármacos anticolinérgicos como el biperideno (ampollas de 1 c.c. con 5 mg) a dosis de 5 mg por vía intravenosa diluyendo 1 ampolla del preparado en 4 cc de suero fisiológico y administrándolo lentamente, en caso de distonía grave o dolorosa. En la distonía moderada se puede utilizar la vía intramuscular y en la leve 1 comp de 2 mg vía oral. La respuesta es espectacular y casi inmediata. Esta dosis se puede repetir, de ser necesario, a intervalos de 30 minutos sin sobrepasar la dosis total de 20 mg.

Otros fármacos útiles como son el diazepam (ampollas de 2 cc con 10 mg) a dosis de 5-10 mg administrados por vía IV lenta para lo cual se diluye 1 ampolla en 8 cc de suero fisiológico y se administra a una velocidad de 1 cc/min; y antihistamínicos como la prometacina (ampollas de 25 mg), 1 ampolla, por vía IM, eficacia en 15 min.

**Tabla 1.** Fármacos inductores de distonias

NEUROLÉPTICOS	Clorpromacina Levomepromacina Haloperidol Risperidona Olanzapina Tiaprida Tioridazida	Cisaprida Metoclopramida Cleborida
DOPAMINÉRGICOS	Levodopa Bromocriptina Pergolide Lisuride	
ANTIPILEPTICOS	Fenitoína Carbamazepina Gabapentina	
ANTIDEPRESIVOS	Fluoxetina Sertralina Trazodona	
OTROS	Litio Metilfenidato Amiodarona Metisergida Anticonceptivos Anabolizantes	Alcohol Anfetaminas Metadona

En conclusión, podríamos decir que tanto la cleboprida como la metoclopramida no son fármacos inocuos (por los casos clínicos que hemos presentado), ya que pueden presentar efectos secundarios extrapiramidales. Por lo que su prescripción debe acompañarse de indicaciones precisas, de-

finidas y teniendo en cuenta la edad y peso del paciente, y dado que es imposible de antemano establecer la existencia de un factor idiosincrásico en los pacientes, su utilización debería restringirse, empleándose sólo cuando sea estrictamente necesario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cuenca Boy R, Maciá Martínez MA. Toxicidad extrapiramidal a metoclopramida y a cleboprida: estudio de las notificaciones voluntarias de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia. *Aten Primaria* 1998; 21: 289-295
2. Velázquez-Pérez JM, Marsal-Alonso C. Trastornos del movimiento inducidos por fármacos. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 1): 57-60
3. Corominas Sánchez M, Lleonart Bellfill R, Pujol Farriols R. Distonía laríngea aguda por cleboprida que simula reacción alérgica. *Med Clin* 2007; 129: 238-9
4. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders. *Clin Neuropharmacol.* 2002; 25: 142-52
5. Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. Clinical review. *Br Med J* 1999; 319: 623-6.
6. Montagna P, Gabellini As, Monari L, Lugaresi E. Parkinsonian syndrome after long-term treatment with clebopride. *Mov Disord* 1992; 7 (1): 89-90.



# Quinasas duales de cremalleras de leucina y neurodegeneración

El empleo de inhibidores de DLK podría dar respuesta a la búsqueda de nuevas dianas de cara al desarrollo de tratamientos efectivos para enfermedades neurodegenerativas como la ELA o la EA.

A pesar de los recientes avances dirigidos a elucidar el origen genético causante de enfermedades neurodegenerativas crónicas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o la enfermedad de Alzheimer (EA), los mecanismos subyacentes a estas enfermedades son escasamente conocidos, lo que dificulta el desarrollo de nuevos fármacos. En este sentido, Joseph Lewcock y colaboradores han identificado una quinasa dual de cremalleras de leucina (DLK) como un regulador común del proceso de degeneración neuronal. DLK actúa como un sensor de daño, iniciando la respuesta a estrés dependiente de la quinasa N-terminal c-Jun (JNK) en neuronas. Así, DLK podría ser una potencial diana terapéutica para varias enfermedades neurodegenerativas.

En primer lugar, los autores estudiaron el grado de correlación entre la activación de la vía DLK-JNK y enfermedades neurodegenerativas crónicas. Observaron una activación de esta vía en el cerebro de modelos transgénicos murinos de ELA (SOD1G93A y TDP-43A315T) y de EA (PS2APP y TauP301L), así como en muestras de pacientes ELA esporádica, y en cerebros post mortem de pacientes de EA.

El siguiente paso consistió en analizar el efecto de la inhibición de la expresión de DLK en dos de los modelos murinos anteriores. En el modelo de ELA (SOD1G93A), a niveles normales de expresión de DLK, la pérdida de neuronas motoras fue del 40%, mientras que la delección del gen Dlk en este modelo redujo dicha pérdida a tan solo el 13%, aumentando 8 días la esperanza de vida de los ratones. En el caso del modelo de EA (PS2APP), la inhibición de la expresión de DLK

supuso una reducción de la pérdida de espinas neuronales próximas a las placas seniles de un 30%, aumentándose además la integridad sináptica.

Finalmente, los autores quisieron ver si la inhibición farmacológica de DLK mediante los compuestos GNE-8505 y GNE-3511 producía efectos beneficiosos similares. El tratamiento con ambos compuestos, además de ser bien tolerado, disminuyó la actividad de la vía DLK-JNK, tanto en los modelos de ELA como en los de EA y, en el caso de GNE-3511, redujo un 10% la denervación de la unión neuromuscular tras cinco semanas de tratamiento.

Dado que la expresión de DLK es especialmente notable en neuronas, y que la vía de señalización DLK-JNK está implicada en varios modelos de enfermedades neurodegenerativas, como demuestran los autores de este estudio, los inhibidores de DLK podrían erigirse como una prometedora alternativa terapéutica de cara al desarrollo de nuevos tratamientos para estas enfermedades y, de hecho, la empresa Genentech ha iniciado un ensayo clínico en fase I con el inhibidor de DLK GDC-0134 para el tratamiento de pacientes de ELA.

Coordinado por:

**Dr. Cristóbal de los Ríos**

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

*Isabel María Gameiro Ros  
Instituto Teófilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid*

# El supresor tumoral LKB1 ayuda a las células T reguladoras a luchar contra el agotamiento

Las células T reguladoras (Treg) tienen un papel crucial en la prevención de trastornos autoinmunes debido a su capacidad para suprimir las células T efectoras (Teff). El supresor tumoral LKB1 (codificado por el gen *Stk11*) es un sensor bioenergético que controla el metabolismo celular y el crecimiento.

En un artículo reciente publicado en *Nature* se ha demostrado que LKB1 coordina también la homeostasis metabólica e inmunológica de las células Treg. Para definir el papel de LKB1 en las células Treg, los autores cruzaron ratones portadores de alelos *Stk11* flanqueados por loxP (*Stk11fl/fl*), con ratones *Foxp3YFP-cre* (*Foxp3cre*), con el objetivo de eliminar específicamente *Stk11* en las células Treg (ratones a los que denominaron *Foxp3creStk11fl/fl*). En comparación con los controles *Foxp3cre*, los ratones *Foxp3creStk11fl/fl* tuvieron una vida útil significativamente más corta, peso y tamaño corporal reducido, ulceración de la piel, y formación de costras en las orejas y los párpados. Además, estos ratones tenían esplenomegalia, linfadenopatía e infiltración de células inmunes en múltiples órganos, que les produjo una enfermedad autoinmune. Este fenotipo se ha asociado con altos niveles de citocinas T helper 2 (TH2) — interleukina-4 (IL-4) e IL-5 — presentes en el suero y secretadas por células Teff. Además, el número de células Treg, que expresaron altos niveles de marcadores apoptóticos, se redujo. La depleción de la proteína pro-apoptótica BIM restauró el número de células Treg, pero no restableció el número de células Teff, lo que sugiere que la LKB1 podría afectar a la apoptosis de las células Treg y su funcionamiento a través de mecanismos independientes. A partir de un estudio genético, encontraron que la señalización Wnt era inducida por la activación de células Treg control, pero no por células Treg LKB1 deficientes.

Posteriormente, los autores observaron que los correceptores PD1, GITR y OX40, los cuales pueden reducir la capacidad de las células Treg para suprimir las respuestas TH2 de las células, se incrementaron notablemente en las células Treg de los ratones mutados. Estas respuestas TH2 son promovidas por células dendríticas (CD) que han sido activadas por citocinas como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), la cual induce la expresión del ligando PDL2 de PD1 (programmed cell death protein 1) en las CD. En los ratones mutados, tanto TSLP como PDL2 están aumentados en CD. Además, las células Treg controles, pero no las deficientes en LKB1, inhibieron la expresión de PDL2 en células dendríticas activadas con TSLP, lo que sugiere que las células Treg deficientes en LKB1 son incapaces de suprimir la respuesta TH2. Los autores examinaron a continuación la conexión entre la baja señalización de Wnt y la alta expresión de PD1 en células Treg deficientes en LKB1. La expresión de  $\beta$ -catenina constitutivamente activa (un mediador clave de señalización Wnt) en células Treg deficientes en LKB1 revirtió la expresión aberrante de PD1 y GITR y permitió a estas células suprimir la expresión de PDL2 en células dendríticas y la diferenciación de células TH2.

Estos datos demuestran que LKB1 restringe la expresión de PD1 y otras moléculas a través de un mecanismo dependiente de Wnt y permite así que las células Treg controlen las respuestas de las células TH2. Mientras que el bloqueo de la señalización PD1 en cáncer puede promover una respuesta antitumoral, al igual que ser beneficioso en trastornos autoinmunes, pudiendo revitalizar las células Treg para controlar la inflamación mediada por células TH2.

*Andrés Mateo Baraibar Sierra*

*Instituto Teófilo Hernando*

*Universidad Autónoma de Madrid*

A través del supresor tumoral LKB1 las células Treg controlan las respuestas TH2, pudiendo a su vez promover una respuesta antitumoral.

# ¿Cómo de buena es la aspirina para pacientes con isquemia cerebral aguda?

La actividad antitrombótica de la aspirina, que ayuda a mitigar la isquemia tras un infarto cerebral, sólo se reconoció varias décadas después de la caracterización de su efecto analgésico. Numerosos meta-análisis han confirmado que un tratamiento crónico de aspirina reduce la incidencia de accidentes isquémicos en un 20% aproximadamente.

En 1997, dos grandes ensayos clínicos aleatorizados (International Stroke Trial –IST– y Chinese Acute Stroke Trial –CAST–) concluyeron que el tratamiento con aspirina dentro de las primeras 48 horas tras el accidente cerebrovascular reducía un 30% el riesgo de sufrir otro ataque. Desde entonces, se aceptó que la aspirina era beneficiosa para pacientes con isquemia cerebral aguda, con el único efecto adverso de provocar un leve aumento de la hemorragia intracerebral.

El tratamiento antiplaquetario se ha considerado una prevención secundaria de los accidentes isquémicos durante 30 años. Sin embargo, los expertos no se ponen de acuerdo sobre qué agente concreto resulta más efectivo. La combinación de agentes individuales, como el uso de clopidogrel junto con aspirina, se ha convertido en el tratamiento estándar para evitar los accidentes cerebrovasculares recurrentes, al haber demostrado más beneficio que la monoterapia.

Sin embargo, esta modesta reducción del 30% del riesgo de accidentes recurrentes ha sido puesta a prueba por el trabajo de Rothwell y col. (Lancet, 2016) en el que se compararon 12 ensayos con un total de 15.778 pacientes. En

este estudio, el tratamiento con aspirina de los pacientes que han sufrido un ataque isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés) o un accidente cerebrovascular leve reduce un 62% el riesgo de una apoplejía recurrente, con un 81% de reducción del riesgo de sufrir un accidente letal o de inhabilitación, tras un seguimiento de 6 semanas.

No obstante, la información publicada por Rothwell y col. presenta algunas incógnitas, ya que los datos específicos sobre el diseño y la hipótesis previa no se han publicado. Además, el tratamiento preventivo utilizado tras los TIAs o los accidentes cerebrovasculares leves ha cambiado mucho en las décadas que han pasado desde que se publicaron los ensayos clínicos que se comparan en el estudio de Rothwell y col.

En este nuevo escenario aparece una última pregunta, ¿es la aspirina más beneficiosa de lo que se pensaba para pacientes que han sufrido una isquemia cerebral? y, ¿cuánto más beneficiosa resulta?. Lo que parece claro es que este reciente estudio refuerza la prescripción de aspirina en unidades de urgencia para víctimas de este tipo de accidentes cerebrovasculares.

*Iris Álvarez Merz*

*Instituto Teófilo Hernando*

*Universidad Autónoma de Madrid*

**El tratamiento con aspirina (...) reduce un 62% el riesgo de un ictus recurrente**

# Más Allá de la Vitamina C

Hasta ahora, la vitamina C (vitC) había mostrado un beneficio limitado en el tratamiento de tumores sólidos. No obstante, dos grupos acaban de demostrar, de manera independiente, que la vitC puede ayudar a suprimir tumores hematológicos en ratones, como la leucemia mieloide aguda (AML) dependiente de la presencia del gen Tet metilcitosina dioxigenasa 2 (Tet2).

El trabajo de Cimmino y col., publicado en Cell, expone que la reparación genética de Tet2 en células madre progenitoras hematopoyéticas revierte la tendencia al linaje mieloide y renovación aberrante en dichas células. Metodológicamente, esto se consiguió mediante metilación diferencial, lo cual evita el silenciamiento de Tet2.

La VitC es un conocido promotor de la actividad catalítica de TET y de la hidroximetilación del ADN. Sin embargo, aunque esta vitamina redujo la formación de colonias celulares en la médula ósea procedentes de células derivadas de Tet2+/ o Tet2-/-, no tuvo efecto en células derivadas de ratones Tet2-/- cruzados con shTet3, lo que indica que cierta cantidad de la proteína TET es necesaria para que la vitC pueda ejercer su acción protectora. Además, los autores del trabajo vieron que altas dosis de VitC reducen la progresión de la leucemia y corrigen la tendencia al linaje mieloide en ratones irradiados reconstituidos con células de la médula ósea de ratones Tet2-/. Finalmente, observaron que en líneas celulares de AML, la vitC induce la metilación de ADN y la expresión de genes simultáneamente con la restauración de la expresión de TET2. Esto, combinado con la inhibición de la ADP-ribosa polimerasa, aumentó la muerte de estas células tumorales.

Por otra parte, Agathocleous y col., en un trabajo publicado en Nature, investigaron cómo las variaciones fisiológicas en los niveles de metabolitos intracelulares de células madre pueden influir en el destino de estas células. Al contrario que los humanos, los ratones no necesitan vitC en la dieta, ya que la sintetizan vía gulonolactona oxidasa (GULO). Por este motivo, los ratones Gulo-/- mostraron una disminución de la vitC y un aumento de las células madre hematopoyéticas cuando se alimentó con una dieta normal a los ratones. En estos ratones, la hidroximetilación de ADN se encontraba disminu-

da, lo cual depende parcialmente de la expresión de Tet2. Mutaciones en Tet2, así como mutaciones en FLT3ITD, pueden ser causa de AML. Cuando las células de la médula ósea Flt3ITD fueron trasplantadas a ratones Gulo-/-, la disminución de vitC llevó a un incremento en la mielopoiesis comparados con los ratones receptores WT. Sin embargo, este efecto no se observó cuando se trasplantaron las células Flt3ITDTet2-/-, lo que indica que el descenso de vitC coopera con Flt3ITD suprimiendo la actividad de TET. Finalmente, los receptores Gulo-/- de células de la médula ósea Flt3ITDTet2-/+ mostraron un inicio acelerado de la leucemia. Cuando estos ratones fueron suplementados con vitC, se observó una disminución en el número de mieloblastos circulantes y una mejora de la supervivencia.

Estos dos estudios sugieren que un suplemento de vitC puede ser importante para maximizar la función del supresor de tumores residual TET en pacientes con tumpres mieloides, y podría ser considerada en ensayos clínicos como adyuvante a la quimioterapia estándar.

*Alicia Muñoz Montero*  
*Instituto Teófilo Hernando*  
*Universidad Autónoma de Madrid*

**Altas dosis de vitamina C reducen la progresión de la leucemia y corrigen la tendencia al linaje mieloide**

## *Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderín® 40 mg): No administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca*

Nota de la AEMPS publicada con fecha 7 de julio de 2017. Referencia: MUH (FV) 6/2017

- En pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer reacciones alérgicas graves tras la administración parenteral de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (en España: Solu-Moderín 40 mg) para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.
- Se van a reformular todos los medicamentos implicados (en España: Solu-Moderín 40 mg) para eliminar la lactosa.
- Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, no debe administrarse Solu-Moderín 40 mg en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

El Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del uso de medicamentos de administración parenteral con metilprednisolona, que contienen lactosa de origen bovino como excipiente, para el tratamiento de procesos alérgicos agudos.

En España solo se encuentra comercializado un medicamento con estas características, Solu-Moderín, y únicamente en su presentación inyectable de 40 mg/vial. Por lo tanto, esta información no afecta al resto de presentaciones de Solu-Moderín, ni a otros medicamentos con metilprednisolona de administración parenteral.

La evaluación se inició tras haberse notificado 35 casos de reacciones alérgicas (la mayor parte de ellas graves) en pacientes a los que se les había administrado por vía parenteral metilprednisolona con lactosa bovina como excipiente, como tratamiento de una reacción alérgica aguda. La mayoría de estos pacientes eran niños menores de 12 años y se recuperaron de la reacción adversa en todos los casos en los que se dispone de esta información.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En pacientes con antecedentes personales de alergia a las proteínas de la leche de vaca existe el riesgo de aparición de reacciones alérgicas graves (incluyendo reacción anafiláctica) tras la administración, intramuscular o intravenosa (IM/IV) de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (en España: Solu-Moderín 40 mg), para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.

Ello es debido a la potencial presencia de trazas de proteínas de la leche de vaca en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente.

Este hecho tiene especial relevancia ya que puede ser difícil determinar si los síntomas que el paciente está sufriendo se deben a una nueva reacción alérgica causada por la metilprednisolona que contiene lactosa de origen bovino o son debidos a un empeoramiento de la condición alérgica original que condujo a su administración.

Esta circunstancia puede incluso conducir a que se administren dosis adicionales de metilprednisolona con lactosa, lo cual empeoraría aún más el estado clínico del paciente.

**Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, no debe administrarse Solu-Moderín 40 mg en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.**

**Si tras administrarse Solu-Moderín 40 mg el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas o aparecen nuevos síntomas alérgicos deberá suspenderse inmediatamente su administración.**

- Con la información disponible hasta el momento no es posible establecer un umbral seguro en cuanto a la cifra de proteínas lácteas que pueda estar presente en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente en los productos que contienen metilprednisolona para uso IM/IV en condiciones alérgicas agudas.
- Teniendo en cuenta que la metilprednisolona se utiliza para el tratamiento de reacciones alérgicas graves en un entorno de emergencia donde los detalles acerca de las alergias de los pacientes no siempre se conocen, la forma más eficaz de minimizar cualquier riesgo es eliminar las proteínas de la leche de vaca de estos medicamentos.
- Las recomendaciones del PRAC serán valoradas por el Comité de Coordinación de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (CMDh) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
- Para evitar que puedan producirse reacciones adversas graves en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca que son tratados con Solu-Moderín 40 mg (metilprednisolona parenteral formulada con lactosa bovina como excipiente), se va a proceder a su reformulación, eliminando de su composición el citado excipiente.
- Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, este medicamento no debe administrarse en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.
- Si tras administrarse Solu-Moderín 40 mg el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas o aparecen nuevos síntomas alérgicos deberá suspenderse inmediatamente su administración.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Basándose en las conclusiones que acaban de exponerse, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

*Se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ▼ Monoferro® (hierro-isomaltósido) debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad*

Nota de la AEMPS publicada con fecha 19 de julio de 2017. Referencia: MUH (FV) 8/2017

- Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®).
- Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con este producto.

La administración de medicamentos con hierro para administración intravenosa puede asociarse a la aparición de reacciones de hipersensibilidad.

En el año 2013, dicha cuestión ya fue objeto de evaluación (Véase la nota informativa MUH (FV) 20/2013, la AEMPS).

**La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltósido (Monoferro®).**

En España se encuentran comercializados los siguientes preparados de hierro para administración intravenosa: con hierro-carboximaltosa (Ferinject®); con hierro-dextrano (Cosmofer®); con hierro-isomaltósido (Monoferro®); con hierro-sacarosa (Feriv®, Venofer®).

Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®).

En concreto, a fecha 5 de julio de 2017, tras haberse realizado una búsqueda en la base de datos del SEFV, FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), se identificaron un total de 108 casos notificados de reacciones anafilácticas graves o de situaciones clínicas graves relacionadas con anafilaxia / shock anafiláctico, asociados a la administración de alguno de los preparados de hierro intravenoso.

De esas 108 notificaciones graves, 44 estaban relacionadas con la administración de hierro-

isomaltósido (Monoferro®). Con la estimación de 5080 pacientes expuestos en 2017 (en base a las cifras de ventas del producto), la tasa de notificación de reacciones graves de hipersensibilidad (casos notificados en relación a los pacientes tratados) es bastante más elevada que la estimada para otros preparados de hierro de administración intravenosa.

Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltósido (Monoferro®).

La AEMPS informará de la decisión final que se adopte en base a la evaluación detallada de todos los datos disponibles.

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

*Factor VIII de la coagulación: la evidencia científica disponible no permite establecer diferencias en el desarrollo de inhibidores según el tipo de medicamento*

Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC). Nota de la AEMPS publicada con fecha 10 de mayo de 2017. Referencia: MUH (FV) 4/2017

- No existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los dos tipos de medicamentos que contienen FVIII (derivado del plasma o recombinante).

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con hemofilia A con el tratamiento de sustitución. Estos inhibidores

son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor por lo que la formación de los mismos redundaría en una pérdida sobre el control de los episodios hemorrágicos del paciente.

**No puede concluirse que existan evidencias claras y consistentes que permitan establecer diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores entre ambos tipos de FVIII (derivado del plasma o recombinante).**

Recientemente, el Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del riesgo de desarrollo de inhibidores tras la administración de medicamentos con FVIII de la coagulación en pacientes con hemofilia A no tratados previamente con estos productos.

La revisión se inició tras conocerse los resultados del estudio SIPPET (1) (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers) pues si bien, y tal y como acaba de referirse, la formación de inhibidores ya es un hecho conocido, el citado estudio concluía que los inhibidores se desarrollan más frecuentemente en pacientes que reciben FVIII recombinante que en aquellos que reciben FVIII derivado del plasma.

Durante el curso de la evaluación fueron analizados además del estudio mencionado, los datos procedentes de ensayos clínicos, de estudios observacionales y de la literatura publicada.

Las principales conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

- Dado que los estudios revisados difieren en diseño, poblaciones de pacientes incluidas y resultados, no puede concluirse que existan evidencias claras y consistentes que permitan establecer diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores entre ambos tipos de FVIII (derivado del plasma o recombinante).

- Debido a las diferencias existentes entre los productos individuales incluidos dentro de cada una de los dos tipos de FVIII, se considera que la evaluación del riesgo de desarrollo de inhibidores debería realizarse para cada uno de los medicamentos en lugar de a nivel del tipo de medicamento. El riesgo para cada medicamento individual continuará evaluándose a medida que se disponga de mayor evidencia al respecto procedente de estudios actualmente en marcha.

En base a ello, el PRAC recomienda actualizar la información de la ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos compuestos por el FVIII de la coagulación. El desarrollo de inhibidores será incluido, como reacción adversa de aparición muy frecuente entre los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con este tipo de productos, y con frecuencia de aparición poco frecuente en pacientes tratados previamente. Además, se especificará que el riesgo de sangrado es menor con niveles bajos de estos inhibidores que con niveles elevados.

**Referencias:**

*Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. New England Journal of Medicine 2016; 374 (21): 2054-64.*

*“Aprende del ayer, vive para hoy, la esperanza para el mañana: lo importante es no dejar de hacerse preguntas”*

*Albert Einstein*



## Posibilidad de administración de una dosis inadecuada de insulina con determinados lotes de las plumas NovoPen® Echo®

Nota de la AEMPS publicada con fecha 14 de julio de 2017. Referencia: PS 13/2017

- La AEMPS informa de la posibilidad de que los portacartuchos de determinados lotes de plumas NovoPen® Echo®, fabricadas por Novo Nordisk A/S, Dinamarca, puedan agrietarse o romperse, y administrar una dosis inadecuada de insulina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha sido informada por la empresa Novo Nordisk Pharma S.A., de la posibilidad de que los portacartuchos de las plumas NovoPen® Echo®, fabricados por Novo Nordisk A/S, Dinamarca, puedan agrietarse o romperse, y por tanto administrar una dosis inadecuada de insulina.

El portacartuchos es un componente de la pluma reutilizable NovoPen® Echo®, donde se insertan los cartuchos de insulina Penfill de Novo Nordisk.

De acuerdo con la información facilitada, la empresa ha detectado que el diseño del portacartuchos utilizado durante el periodo de julio de 2014 a abril 2016 con las plumas NovoPen® Echo®, es más susceptible de agrietarse y romperse cuando se expone a determinados productos químicos, como por ejemplo, algunos agentes de limpieza.

El uso de un dispositivo con un portacartuchos agrietado/roto podría hacer que se administrara una dosis de insulina inferior a la esperada, provocando un nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).

### Situación actual en España

Novo Nordisk Pharma está enviando notas de aviso para informar del problema detectado a los profesionales sanitarios, distribuidores, farmacias, y pacientes que han suministrado o disponen de los lotes afectados de la pluma de insulina NovoPen® Echo®, así como a las socie-

dades médicas y asociaciones de pacientes, en las que se incluyen las recomendaciones y actuaciones a seguir por cada uno de ellos.

Asimismo, la empresa está reemplazando los portacartuchos suministrados a los pacientes y retirando del mercado las plumas con portacartuchos afectados de distribuidores, farmacias, hospitales y médicos.

### Productos afectados

Portacartuchos incluidos en las plumas de insulina NovoPen® Echo® con nº de lote DVG1564-6, EVG2298-2, EVG2914-4, EVG3011-4, EVG4140-1 y FVG7571-1, fabricadas por Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

Aquellos dispositivos con un número de lote distinto de los citados anteriormente no están afectados por este problema.

Estos productos se distribuyen en España a través de la empresa Novo Nordisk Pharma S.A., sita en la Vía de los Poblados 3, Parque Empresarial Cristalia, Edificio 6, 3ª Planta, 28033 Madrid.

### RECOMENDACIONES

#### a. Profesionales Sanitarios

1. Contacte con los pacientes que estén utilizando la pluma de insulina NovoPen® Echo® de los lotes mencionados en el apartado "Productos afectados", para hacerles entrega de la nota de aviso de la empresa a pacientes, informarles del problema detec-

**El uso de un dispositivo con un portacartuchos agrietado/roto podría hacer que se administrara una dosis de insulina inferior a la espalda**

tado y de los pasos a seguir para la sustitución del portacartuchos.

2. Si en su consulta u hospital dispone de dispositivos NovoPen® Echo® con los números de lote afectados, deberán contactar con Novo Nordisk para su sustitución.

#### b. Pacientes

Si usted es un paciente diabético que está utilizando una pluma NovoPen® Echo® de los lotes anteriormente indicados:

1. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico y controle sus niveles de azúcar en sangre.
2. Siga las recomendaciones y advertencias de la nota de aviso de la empresa que le será entregada por su médico.
3. Póngase en contacto con el Servicio de atención al cliente de Novo Nordisk, llamando al

número 900 550 055 o enviando un correo electrónico a [novoes@novonordisk.com](mailto:novoes@novonordisk.com) y registre sus datos de contacto a través de la web de Novo Nordisk para recibir un portacartuchos nuevo, que deberá acoplar y utilizar según lo indicado en las instrucciones de uso de la página: <http://www.novotrain.com/novopenecho/es01>.

#### c. Farmacias

1. Si dispone de unidades de NovoPen® Echo® de alguno de los números de lote afectados, no los venda. Devuélvalos a Novo Nordisk o a su distribuidor y solicite plumas nuevas.
2. Si conoce a algún paciente que utilice NovoPen® Echo® de alguno de los números de lote afectados, informe al paciente de este problema y solicite que se registre en la web de Novo Nordisk o que se ponga en contacto con el Servicio de atención al cliente para la sustitución del portacartuchos.

## *Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio: Actualización de la información*

Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) publicada con fecha 11 de julio de 2017. Referencia: MUH (FV) 7/2017

### **El PRAC en su reunión de julio de 2017 ha recomendado que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.**

- Tras la reevaluación de los datos llevada a cabo por el PRAC, se han actualizado las recomendaciones inicialmente establecidas, considerándose que el ácido gadobénico (Multihance) puede utilizarse para la visualización de imágenes hepáticas.
- El resto de recomendaciones emitidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas.

Como continuación de la nota informativa MUH (FV), 2/2017, la AEMPS informa sobre la actualización de las recomendaciones después de la reexaminación de la información sobre este asunto llevada a cabo por el PRAC.

Tras la reexaminación de los datos disponibles, se ha considerado, que dentro del grupo de los contrastes con gadolinio, tanto el ácido gadobénico (Multihance) como el ácido gadoxético (Primovist), tienen utilidad específica para la

visualización de imágenes hepáticas, en particular cuando se trata de lesiones poco vascularizadas que no podrían ser estudiadas adecuadamente con otros agentes de contraste.

Por ello, el PRAC en su reunión de julio de 2017 ha recomendado que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas. Previamente, en marzo de 2017 había recomendado suspender su autorización de co-

mercialización, así como la de otros contrastes con gadolinio de tipo lineal.

El resto de recomendaciones establecidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas.

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que ácido gadobénico (Multihance) se utilice exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.

## *Clexane (enoxaparina sódica): actualización en expresión de la concentración y pauta posológica*

La concentración de enoxaparina se expresará a partir de ahora tanto en unidades internacionales (UI) de actividad antiXa como en miligramos (mg): 1 mg de enoxaparina sódica equivale a 100 UI de actividad del antifactor Xa.

Las pautas posológicas en trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) serán las siguientes:

- Pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV: inyección diaria y única de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).
- Pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena ilíaca): inyección de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día.
- Pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min): no se recomienda su uso.

## *Bendamustina: aumento de la mortalidad observado en estudios clínicos recientes*

La bendamustina está indicada en:

- Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.
- Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

En estudios clínicos recientes, se ha observado un aumento de la mortalidad al utilizar bendamustina en tratamientos de combinación no aprobados o fuera de las indicaciones autorizadas del producto. Los casos con desenlace mortal fueron debidos principalmente a infecciones (oportunistas), aunque también se notificaron casos fatales derivados de la toxicidad cardíaca, neurológica y respiratoria del medicamento.

Bendamustina se asoció a un aumento de la mortalidad y a un perfil de seguridad desfavorable en el estudio BRIGTH, en el que se comparaba bendamustina en combinación con rituximab, con el régimen estándar de rituximab-quimioterapia (rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) o rituximab más ciclofosfamida, vincristina y prednisona (R-CVP)), en el tratamiento de primera línea del linfoma no Hodgkin indolente o linfoma de células del manto.

**Se ha observado un aumento de la mortalidad al utilizar bendamustina en tratamientos de combinación no aprobados o fuera de las indicaciones autorizadas del producto.**

**En un reciente análisis de seguridad de los datos post-comercialización se detectó un aumento de la frecuencia de aparición de infecciones oportunistas tras el tratamiento con bendamustina.**

En la misma línea, en un reciente ensayo clínico que investigó la eficacia y la seguridad en linfoma folicular no tratado previamente, la combinación de bendamustina con obinutuzumab o rituximab se asoció a una alta tasa de mortalidad: 5,6% (19 pacientes) en obinutuzumab-bendamustina y 4,4% (15 pacientes) en rituximab-bendamustina, frente a 1,6-2% en ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, ciclofosfamida-vincristina-prednisona (CVP)-rituximab y CVP-obinutuzumab (estudio GALLIUM).

Por otra parte, el año pasado se notificó un aumento de la mortalidad en estudios clínicos que investigaban el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin indolente con la combinación de bendamustina-rituximab-idelalisib, indicaciones no aprobadas en la ficha técnica.

Adicionalmente, en un reciente análisis de seguridad de los datos post-comercialización se detectó un aumento de la frecuencia de aparición de infecciones oportunistas tras el tratamiento con bendamustina. La revisión también destacó el potencial de desarrollo de linfocitopenia (<600 células/ $\mu$ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/ $\mu$ l), en especial cuando bendamustina se combinó con rituximab.

En total, tras la revisión realizada, se han identificado 245 casos de infección por citomegalovirus (CMV) (5% mortales), 206 casos de infección por el virus varicela zóster (VZV) (1% mortal), 79 casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42% mortales) y 42 casos de reactivación

del virus de la hepatitis B (VHB) (18% mortales). En la mayoría de los casos se consideró que existía una relación causal con el tratamiento con bendamustina y en un número importante de los mismos se constató una recuperación tras la retirada de bendamustina y/o la aplicación de medidas correctoras relacionadas con la medicación.

Además, datos recientes sugieren tasas más elevadas de infecciones oportunistas en comparación con datos previos, y tasas significativamente más altas en comparación con antecedentes de incidencia en esta población. En un análisis combinado de ensayos históricos con bendamustina en monoterapia (n = 564), la frecuencia de los casos de VZV, PJP y CMV fue del 4,1% (rango 2-15%), 0,4% (rango 0-2%); y 0,9% (rango 0-5%) respectivamente, con una muerte notificada, causada por una reactivación del CMV.

Tanto la frecuencia como el desenlace de las infecciones parecen ser muy variables y dependientes del entorno clínico. Las altas frecuencias de infecciones (oportunistas) pueden estar relacionadas con las linfocitopenias y los recuentos bajos de células T CD4 positivas (célula T colaboradoras). En un porcentaje significativo de pacientes se han notificado linfocitopenias (<600 células/ $\mu$ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/ $\mu$ l), durante al menos 7-9 meses tras la finalización del tratamiento con bendamustina, en especial cuando esta se combinó con rituximab.

Por todo ello, se está revisando la ficha técnica y se están actualizando las advertencias relativas a las infecciones (oportunistas).

## *Mercaptopurina: infecciones y advertencias en poblaciones especiales*

### **Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina.**

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o asociada a otros inmunosupresores han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

Se debe determinar la exposición previa o la infección por virus de varicela zoster antes de iniciar tratamiento y considerar la profilaxis en caso necesario. Asimismo, se recomienda la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento y en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas

serológicas considerar la administración del tratamiento profiláctico según guías locales. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina.

Adicionalmente, se incluirá en la información de producto los datos recogidos en pacientes con mutación variante NUDT15. Estos pacientes, presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia. Habitualmente necesitan una reducción sustancial de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15. Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, se debe realizar un seguimiento estrecho de los recuentos sanguíneos.

## *Brivudina (Nervinex): está contraindicada su administración junto con antineoplásicos especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal*

Nota de la AEMPS publicada con fecha 7 de septiembre de 2017. Referencia: MUH (FV) 9/2017

- Se recuerda que no debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica o con preparaciones tópicas de 5-fluorouracilo, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.
- Es indispensable que antes de prescribir Nervinex (brivudina), el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.

### **Brivudina, es un antiviral análogo nucleósido de timidina**

Brivudina, principio activo de Nervinex, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.

En junio de 2012 la AEMPS emitió una Nota Informativa (NI MUH (FV), 07/2012) alertando a los profesionales sanitarios acerca de la interacción, potencialmente mortal, entre brivudina y los medicamentos antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus

profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contienen estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina).

Dicha nota estuvo motivada por la notificación en España de 6 casos mortales debido a la administración conjunta de estos medicamentos, a pesar de que la interacción era conocida y aparecía claramente descrita en la ficha técnica y prospecto de Nervinex (brivudina) e incluso se mencionaba expresamente en el envase del medicamento.

Adicionalmente a la Nota Informativa, en agosto de 2012, se distribuyó entre los profesionales sanitarios una carta de seguridad por parte del laboratorio farmacéutico titular de Nervinex (brivudina), alertando asimismo sobre esta interacción.

Una nueva revisión de los casos notificados en España ha constatado que a pesar de las medidas informativas realizadas, el Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo notificaciones de casos mortales debidos a la administración conjunta de brivudina y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas. En concreto, desde la emisión de la nota en el año 2012, se han notificado 7 nuevos casos mortales. El consumo de brivudina a lo largo de estos años se ha mantenido estable.

Es por ello que la AEMPS considera necesario recordar de nuevo a los profesionales sanitarios que:

- No debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas, ya que

brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.

- Es indispensable que, antes de prescribir Nervinex (brivudina) el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.
- Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.
- En caso de administración accidental de 5-fluorouracilo o medicamentos relacionados, a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.

Para una mayor información puede leer la ficha técnica de Nervinex, disponible en CIMA, el centro de información online de medicamentos de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>).

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

**A pesar de las medidas informativas realizadas, el Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo notificaciones de casos mortales debidos a la administración conjunta de brivudina y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas**

## *Clozapina: Modificación del programa de seguimiento de los pacientes*

Nota de la AEMPS publicada con fecha 4 de octubre de 2017. Referencia: MUH (FV), 10/2017

A partir de la fecha de publicación de esta nota informativa, no será necesario enviar a la AEMPS los resultados de las analíticas de los pacientes en tratamiento con clozapina. Adicionalmente se recuerda lo siguiente:

- Deben seguirse realizando los controles analíticos en los pacientes en tratamiento según lo establecido en las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina.
- Las condiciones de prescripción y dispensación de estos medicamentos no se han modificado.

**El riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis es aproximadamente del 3% y del 1% respectivamente**

Clozapina es un antipsicótico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (en pacientes resistentes, así como en aquellos en los que se presenten reacciones adversas neurológicas graves no tratables con otros fármacos antipsicóticos) y de los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando haya fallado el tratamiento estándar (ver indicaciones detalladas en las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina). Clozapina se comercializa en España con los siguientes nombres comerciales: Clozabrai, Clozapina Farmalider, Leponex, Nemea.

Se ha estimado que el riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis es aproximadamente del 3% y del 1% respectivamente (1-3), por lo que durante el tratamiento es necesario realizar controles hematológicos para detectar alteraciones de la serie blanca precozmente y retirar el tratamiento evitando la aparición de agranulocitosis. Estos controles son más frecuentes durante las primeras 18 semanas de tratamiento, periodo de mayor riesgo.

La ficha técnica de estos medicamentos recoge los requerimientos de estos controles al inicio y a lo largo del tratamiento, así como las pautas de actuación según los resultados de los mismos en el caso de presentarse un descenso en las cifras de neutrófilos. Los profesionales sanitarios que establecen el tratamiento con clozapina deben asegurarse de que la situación clínica del pacien-

te, sus circunstancias sociales y su actitud hacia el tratamiento farmacológico son compatibles con estos requerimientos de control hematológico.

Cuando se autorizó la comercialización de clozapina en 1993, se establecieron condiciones específicas para su prescripción y dispensación, así como el programa de seguimiento de los pacientes, el cual incluía la obligación de los profesionales sanitarios de suministrar información sobre la dispensación (por tratarse un Medicamento de Especial Control Médico; Orden Ministerial de 13 de Mayo de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre Medicamentos de Especial Control Médico) y los resultados de los controles analíticos de los pacientes en tratamiento, que los médicos tenían que enviar periódicamente, actualmente a la AEMPS.

Además en el momento de la dispensación el farmacéutico debía verificar la cumplimentación de los controles periódicos en la cartilla para el paciente.

Estos requisitos se especificaban en la Circular 10/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS).

La experiencia ha demostrado que estos controles hematológicos (recuento y fórmula leucocitaria semanal o mensual) son eficaces en la prevención de la aparición de agranulocitosis y

**Los controles hematológicos (recuento y fórmula leucocitaria semanal o mensual) son eficaces en la prevención de la aparición de agranulocitosis y sus posibles complicaciones**

**A partir de la fecha de esta nota informativa: No será necesario que los médicos prescriptores envíen a la AEMPS los resultados de los controles hematológicos de los pacientes tratados con clozapina**

sus posibles complicaciones y que los médicos prescriptores conocen la obligación de realizarlos tal y como establecen la fichas técnicas de los medicamentos con clozapina.

Por ello, se considera necesario simplificar el programa, con el objetivo fundamental de reducir la carga burocrática que acarrea, sin por ello dejar de velar por la correcta utilización de los medicamentos que contienen clozapina.

En consecuencia, a partir de la fecha de esta nota informativa:

- No será necesario que los médicos prescriptores envíen a la AEMPS los resultados de los controles hematológicos de los pacientes tratados con clozapina, sin embargo esto no exime de realizar estos controles de acuerdo a las condiciones de autorización de los medicamentos con este principio activo y registrarlos en la historia clínica del paciente.
- Tampoco será necesario que los médicos entreguen la cartilla del paciente en el momento de la prescripción ni solicitarla al paciente para la dispensación en las oficinas de farmacia.
- Los medicamentos que contienen clozapina siguen teniendo la calificación de medicamentos de especial control médico y, por lo tanto, sujetos a sus requisitos de dispensación.

- Los laboratorios farmacéuticos titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen clozapina dejarán de elaborar y distribuir materiales impresos o descargables para su cumplimentación y/o envío postal (impresos de controles analíticos, reacciones adversas y cartilla del paciente).

Las sospechas de reacciones adversas se notificarán a través de los cauces establecidos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **Referencias:**

1. *Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving Clozapine in the UK and Ireland.* Atkin K et al. *British Journal of Psychiatry* 1996; 169: 483-488.
2. *Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States.* Alvir JMJ et al. *New Engl J Med* 1993; 329: 162-167.
3. *Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura?. Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina.* Ponsa A et al. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2012; 5: 37-42.



## *Epoetinas humanas: Nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves*

Nota de la AEMPS publicada con fecha 19 de septiembre de 2017

Referencia: PS 17/2017

**Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves en pacientes tratados con epoetinas**

**Las reacciones adversas cutáneas graves son consideradas un efecto de clase de todas las epoetinas**

En España, se encuentran actualmente comercializados los siguientes medicamentos que contienen epoetinas:

- con darbepoetina alfa: Aranesp;
- con epoetina alfa: Binocrit y Eprex;
- con epoetina beta: NeoRecormon;
- con epoetina theta: Eporatio;
- con epoetina zeta: Retacrit
- y con metoxi-polietilenglicol-epoetina beta: Mircera.

De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) de estos medicamentos desean informarle acerca del riesgo de aparición de reacciones cutáneas graves en pacientes tratados con epoetinas.

- Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves en pacientes tratados con epoetinas. Entre tales reacciones se incluyen casos de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), que en ocasiones condujeron al fallecimiento del paciente.
- Las reacciones adversas cutáneas graves son consideradas un efecto de clase de todas las epoetinas. Se ha observado una mayor gravedad de estas reacciones tras la administración de epoetinas de acción prolongada.
- No ha podido estimarse la frecuencia de

aparición de estas reacciones cutáneas graves, pero se ha observado que ocurren en muy raras ocasiones.

Los pacientes deben ser informados de los siguientes signos y síntomas de reacciones cutáneas graves cuando empiezan el tratamiento con una epoetina: erupción generalizada con enrojecimiento y ampollas en la piel y la mucosa oral, ojos, nariz, garganta o zona genital, acompañados por síntomas pseudogripales como fiebre, cansancio y dolor muscular y articular. Esto a menudo conduce a una exfoliación y descamación de la piel afectada que adopta la apariencia de haber sufrido una quemadura grave.

- Se debe advertir a los pacientes para que en caso de desarrollar este tipo de signos y síntomas acudan de inmediato a su médico e interrumpan el tratamiento con epoetina.
- Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave como SSJ o NET que se considere relacionada con el uso de epoetinas, nunca se deberá reiniciar el tratamiento con ninguna epoetina.

### **Información adicional sobre este asunto de seguridad**

Se ha llevado a cabo un análisis detallado de los casos postcomercialización de reacciones adversas cutáneas graves (en particular SSJ, NET, y reacciones de vesiculación y exfoliación) que han tenido lugar en pacientes tratados con epoetinas. Para ello, se han evaluado tanto los

**Se debe advertir a los pacientes para que en caso de desarrollar este tipo de signos y síntomas acudan de inmediato a su médico e interrumpan el tratamiento con epoetina.**

datos procedentes de EudraVigilance (base de datos europea de notificaciones de reacciones adversas) como los facilitados por los TAC de los medicamentos implicados.

El análisis efectuado ha revelado, que las reacciones cutáneas graves, incluyendo el SSJ y la NET, se pueden considerar un riesgo de clase para todas las epoetinas. Las reacciones más graves se notificaron con epoetinas de acción prolongada e incluían casos de retirada y re-exposición positivos.

Si bien no ha podido estimarse la frecuencia de estas reacciones cutáneas graves, se ha observado que ocurren en muy raras ocasiones.

Las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos que contienen epoetinas, incluyendo darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina theta, epoetina zeta y metoxipolietilenglicol-epoetina beta, se ha actualizado para reflejar esta información sobre seguridad.

*“En el momento que dejas de pensar en lo que puede pasar, empiezas a disfrutar de lo que está pasando”*

# HIDROFEROL 0,266 mg, 10 ampollas bebibles (calcifediol)

El paciente, por error, se administra la medicación a diario cuando la pauta debía ser discontinua

## CARACTERÍSTICAS DE LOS ERRORES

En el año 2015 se elaboró una Hoja de Recomendaciones a Profesionales donde se informaba de varios errores de medicación con consecuencias para el paciente, que coincidían en el origen (administración incorrecta de la dosis por parte del paciente). A pesar de las Recomendaciones difundidas, el error se sigue produciendo y durante este año 2017 (enero a 15 de julio), hemos tenido conocimiento de 14 errores de medicación. Las causas, en un 50% de los casos, fueron los problemas en la interpretación de la prescripción: ambigua, ilegible, uso de abreviaturas. El paciente, por error, se administra la medicación a diario cuando la pauta debía ser discontinua (71% de los casos, n=14) y en dos casos hubo consecuencias para el paciente.

## Posología y forma de administración:

- Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una ampolla bebible (0,266 mg de calcifediol) cada 5-6 días.
- Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una ampolla bebible de 0,266 mg de calcifediol al mes.

## ERRORES DE MEDICACIÓN CON DAÑO:

**Caso 1.-** Paciente con diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica estadio III e hipovitaminosis D. Se prescribe Hidroferol con

la intención de pautar 1 vial cada 7 días. Por error, al prescribir en receta informatizada, se le entrega pauta de 1 vial cada 7 horas. Tres meses más tarde se automedica con Enantyum® (por lumbalgia) y, en control analítico posterior, se detecta hipercalcemia grave e insuficiencia renal agudizada. Requiere hospitalización y seguimiento posterior.

**Caso 2.-** Paciente al que se le prescribe calcifediol ampollas 1 amp bebida a la semana. A los dos meses acude a revisión y se objetiva en la analítica una creatinina sérica de 1,5 mg/dl (previa de 0,93). Al preguntar por la medicación el paciente indica que cumple con la toma de una ampolla diaria de calcifediol. Se suspende la medicación. Posteriormente acude a urgencias con dolor lumbar y se solicita una ecografía renal, donde se informa de un cálculo renal. El episodio se resuelve y se pauta calcifediol en gotas, a diario.

## RECOMENDACIONES:

- Asegurarse de que los pacientes han entendido correctamente la información facilitada sobre la posología del medicamento, tanto de forma verbal como por escrito (hoja de medicación), incluso preguntándoles cómo lo tienen que tomar.
- Insistir a los pacientes con el cumplimiento correcto de la posología de este medicamento y los posibles efectos adversos en caso de sobredosis.

### 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.

# THE USEFULNESS OF THE HISTORY OF SCIENCE IN TEACHING DRUG RESEARCH: A CASE STUDY\*

Josep-E Baños<sup>1</sup> and Fèlix Bosch<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>GRECS, School of Health and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra  
<sup>2</sup>Esteve Foundation, Barcelona

*\* This article was presented in the Workshop Reaching a Wider Audience for History of Science: The Challenges Ahead. European Society of History of Science. Barcelona, 5 October 2017.*

The value of humanities in the education of medical students is now recognized

Since the eighteenth century, the humanities and experimental sciences have followed different paths, and this divergence led to the creation of an artificial separation between them. British scientist and novelist C. P. Snow's seminal 1959 book *The Two Cultures and the Scientific Revolution* laid bare the chasm between these two worldviews [1].

As university professors teaching students being trained in the sciences, we consider that the social sciences and humanities are especially important to help students understand their profession and reflect on the complexities of scientific activities. In medicine, biology, or biomedical research, knowing how logic and epistemology apply to science enables students to broaden the scope of analysis and enhances their reflection, helping them to gain a fuller picture of what science is. In the education of students of medicine, the usefulness of the humanities, including literature, anthropology, and philosophy, has been increasingly recognized, and top medical journals (e.g., *JAMA*), now include sections on humanities [2]. In other fields of science, this recognition is not so widespread, although the humanities have the potential to improve students' education and broaden their understanding of science.

We are pharmacologists convinced that knowledge about how drugs were discovered and developed can help students to better understand the logics of our discipline and to become good pharmacology professionals. In this paper we describe our experience in using the history of science to teach pharmacological principles in drug research.

## BACKGROUND

In 2002, we left our positions at the Autonomous University Barcelona to accept the challenge of developing a curriculum for the fifth year of the newly created Bachelor of Biology program whose main objective was to train students in specific areas of applied biology that might increase their employment prospects after graduation. We introduced three professional paths: Biomedical Research, Clinical Analysis Laboratories, and Health Companies [3], and we took charge of the third path. In 2006 in the framework of the European Higher Education Space, we started a Master in Pharmaceutical Industry and Biotechnology [4] following on from the experience accumulated through our professional path in the Bachelor of Biology program. This new degree program was structured into two time periods: an initial term devoted to various face-to-face activities on campus followed by a six-month internship working in drug

## Corresponding author

Josep-E Baños  
Department of  
Experimental and Health  
Sciences  
Universitat Pompeu Fabra  
Dr. Aiguader, 88  
08003 Barcelona, Spain

research in pharmaceutical companies or laboratories. This paper deals with activities carried out in the first period, which included two compulsory subjects, Drug Research and Development and Pharmaceutical Biotechnology. We used a mixed approach to teaching that included lectures, seminars, and small-group problem-based learning (PBL) tutorials. PBL is a teaching method that allows students to learn by working in groups to analyze texts and to resolve problems, scenarios, or cases; students are challenged to define their own learning objectives and to reach the right answers by framing the right questions and using appropriate bibliographic references [5]. In the last ten years we have used several texts for these purposes; some of the scenarios in these texts were completely fictional and others were based on true stories from history. Those that used historical plots were entitled:

- *Doctor Fantasius: a movie gunman*
- *From whisky to aquavit: a long and fruitful trip*
- *A stunted but successful scientific career... and without a PhD*
- *The colibacillus that changed the world*

To illustrate the usefulness of the approach, we will briefly describe how each case was used to teach the principles of drug research in pharmaceutical companies.

#### **DOCTOR FANTASIUS: A MOVIE GUNMAN**

Doctor Fantasius was a nickname applied to Paul Ehrlich (1854-1915) after he joined the faculty of the University of Berlin. A physician and scientist who worked in many areas, Ehrlich was one of the founders of antimicrobial chemotherapy. His laboratory discovered arsphenamine, the first chemotherapeutic agent for syphilis. He also worked in hematology and made important contributions to immunology that earned him the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1908 [6-10].

As a schoolboy, he was fascinated by the use of dyes for staining tissue for

microscopic evaluation, and he retained that interest during his subsequent medical studies. After obtaining his doctorate in 1882, he worked at the Charité medical school in Berlin, focusing on histology, hematology, and chemistry. In 1878 he obtained his doctorate in Leipzig with a dissertation entitled "Contributions to the Theory and Practice of Histological Staining".

The main interest of Ehrlich's work for students today lies in his conceptual approach to discovering new drugs. He used his background in hematology and bacteriology, especially his knowledge of staining techniques, to create an important principle. Staining was based on the selective capture of the dye by some cells but not by others. His work in immunology was based on a principle related to this process, where a specific substance (later known as antibody binds only to a specific antigen, not to others. In the end, he concluded that it would be possible to synthesize compounds in the laboratory that could bind to bacteria or cancer cells but not to healthy cells. Such compounds, if toxic, would destroy the disease-related cells without damaging healthy cells. He



Figura 1. Paul Ehrlich (1854-1915)

## History of science helps to a better understanding of pharmacology

referred to the concept as a kind of ‘magic bullet’ (*magische Kugel*) that would kill only the targeted cells [9], which explains why we included “gunman” in the title of the case. The “movie” in the title refers to Dr. Ehrlich’s magic bullet, directed by William Dieterle in 1940, which popularized the discovery of arsphenamine.

The principle of a ‘magic bullet’ was later reformulated to refer to the selectivity of a drug that would act only on some molecules but not on others. This is a very important issue that would pervade drug development for decades to come, continuing through the present day. Sulfonamides were developed under this idea in the 1930s, as was penicillin, which is useful because it acts on the peptidoglycan wall of bacteria, a component that is lacking in human cells. This principle

is still important in the development of both anti-infectious and oncologic chemotherapeutic agents. The concept of a ‘magic bullet’ is now being expanded to encompass the development of antibody–drug conjugates (a monoclonal antibody linked to a biologically active cytotoxic drug), which enable cytotoxic drugs to be selectively delivered to designated targets (e.g., cancer cells). This would be another triumph of Ehrlich’s conceptual work.

The text of *Doctor Fantasius: a movie gunman* used in PBL tutorials aimed to stimulate students’ interest in how the idea of ‘magic bullets’ was applied to drug research, as well as Ehrlich’s ability to adapt his efforts in the right direction. Table 1 summarizes the teaching objectives of this case.

The arsphenamine story helps to understand how rational drug discovery started

**Table 1.** Teaching objectives for *Dr. Fantasius: a movie gunman*

- To describe the role of preclinical research in the development of new drugs
- To identify the contributions of different basic sciences in preclinical research
- To review the pathophysiology of major infectious diseases (cholera, diphtheria, syphilis, malaria, gonorrhea)
- To understand the concept of pharmacological targets
- To review the concept of immunity and the basis of immunization
- To analyze the mechanism of action of antibacterial agents
- To differentiate between rational discovery and the trial-and-error approach
- To compare the pharmaceutical investigation in the early twentieth and twenty-first centuries

**FROM WHISKY TO AQUAVIT: A LONG AND FRUITFUL TRIP**

This story focuses on the pharmacological discoveries of James Whyte Black (1924-2010), a British pharmacologist who graduated from the University of Saint Andrews in Scotland, hence the “whisky” in the title. After three years at the University of Malaysia at Singapore, he moved to London in 1950 and then to the University of Glasgow, where he developed his interest in the way adrenaline acts on the hearts of patients with angina pectoris. He had his own theory of how to block the

cardiac effects of this hormone, and he joined the Imperial Chemical Industries (ICI) pharmaceutical research centre in 1958 to work in this field. Finally, Black invented propranolol, a breakthrough in the treatment of heart disease [11,12].

However, the importance of Black’s work lies not only in the drug he achieved, but also in the development of a new concept in drug discovery. Black pioneered a method of research whereby drugs were purposefully built instead of being randomly synthesized first and



Figura 2. James Whyte Black (1924-2010)

The principle of emasculated hormones was important to the study of new drugs

then investigated. He suggested that physiological neurotransmitters could be chemically modified to change their actions on tissues. This could, for example, convert an activating substance into an inhibiting substance. He also suggested the use of the bioassay model to study the effects of these modified substances and to refine their chemical characteristics to improve their pharmacological properties.

While he was at ICI, Black applied his principle to develop new drugs to treat

stomach ulcers. The company, however, was not interested in this research, so in 1964 he left and joined Smith, Kline and French, a small company in Philadelphia, where he worked for the next nine years. The results of his research enabled the development of cimetidine, the first of a new class of drugs, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, that allowed the temporary healing of gastric and duodenal ulcers. Marketed in 1975, cimetidine soon become the world's largest-selling prescription drug. Black was awarded the Nobel Prize in Medicine or Physiology in 1988 for his pharmacological discoveries [13]. Aquavit is the national liqueur of Sweden, where the Nobel is awarded, so this is why this term is included in the title of the PBL text.

Students can learn much from Black's career in science. Studying it reveals how rational discovery and how methods of assessing new drugs came about. Additionally, it enables them to appreciate the importance of applying knowledge from basic sciences like physiology and chemistry to discovery. Finally, Black's persistence in his scientific work is exemplary for young people training in 2017. All these topics are introduced and debated in the PBL tutorials. Table 2 summarizes the teaching objectives of this case, for which a detailed analysis including the original texts has been published [14].

Table 2. Teaching objectives of *From whisky to aquavit: A long and fruitful trip*

- To review the pathophysiology of the angina pectoris
- To learn the steps involved in the preclinical drug research
- To review the pathophysiology of stomach ulcers
- To understand the physiology of neurotransmission in the autonomous nervous system
- To understand how the modification of chemical structures modifies the efficacy and safety of drugs
- To learn the current treatment of peptic ulcers

### A STUNTED BUT SUCCESSFUL SCIENTIFIC CAREER... AND WITHOUT A PHD

This case was based on Gertrude Elion (1918-1999), an American biochemist and pharmacologist born in New York City to a Lithuanian father and Polish mother. After her family lost their wealth in the Wall Street crash of 1929, Elion had to work to help support her family and this severely interfered with her studies. Nevertheless, she earned a BSc in chemistry in 1937 and an MSc in chemistry from New York University in 1941 while she worked as high school teacher during the daytime. Later she worked as a secretary, as a food quality supervisor in supermarkets, and as a technician in a food laboratory testing the acidity of pickles and the color of egg yolks used in mayonnaise. Finally, she began to attend night school at New York University Tandon School of Engineering (then Brooklyn Polytechnic Institute) to obtain her PhD, but she was informed that she would no longer be able to pursue her doctorate on a part-time basis—she would need to give up her job become a full-time student. Elion then made what would be a critical choice in her life, to stay with her job and give up her doctoral studies. She never obtained a formal



Figura 3. Gertrude Elion (1918-1999)

PhD, although she was later awarded an honorary PhD from the same New York University Tandon School of Engineering (1989) as well as an honorary degree from Harvard University (1998). Finally, she was accepted as an assistant to George H. Hitchings at the Burroughs-Wellcome pharmaceutical company. This completely changed her life [15].

Her work with Hitchings allowed her to develop many new drugs using innovative research methods. The first result was the invention of the first immunosuppressive drug, azathioprine, which was critical to enable the first kidney transplants in the late 1950s. Elion's strategy for obtaining new drugs followed the principles outlined by Black, aiming to imitate endogenous substances rather than working backward from random synthesis. However, the work of Hitchings and Elliot was performed before Black. In the case of cancer, Hitchings thought that using modified natural substances might trick cancer cells into using them without affecting normal cells. The final synthesis product produced by cancer cells was incompatible with cell physiology and would therefore be destroyed. Elion's team started to work with bases needed for DNA synthesis, purines, and they obtained thioguanine and 6-mercaptopurine in 1950. These drugs were extremely useful for treating childhood leukemia, making it possible to increase the survival of these patients for the first time.

Our interest in the work of Elion and Hitchings was their new approach to drug discovery by acting selectively in the synthesis of DNA. They followed Ehrlich's idea of magic bullets to use the biochemical differences between normal human cells and pathogens or cancer cells. This principle allowed them to design drugs that could kill or inhibit the targets without affecting healthy cells. The drugs developed this way have been used to treat various conditions, such as leukemia, malaria, organ transplant rejection, and herpes [16]. Most of their work came from the use and development of components of DNA, like purines. This approach



permitted the discovery of important drugs [Table 3].

Like Black's work, Elion's work is important to show how to initiate new paths in drug research and how these paths helped achieve useful products. It also helps students understand how rational approaches can lead to new

drugs. Students learn the important lesson of how biology, pathophysiology, disease, and therapy are linked. Table 4 summarizes the teaching objectives of this case. A detailed analysis of this case that includes the original texts used in the PBL tutorials can be found in Bosch and Baños [14].

**Table 3.** Some drugs discovered by Gertrude Elion

- 6-mercaptopurine: The first treatment used in leukemia
- Azathioprine: The first immune-suppressive agent used for organ transplants
- Allopurinol: The main drug used in the treatment of hyperuricemia and gout
- Pyrimethamine: An important drug used in malaria
- Trimethoprim: An important contribution to the treatment of multiple infections
- Acyclovir: The first drug for the treatment of herpes infections

**Table 4.** Teaching objectives of *A stunted but successful scientific career... and without a PhD*

- To describe the role of preclinical research in the development of new drugs
- To describe the contribution of chemistry, pharmacology, toxicology, and pharmaceutics to preclinical research
- To link the pathophysiology of different diseases (leukemia, organ transplant, herpes infection, gout) to the concept of pharmacological targets
- To review the pharmacology of anti-leukemic (diaminopurine, 6-mercaptopurine), immune-suppressive (azathioprine), antiviral (acyclovir), and anti-gout (allopurinol) agents
- To understand the historical transcendence of a scientific discovery
- To discuss the differences between strategies based on rational discovery and trial-and-error approaches
- To reflect on the pressures that influence pharmaceutical research (animal use, bioethics, economic factors, difficulties of women in research careers, mergers between companies, new uses of known drugs)

## The successful Genentech started a the biopharmaceutical business

### THE COLIBACILLUS THAT CHANGED THE WORLD

The first three cases considered scientists' contributions to the development of new drugs and especially the importance of the new concepts and approaches to discovering them that they developed. In the fourth case, we adopted a different approach, focusing the plot on the activities of Genentech, the first pharmaceutical biotechnology company.

In 1973 a group of scientists from the University of California at San Francisco and Stanford University led by Herbert Boyer and Stanley Cohen published a

paper where they showed that a foreign gene inserted into the DNA of a bacterium retained its ability to express the protein that the gene codified [17]. An MIT chemist and MBA, Robert Swanson, considered that this discovery might have important consequences because this method might be used to insert a specific gene that was related with a protein of medical interest. He met Herbert Boyer and convinced him to found a company to exploit this discovery. Genentech was born [18]. Four years after that first paper, Boyer's group published the results that showed that this experimental approach enabled the synthesis of mammalian somatostatin by

*Escherichia coli* [19]. Next, Genentech worked with the pharmaceutical company Lilly to obtain human insulin using what was called recombinant DNA technology, and the hormone was marketed in 1982 [20]. The story of this breakthrough in medicine and the difficulties researchers and companies had to overcome is very useful for helping students understand how biotechnology became a new way to obtain new substances for diagnostic and therapeutic purposes.

A few years later, Genentech was sold to Roche and its research goals shifted after Cesar Milstein's discovery of hybridomas. This discovery provided a way of obtaining monoclonal antibodies that opened up the possibility of obtaining Ehrlich's "magic bullets" [21]. Monoclonal antibodies make it possible to act on a specific target that can be critical in treating a disease. Following this approach, scientists at the company developed the first monoclonal antibody to

treat a previously poorly treatable subtype of breast cancer [22]. This antibody blocks the human epidermal receptor (HER) that was present in some estrogen- and progesterone-negative tumors that did not respond to traditional chemotherapy. This monoclonal antibody, trastuzumab, has improved the survival of women with this type of cancer [23].

The story of Genentech and these two discoveries helps students understand how scientific discoveries can lead to new businesses that can apply them for specific purposes. It also provides a springboard for a discussion of the conflicts that may appear in relation to the use of patents and the profits derived from scientific discoveries. This case enabled students to gain insight into the birth of pharmaceutical biotechnology and the scientific foundations underlying it. Table 5 shows the teaching objectives of *The colibacillus that changed the world*.



Figura 4. Herbert Boyer (left) and Robert Swanson (1947-1999, right)

Table 5. Teaching objectives of A stunted but successful scientific career... and without a PhD

- To learn about the birth of pharmaceutical biotechnology
- To learn the basis of molecular biology that allowed recombinant DNA technology
- To understand the basis of recombinant DNA technology
- To discuss conflicts about research patents from universities and private companies
- To understand the basis of the development of monoclonal antibodies
- To know the difficulties associated with the use of murine monoclonal antibodies
- To know how trastuzumab was discovered
- To discuss the usefulness of trastuzumab in oncology
- To understand the importance of humanized monoclonal antibodies
- To learn the process of obtaining recombinant antibodies
- To know the results of using anti-cancer drugs and immunotherapy in cancer
- To discuss the process of pharmaceutical company mergers
- To understand the contribution of trastuzumab to the concept of personalized medicine

### CONCLUDING REMARKS

Our experience using historical texts to illustrate the process of drug research has been highly satisfying. The analysis of examples of how some scientists contributed to the advancement of the logics of drug discovery fostered a discussion of how paradigms can change and how novel ideas can lead to fruitful results. Besides motivating students to understand pure scientific facts, it gave them the opportunity to learn about the social, personal, and economic aspects linked to pharmaceutical research into context. Viewing these real situations helps make science come alive, even decades after a discovery. Students reported that they were unaware of most

of these cases and that they found them useful for improving their knowledge of drug discovery[14]. Our experience has convinced us that the history of science is very useful for putting discoveries into context and understanding them better. As Kierkegaard put it:

*“It is really true what philosophy tells us, that life must be understood backwards. But with this, one forgets the second proposition, that it must be lived forwards”[24].*

Knowledge of the past helps us to understand the present and to prepare for the future.

### REFERENCES

1. Snow CP. *The two cultures and the scientific revolution*. Oxford: Oxford University Press, 1959.
2. [Young RK. *Introducing The Arts and Medicine*. *JAMA turns another page*. *JAMA*. 2016; 316(13):1365.
3. Aramburu J, Bosch F, Pérez J, Sentí M, Baños JE. *Los itinerarios profesionales en Biología: un ejemplo de formación académica orientada a la inserción profesional*. *Educ Med*. 2006; 9(4B): 221-228.
4. *Master in Pharmaceutical and Biotechnology Industry* [Internet]. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra; c2017 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://www.upf.edu/web/masters/industria-farmaceutica-i-biotecnologica>.
5. Branda L. *El abc del ABP. Lo esencial del aprendizaje basado en problemas*. In Carrió M, Branda LA and Baños JE (eds.) *El aprendizaje basado en problemas en sus textos. Ejemplos de su ejemplo en biomedicina*. Notebooks of the Dr. Antonio Esteve Foundation vol. 27. Barcelona: Dr. Antonio Esteve Foundation, 2013; 1-16.
6. Gensini GF, Conti AA, Lippi D. *The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease*. *J Infect*. 2007; 54:221-224.
7. Drew J. *Paul Ehrlich: magister mundi*. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3:797-801
8. Bosch F, Rosich L. *The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize*. *Pharmacology*. 2008; 82:171-179.
9. Schmalstieg FC, Goldman AS. *Birth of the science of immunology*. *J Med Biogr*. 2010; 18:88-98.
10. Schwartz RS. *Paul Ehrlich's magic bullets*. *N Eng J Med*. 2004; 350:1079-1080.
11. Quirke V. *Putting theory into practice: James Black, receptor theory and the development of the beta-blockers at ICI, 1958-1978*. *Med Hist*. 2006; 50:69-92.
12. Stapleton MP. *Sir James Black and propranolol. The role of basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology*. *Tex Heart Inst J*. 1997; 24:336-342.
13. Black JW. *Drugs from emasculated hormones: The principle of syntopic antagonism*. *Science*. 1989; 245:486-493.
14. Bosch F, Baños JE. *Tendiendo puentes: la utilidad de la historia de la ciencia para comprender el proceso de investigación y desarrollo de medicamentos*. *Educ Med*. 2010; 13:255-262.
15. Rosich L, Bosch F. *Gertrude Belle Elion: lucha y modestia en un nuevo entorno de investigación farmacológica*. In González-Duarte R (ed.) *Doce mujeres en la biomedicina del siglo XX*. Notebooks of the Dr. Antonio Esteve Foundation, vol. 13. Barcelona: Dr. Antonio Esteve Foundation, 2007; p. 13-18
16. Elion G. *The purine path to chemotherapy*. *Science*. 1989; 244:41-47.
17. Cohen SN, Chang ACY, Boyer HW, Helling RB. *Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro*. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1973; 70:3240-3244.
18. Hughes SS. *Genentech. The beginning of biotechnology*. Chicago: Chicago Univ Press, 2011
19. Itakura K, Hirose T, Crea R, Riggs AD, Heyneker HL, Bolivar F, Boyer HW. *Expression in Escherichia coli of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin*. *Science*. 1977; 198:1056-1063.
20. Johnson IS. *Human insulin from recombinant DNA technology*. *Science*. 1983; 219:632-637.
21. Köhler G, Milstein C. *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. *Nature*. 1975; 256:495-497.
22. Kumar GL, Badve SS. *Milestones of HER2 Proto-Oncogene and trastuzumab (Herceptin™)*. *Connection*. 2008; 9-14.
23. Singh JC, Jhaveri K, Esteva FJ. *HER2-positive advanced breast cancer: optimizing patient outcomes and opportunities for drug development*. *Brit J Cancer*. 2014; 111:1888-1898.
24. Kierkegaard S. *Journalen JJ*. 1843; 167:306.

## DIEZ AÑOS DE DOCENCIA DE FARMACOLOGÍA GENERAL EN INGLÉS EN EL GRADO EN MEDICINA

José Pavía, María Cabello,

Elisa Martín.

Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Campus Teatinos s/n. 29071-Málaga.

*Los autores declaran no tener ninguna situación de conflicto de intereses relacionado con la escritura de este artículo.*

**La docencia de la Farmacología General comenzó en el curso 2006/2007 y se mantiene en la actualidad**

### RESUMEN

La docencia de la Farmacología General en inglés comenzó en nuestra Facultad en el curso 2006/2007 y se mantiene en la actualidad. Durante este periodo de diez años han pasado por nuestra asignatura un total de 248 alumnos que han tenido acceso cada curso a una media de 193 documentos, incluyendo textos y presentaciones, 12 trabajos a desarrollar, 32 foros de discusión, 37 enlaces externos, 15 wikis, 35 vídeos y 33 tests. Los resultados obtenidos por los alumnos han sido de 12 matrículas de honor, 63 sobresalientes, 102 notables, 47 aprobados, 6 suspensos y 18 no presentados. El análisis global de la experiencia es a todas luces positivo tanto por parte de los profesores como por parte de los alumnos y animamos a los profesores a que implementen la docencia en idiomas comunitarios no nacionales en sus respectivas asignaturas.

### ANTECEDENTES

La aplicación del proceso de Bolonia en la enseñanza universitaria española fue efectivo a partir del curso 2010/2011. Este proceso, se inició en 1999, cuando los ministros de 29 países firmaron la Declaración de Bolonia, que tenía como finalidad el establecimiento de un Espacio Europeo de Educación Superior (EEES). En la actualidad participan de este proceso 49 países. Aunque el proceso se puso en marcha

efectivamente en España durante el curso 2010/2011, se estuvieron haciendo acercamientos al proyecto desde mucho antes (originalmente debería haberse implementado en el curso 2006/2007).

El planteamiento original de introducir una asignatura en inglés dentro de la titulación de Medicina, surgió en nuestro departamento en el año 2005 cuando, desde el Rectorado de nuestra universidad, se hizo una apuesta importante por la introducción de la enseñanza en idiomas comunitarios distintos al castellano. En una circular interna, se animaba a los departamentos a ofertar docencia en otros idiomas (especialmente en inglés) con la promesa de apoyo incondicional y múltiples beneficios para los alumnos, profesores y departamentos que acudiesen a esta llamada.

Conscientes de que en muchas ocasiones, las expectativas que uno tiene de estas iniciativas no acaban cumpliéndose, un grupo de profesores del área de Farmacología del Departamento de Farmacología y Pediatría, nos lanzamos con ilusión y, por qué no decirlo, con cierta desconfianza y temor, a la tarea de adaptar una asignatura obligatoria (en aquella época troncal...) de la licenciatura de Medicina, a los nuevos cambios a los que nos obligaría el

Corresponding author

José Pavía

Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. pavia@uma.es

EEES y además, a la adaptación de los contenidos de la asignatura al inglés. Recuerdo que, en aquella época, el director de nuestro departamento, el profesor Sánchez de la Cuesta, tras el consejo de Departamento donde se debatió el tema y se aprobó la propuesta, nos vaticinó con una gran sonrisa “Cuidado no vayáis a morir de éxito...”; aquella frase marcó el inicio de una travesía que el pasado curso 2016/2017 cumplió diez años.

El marco inicial que nos planteó el vicerrectorado de ordenación académica fue muy simple y alentador, nos crearían un grupo de la asignatura troncal, pero con docencia impartida en inglés al que los alumnos podrían solicitar inscribirse una vez realizada la matrícula. La única condición era que los contenidos teóricos tenían que ser idénticos al grupo en castellano; la metodología docente, evaluadora y cualquier otro aspecto de la asignatura quedaba a nuestro criterio. Como contrapartida, ofrecían una asignación en créditos docentes (no ECTS todavía) para el Departamento en el plan de ordenación docente de la Universidad igual al del grupo en castellano, más un 20% adicional por impartir la docencia en inglés; a los profesores nos ofrecieron apoyo lingüístico y cursos de perfeccionamiento idiomático por parte de la Fundación General de la UMA, y a los alumnos 4 créditos de libre configuración por cursar la asignatura en inglés. Tras la entrada en vigor del proceso de Bolonia, los alumnos han perdido los créditos de libre configuración, pero en nuestra Universidad el haber cursado una asignatura en un idioma comunitario no nacional, permite que nuestros alumnos no tengan que justificar un nivel idiomático previo a la obtención del Grado.

#### LOS PREPARATIVOS

Conesa expectativa de futuro, comenzamos en el año 2005 la reconversión de la asignatura Farmacología General en General Pharmacology, troncal de tercer curso de la licenciatura en Medicina, y dado que nos habían dado libertad, decidimos acercar la asignatura a los criterios de Bolonia e introducir varios cambios en la

metodología docente y evaluadora al uso en aquellos años.

Coincidente en el tiempo se estaban produciendo cambios importantes basados en el desarrollo de las tecnologías de información y comunicación; las plataformas virtuales de enseñanza-aprendizaje, esto nos permitió plantearnos la oferta de nuevos contenidos que hasta el momento era difícil desarrollar en el aula.

En aquel momento, la asignatura contaba con un total de 11 créditos (5.5 teóricos y 5.5 prácticos) y la metodología docente se basó en un 70% de presencialidad siguiendo esquemas clásicos, como la clase teórica, seminarios, tutorías y clases prácticas, y un 30% de la carga docente se basaría en tareas complementarias desarrolladas por los alumnos, como trabajos en grupo o individuales y utilización y aprovechamiento del espacio virtual de la asignatura, tales como contribuciones a los foros de los respectivos temas y/o aportaciones de contenidos relacionados con la asignatura. Por lo que respecta a las prácticas, las dividimos en dos grupos, presenciales y virtuales, los contenidos teóricos y prácticos vienen recogidos en el anexo 1 y más adelante describiremos su desarrollo.

Dado que todavía no estaba disponible institucionalmente un entorno de enseñanza-aprendizaje decidimos crear nuestro propio entorno, y para ello montamos en un servidor en nuestro departamento una plataforma educativa de las más utilizadas, la plataforma Moodle, y sobre ella comenzamos a trabajar traduciendo contenidos, buscando bibliografía adaptada a los requerimientos de los alumnos y enlaces a webs o contenidos relacionados con la farmacología..etc. Durante el curso 2005/2006 tradujimos todos los contenidos al inglés, adaptamos las presentaciones de clase al idioma y a la nueva distribución de contenidos y seleccionamos una serie de temas de nuestro programa docente para que fuesen desarrollados cada curso por los alumnos en forma de trabajos grupales, de los cuales tendrían que proveer a sus compañeros con

## La traducción al inglés de los contenidos y presentaciones de clases se hizo utilizando la plataforma Moodle

documentación y además tendrían que realizar en el aula una breve exposición del tema en no más de 15 minutos. Por lo que respecta a las prácticas, establecimos dos tipos: Presenciales, con un desarrollo muy similar a las prácticas clásicas, y con modelos virtuales, entre los cuales elegimos Cyberpatient y Virtual Rat, modelos de libre distribución para su uso en docencia. Estos dos modelos fueron instalados en nuestro servidor para que estuviesen a disposición de los alumnos las 24 horas del día durante tres meses a lo largo del curso.

### EL DESARROLLO

Después de haber comprobado el funcionamiento del campus virtual y las prácticas de la asignatura en nuestro servidor con unos cuantos alumnos ficticios, nos adentramos en la realidad en el curso 2006/2007; este mismo curso, la Universidad de Málaga (UMA) puso en producción su campus virtual y trasladamos la asignatura desde nuestro servidor a los servidores institucionales de la UMA. Seguimos manteniendo el servidor de prácticas puesto que en ese momento no encontramos alternativas en el campus virtual de la UMA para trabajar a través de escritorios remotos en modelos de prácticas virtuales.

Comenzamos el primer curso con 14 alumnos que voluntariamente se inscribieron al grupo de inglés; desde entonces han pasado por nuestra asignatura 248 alumnos, la media por curso ha sido de 22 alumnos, lo que representa aproximadamente un 10% del total de estudiantes que han cursado la asignatura en el grado.

Cuando comenzamos esta experiencia, a los profesores no se nos requirió inicialmente ninguna acreditación oficial del nivel de inglés, aunque cuatro años más tarde, todos los profesores de la asignatura tuvimos que acreditar un nivel C1 de inglés; por el contrario, a los alumnos no se les solicitaba ninguna acreditación del nivel idiomático. Para evitar que la diferencia de nivel en el idioma pudiese entorpecer el rendimiento

de los estudiantes o enlentecer el ritmo de las clases presenciales, al inicio de cada curso permitimos durante la primera semana de clase que los alumnos que no se sintiesen cómodos con el idioma pudiesen reincorporarse en el grupo de castellano. Es cierto, que los tres primeros cursos tuvimos entre tres y cinco alumnos por curso que sobreestimaron su nivel de inglés, pero a partir del tercer año de experiencia no ha habido abandonos por problemas idiomáticos, de hecho, hemos tenido varios alumnos con un nivel de inglés nativo.

El primer curso fue una experiencia excepcional, dejando aparte la cuestión idiomática que tomamos todos como una mera anécdota, se creó un verdadero ambiente de complicidad entre los propios estudiantes y entre estos y los profesores. Uno de los aspectos más importantes de esta experiencia ha sido el poder trabajar con un grupo reducido de estudiantes, esto permitía un contacto más estrecho entre profesores y alumnos y una implicación de estos bastante mayor de la que hasta el momento habíamos tenido con cualquier otra asignatura. Dado que era un grupo pequeño no solían faltar a las clases presenciales, y cuando faltaban se preocupaban mucho en justificar su ausencia, esta tónica se ha mantenido a lo largo de los años. La participación de los estudiantes en clase también fue una gran sorpresa para nosotros, mientras que en los grupos grandes el alumno queda diluido en el anonimato del grupo, en nuestro caso, los alumnos participaban en cualquier momento, nosotros así se lo habíamos pedido, pero el ritmo de intervenciones era tal que tuvimos que implantar la norma de que aquello que no fuese vital para la comprensión de un concepto se dejaría para los diez últimos minutos de clase, de otra manera, no había tiempo material para terminar las exposiciones teóricas.

Basamos el desarrollo de la asignatura en la plataforma virtual Moodle. En nuestro espacio virtual colocamos todos los contenidos que habíamos preparado y los fuimos haciendo accesibles para

**Comenzamos el curso 2006/2007 con 14 alumnos; la media por curso ha sido de 22 alumnos, un 10% del total de la clase**

los alumnos a medida que avanzaba el temario de la asignatura; un día antes de cada clase presencial hacíamos visible la caja de cada tema a través de la cual proveíamos a los alumnos con una lectura complementaria (como mínimo) del tema a tratar en clase, la presentación que utilizaríamos en clase, un foro donde plantear las dudas o comentarios al tema a tratar, un test de entre diez y quince preguntas (multiopción, de verdadero/falso y de relacionar conceptos, aunque algunos test se agruparon por unidades

temáticas por solicitud de los alumnos) y opcionalmente, en aquellos temas en los que había disponibilidad, enlaces a páginas externas y/o videos relacionados con distintos aspectos del tema. Durante el primer año de experiencia pusimos a disposición de los alumnos 172 documentos (incluyendo documentos de texto y presentaciones de clase), 11 trabajos, 50 foros, 25 enlaces externos, 8 videos y 24 tests; la variación en contenidos a lo largo de los cursos viene recogida en la figura 1.

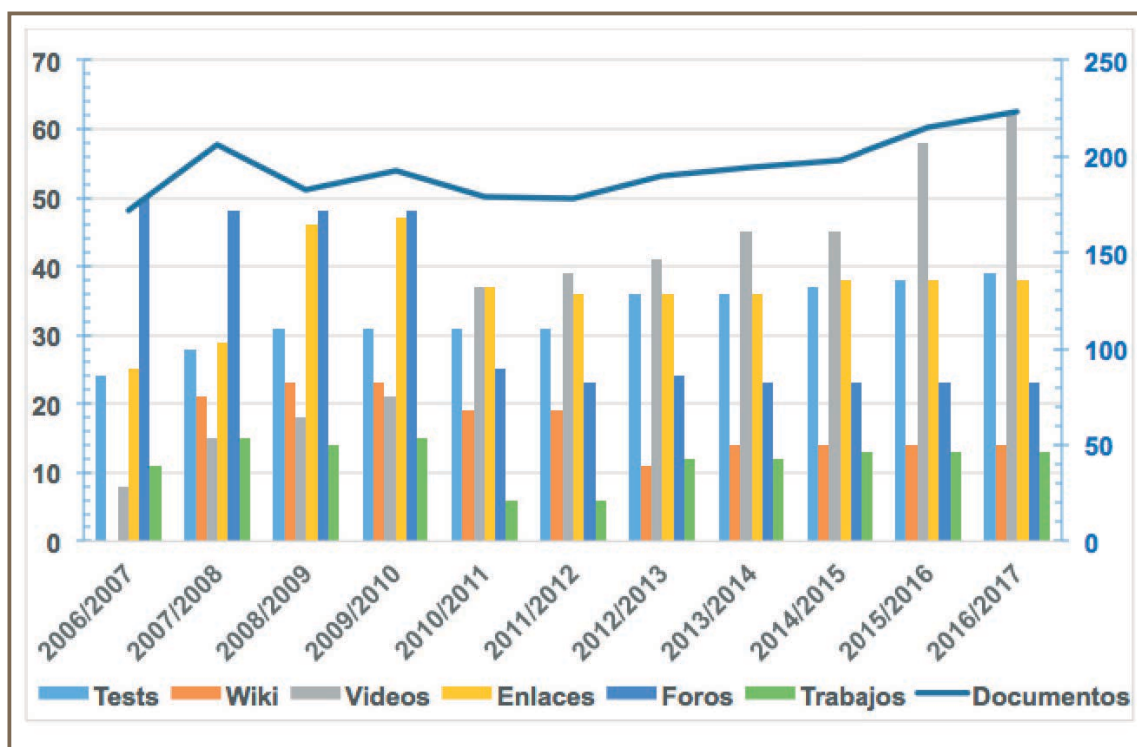


Figura 1. Evolución de los distintos recursos a lo largo del tiempo. La línea de documentos hace referencia al eje de la derecha.

A lo largo de todos los cursos, los alumnos han desarrollado un mínimo de dos trabajos académicamente dirigidos, clásicamente uno de ellos ha sido un acercamiento histórico a la farmacología y el otro tema ha ido variando a lo largo de los años en función de las novedades que se han ido incorporando en nuestro campo. Además, cualquier estudiante podía proponer el tema que deseara y prepararlo como trabajo académicamente dirigido, exponiéndose en seminarios aquellos que por la importancia del tema o por el enfoque original que se le había dado, aportaban algo nuevo a los alumnos.

Además de estos dos trabajos, todos los alumnos (solos o en grupo) han participado en la elaboración y exposición en clase de un tema del temario de la asignatura, debían preparar un resumen en no más de cinco folios que compartían con el resto de compañeros y una presentación para exponer el tema en clase, en no más de quince minutos. Los temas se distribuyeron libremente entre los estudiantes y se proporcionó todo el material complementario que fue solicitado para la preparación de los mismos; el tiempo destinado para este trabajo fue de dos meses. Para poder supervisar y

participar con el alumno en el desarrollo y preparación del su tema, proporcionamos a los alumnos un espacio de trabajo colaborativo (wiki) para cada tema de manera que los profesores podíamos en cualquier momento saber como se iba desarrollando el trabajo sin necesidad de entablar contacto con el alumno. La wiki sirvió además para proporcionar a los estudiantes la bibliografía que iban necesitando a lo largo del trabajo.

Los alumnos han tenido también a su disposición distintos foros de comunicación para poner en común dudas o cuestiones relacionadas con los contenidos de la asignatura (en el inicio uno por cada tema de la asignatura) más uno unidireccional, de suscripción obligatoria y utilizado solo por los profesores para comunicación de tareas, fechas de prácticas y exámenes, etc. En este sentido, y dado que la participación en los foros era evaluable, cabe comentar la dinámica que establecimos para incentivar la participación de todos los alumnos. Consistió en dejar las cuestiones que se planteaban en los foros sin intervención de los profesores hasta pasada una semana; se pretendía que en ese tiempo fuesen los propios estudiantes los que buscasen y aportasen los conocimientos o datos necesarios para responder la pregunta inicialmente planteada; transcurrido ese tiempo los profesores validábamos las respuestas de los alumnos o respondíamos directamente a la cuestión inicial si los alumnos no habían dado con la respuesta correcta, al mismo tiempo que se evaluaba la participación y comentarios de los estudiantes.

En todos los temas en los que hubo disponibilidad se proporcionó a los alumnos enlaces a páginas web externas validadas por los profesores, en el curso inicial fueron 25, el número ha ido variando con el tiempo puesto que algunas páginas desaparecen o cambian de ubicación al mismo tiempo que aparecen páginas nuevas, esto fuerza a los profesores a una comprobación y actualización anual de los contenidos, en el último curso el número de enlaces externos han sido de 38.

Otro tipo de contenido que facilita el aprendizaje y “engancha” a los alumnos son los vídeos, en este sentido es cierto que cada vez hay más contenidos susceptibles de ser utilizados, muchos de ellos de alta calidad y eso ha marcado la evolución de estos contenidos desde el primer curso hasta el último, empezamos con 8 videos el primer curso y el último hemos tenido 62. Hay que ser especialmente cuidadoso en la elección de este tipo de material, si bien es cierto que engancha a los alumnos, la duración no debe ser mayor de 10/15 minutos, de lo contrario, el efecto es el opuesto, los videos largos no son visionados por los estudiantes, mientras que no dudan en ver varias veces videos cortos. Otro aspecto importante de este tipo de contenidos es la posibilidad de poder realizar nuestros propios videos, en la actualidad es relativamente fácil realizar un video con sonido de la presentación que deseemos o de cualquier otro tipo de contenido y dejarlo a disposición de los alumnos; esta es una opción que hemos utilizado en un par de cursos en los que por el azar de las fechas festivas el número de clases presenciales se vio reducido, además de para el adiestramiento en el manejo del software de las prácticas virtuales. En cualquier caso, ya hemos mencionado como hecho importante que la duración no debe ser superior a los 15 minutos, si se necesita más tiempo es mejor realizar varios vídeos cortos que uno largo.

Por último, al finalizar cada grupo de temas afines, los alumnos tenían que responder un cuestionario de entre 10 y 25 preguntas, la mayoría tipo test, pero sin excluir preguntas de verdadero/falso o de relación. El cuestionario se respondía a través de la plataforma Moodle, permanecía a disposición de los alumnos durante 7 días, lo realizaban desde cualquier ubicación y en el momento que lo deseasen, con la única restricción de que solo disponían de un intento; con esto perseguíamos que el estudiante leyese la parte del temario incluida en la prueba antes de encarar la misma. Los cuestionarios se configuraron de manera que cada pregunta tenía un tiempo de

**En todos los temas en los que hubo disponibilidad se proporcionó a los alumnos enlaces a paginas web externas**



respuesta muy limitado (45 segundos para preguntas de respuesta múltiple, 15 segundos para preguntas verdadero/falso y 60 segundos para las preguntas de relación), además barajaba las preguntas que constituían la prueba y además dentro de cada pregunta barajaba las respuestas para que, aun en el caso de que los alumnos se reuniesen para realizar la prueba juntos (que lo hacen según confesión de los mismos...) fuese extremadamente difícil copiar entre ellos (de hecho después de los primeros cuestionarios la mayoría opta por responder solos).

Por lo que respecta a la parte práctica, realizamos dos tipos, presenciales y virtuales. En las primeras, los estudiantes asisten al aula de prácticas donde realizan las siguientes: Drugs databases, Pharmaceutical dosage forms y Drug administration routes, en cada una de ellas tienen que participar activamente y desarrollar un cuadernillo explicando la tarea realizada. Por lo que respecta a las practicas virtuales, se llevaron a cabo a través de nuestro servidor de prácticas donde se instalaron dos modelos, Cyberpatient y Virtual Rat. Los alumnos se conectaban a nuestro servidor a través de un escritorio remoto, desarrollaban la práctica y dejaban los datos y resultados en su propia área de trabajo de nuestro servidor, de manera que en cualquier momento podíamos saber quién y qué habían hecho en el área de prácticas, ningún alumno podía acceder a un área de prácticas que no fuera la suya, de manera que no podían copiar unos de otros. Las prácticas virtuales estuvieron disponibles durante tres meses y los estudiantes podían acceder a ellas desde cualquier ubicación a cualquier hora del día.

El primer modelo, Cyberpatient, es un modelo farmacocinético de un paciente virtual en el que podemos variar la casi totalidad de parámetros farmacocinéticos y ver como estos intervienen en los niveles plasmáticos de fármaco, la eliminación, etc. Se proporcionó a los alumnos un vídeo realizado por los profesores sobre el modelo y la práctica en sí, y una hoja de cálculo preparada para que pudiesen

evaluar como repercutían la dosis, la constante de eliminación, el volumen de distribución y el peso del paciente sobre los parámetros farmacocinéticos en un modelo monocompartmental con administraciones oral e intravenosa. Quiero en este punto hacer una mención especial a nuestra compañera Elsa Valdizan del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, ella fue una excelente amiga, ferviente creyente en este proyecto y quien puso a punto y nos facilitó las Hojas de cálculo en Excell que todavía hoy utilizamos para la realización de las prácticas de farmacocinética; gracias Elsa.

El segundo modelo, Virtual Rat, es un modelo farmacodinámico en el que disponemos de un sistema cardiovascular de rata con una batería de 22 fármacos agonistas y antagonistas del sistema nervioso vegetativo en un rango de dosis amplio; dispone además de un registro de frecuencia cardíaca, fuerza de contracción, presión de ventrículo izquierdo, presión arterial y presión venosa. Administrando cualquier fármaco o combinación de ellos se puede ver el efecto en cada uno de los parámetros mencionado. Con este modelo, los alumnos tenían que realizar curvas dosis respuesta con dos fármacos agonistas y repetirlas en presencia de agonistas o antagonistas del mismo sistema para el estudio de sinergias y antagonismos. Se siguió la misma dinámica que con el modelo anterior, realizamos dos vídeos para ser visionados por los alumnos, uno con la adquisición de datos y otro con la valoración de los mismos. En los dos modelos de prácticas virtuales los estudiantes dispusieron de una sesión presencial después del visionado de los vídeos para poder resolver todas las dudas que pudiesen plantearse antes de la realización de las prácticas. Las dudas durante el desarrollo de las mismas se resolvieron con tutorías o con las preguntas vertidas por los alumnos en el foro de prácticas. Desde hace dos años, el servicio de enseñanza virtual ya dispone de máquinas virtuales para la

**Las prácticas se realizaron virtualmente, con un componente interactivo importante**

realización de las prácticas con mejores prestaciones que las que originalmente tenía nuestro servidor y hemos pasado a usar los servidores institucionales.

**LA EVALUACIÓN**

La evaluación global de los estudiantes se realizó siguiendo la rúbrica que se adjunta en la tabla 1, que estuvo a disposición de los alumnos desde el primer día de la asignatura. En resumen, el 70% de la nota final correspondía a la nota del examen final único que se celebró al acabar con los contenidos de la asignatura y que constaba de un cuestionario de 80 a 100 preguntas, el 80% de ellas tipo test de elección múltiple y el resto a partes iguales, de verdadero/falso y de relacionar conceptos, las preguntas mal contestadas penalizaban con 1/3 las respuestas acertadas. El examen se realizó también a través de

la plataforma educativa, pero en esta ocasión de forma presencial en el aula de informática de nuestra facultad. La dinámica del examen fue la misma que para los cuestionarios mencionados anteriormente, pero con un poco más de tiempo por pregunta dado que en esta ocasión era presencial.

El 30% restante de la nota final se distribuía de la siguiente forma: Desarrollo de los temas de la asignatura 3.4%, presentación en clase de los temas 3.4%, calificaciones en los cuestionarios de los temas de clase 2.4%, participación en los foros 1.4%, trabajos realizados por los alumnos 1.4%, actividad en la plataforma virtual 1.5%, actividad en clases, seminarios y prácticas 1.5%, asistencia y realización de las prácticas presenciales 2.5% y realización y aprovechamiento de las prácticas virtuales 12.5%.

El 70% de la nota final corresponde al examen final (test de 100 preguntas); el otro 30%, a trabajo de los alumnos

**Tabla 1.** Rúbrica de evaluación de la asignatura General Pharmacology.

Assessment for General Pharmacology				
A		Successful (+value)	Partially performed (0)	Has not been done (-value)
Final Exam (up to 70% of the final grade - maximum 7) must pass the exam to pass the subject.				
Subtotal				7
B		Successful (+value)	Partially performed (0)	Has not been done (-value)
Transversal skills (up to 12% of the final grade - maximum 1,2)				
B1	Development of the assigned topic	0,34		
B2	Classroom presentation of assigned topics	0,34		
B3	Topics questionnaires	0,24		
B4	Participation in forums	0,14		
B5	Work performed by students	0,14		
Subtotal				1,2
C		Successful (+value)	Partially performed (0)	Has not been done (-value)
Continuous assessment (up to 3% of the final grade - maximum 0,3)				
C1	Activity on the virtual platform (videos, web links, supplementary material)	0,15		
C2	Class Activity, seminars, practices	0,15		
Subtotal				0,3
D		Successful (+value)	Partially performed (0)	Has not been done (-value)
Practices (up to 15% of the final grade - maximum 1,5) must pass the practices to pass the subject.				
D1	Attendance and performance at practical	0,25		
D2	Performance at the virtual practices	1,25		
Subtotal				1,5
E	Final Grade			10

## LOS RESULTADOS

Dado que son una gran cantidad de aspectos los que se evalúan, la evaluación es continua por parte del profesorado y en general los resultados obtenidos son, a nuestro juicio muy satisfactorios. Todos los alumnos que se presentan superan las prácticas, tanto las presenciales como las virtuales, y los estudiantes que superan la nota de corte del examen alcanzan el

notable con facilidad ya que la implicación del alumno es alta y suelen completar todas las tareas que se les encomiendan; el mismo razonamiento se aplica a los que obtienen notas más altas en el examen, que alcanzan con facilidad el sobresaliente. La figura 2 recoge la evolución en el tiempo de las notas obtenidas por los alumnos por año académico, así como la evolución en el número de estudiantes.

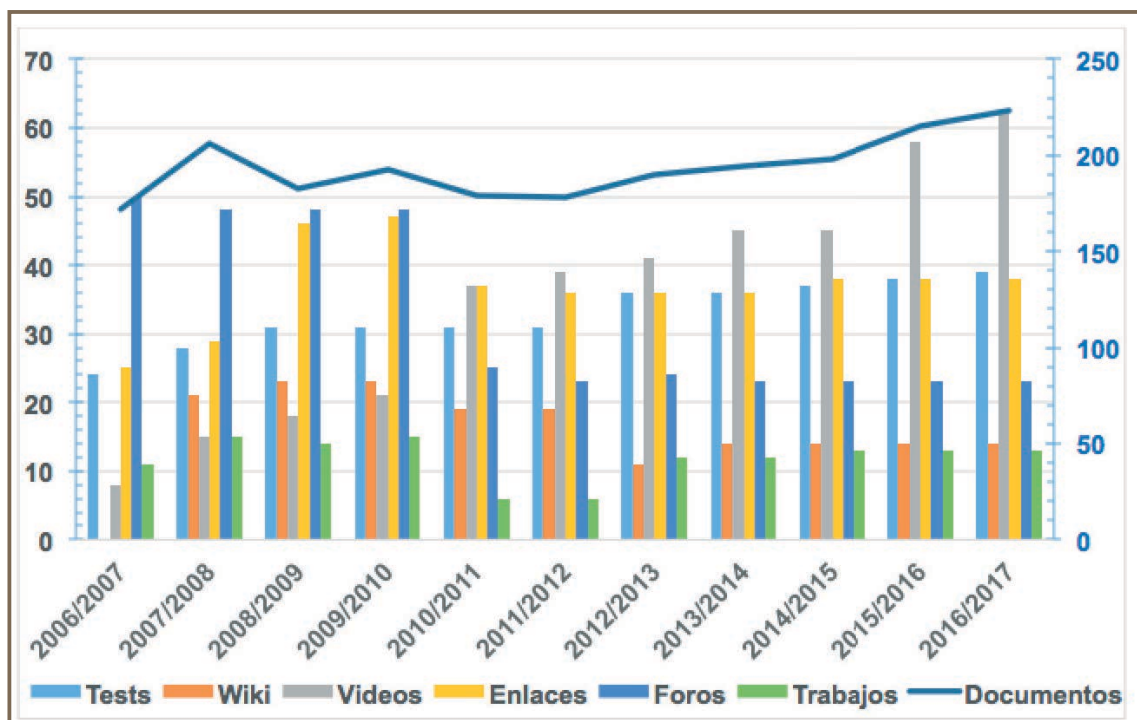


Figura 1. Evolución en el tiempo de las notas obtenidas por curso y del número de alumnos. (MH) matrícula de honor, (Sob) sobresaliente, (Not) notable, (Aprob) aprobado, (Sus) suspenso, (Np) no presentado. Los valores entre paréntesis representan el % de cada una de las calificaciones teniendo en cuenta los resultados de todos los años. La línea de Alumnos hace referencia al eje de la derecha.

Del total de 248 alumnos en los últimos diez años, los resultados obtenidos han sido de 12 matrículas de honor, 63 sobresalientes, 102 notables, 47 aprobados, 6 suspensos y 18 no presentados.

Haciendo un seguimiento de nuestros alumnos al abordar la asignatura Farmacología Clínica, obligatoria de quinto curso del Grado en Medicina, hemos comprobado que el desarrollo y la participación de estos estudiantes al enfrentarse a tareas en inglés o que impliquen cualquier proceso de innovación educativa, fue mucho mayor que la de los alumnos en castellano. En este sentido, en un estudio que

realizamos sobre la utilización de BMJ learning modules durante los cursos 2010 y 2011, la tasa de realización de los módulos para estudiantes que habían cursado la farmacología general en el grupo de inglés fue del 40 y 90% respectivamente, mientras que la de los alumnos del grupo de castellano fue del 21 y 56% respectivamente. Los resultados de este estudio se presentaron al EACPT Summer School on Education celebrado en Amsterdam en 2012.

Del seguimiento "poco científico" que hemos podido hacer de los graduados de las primeras promociones, podemos decir que tres de nuestros alumnos de la primera

La experiencia de 10 años ha servido para ir resolviendo las dificultades inherentes al idioma, las prácticas virtuales y las presenciales

promoción de “General Pharmacology” son ginecóloga, cardiólogo e internista respectivamente, la primera defendió su tesis doctoral el curso pasado y los chicos la defenderán este curso, los tres colaboran en la docencia de la asignatura desde hace 2 años y son profesores colaboradores honorarios de nuestro departamento, dos exalumnos están realizando su periodo de formación especialista en traumatología y urología en Alemania, y siete exalumnos más están formándose en distintas especialidades en el sistema MIR español; del resto sabemos muy poco o nada.

### DISCUSIÓN

Desde el punto de vista de los profesores la experiencia ha sido lo suficientemente gratificante como para justificar los diez años de evolución y la continuidad del proyecto. A pesar de que si enfrentamos los aspectos que podríamos considerar positivos con los negativos probablemente ganen numéricamente los segundos, las ventajas a largo plazo superan a los inconvenientes que hemos tenido que salvar. El primero de ellos es sin duda el proceso de adaptación al idioma de los contenidos, tanto los ya existentes como los nuevos diseñados o buscados específicamente para esta ocasión; esto fue un trabajo que ocupó el tiempo de tres profesores con dedicación a tiempo completo (sin desatender el resto de obligaciones docentes) durante un año académico, una inversión de tiempo sin duda enorme que se ve compensada por lo relativamente poco que cuesta mantener los contenidos una vez desarrollados.

Otro aspecto difícil ha sido la organización de las prácticas presenciales; al final optamos por alcanzar un acuerdo con los alumnos para realizar éstas en horario de tarde fuera del horario lectivo de prácticas. Esto fue así por la imposibilidad de diseñar un grupo pequeño que no descuadrara las prácticas de grupos grandes, y la verdad es que encontramos en nuestros alumnos una colaboración total en este aspecto.

Respecto a las prácticas virtuales, el problema fue un poco mayor, tardamos varios meses en montarlas en nuestro

servidor y su desarrollo no fue como esperábamos. A pesar de que los modelos estaban pensados para que el alumno se organizase su tiempo de la mejor manera para él y pudiese realizar las prácticas en cualquier momento a lo largo de los tres meses que las tenían disponibles, en términos prácticos todo se redujo en los primeros tres cursos a que el 90% de los alumnos dejaban las prácticas para la última semana con el consecuente exceso de carga de trabajo para nuestro servidor que solía sobrecargarse y enlentecerse de manera importante y el perjuicio para los alumnos, que realizaban las prácticas en “modo autómatas” en lugar de sacarle el partido que esperábamos. En cursos posteriores nos preocupábamos de recordar todas las semanas las prácticas virtuales y en algún curso con elevado número de alumnos (el 2008/2009 tuvimos 42 alumnos), establecimos un turno escalonado para que no hubiese más de 10 alumnos accediendo concurrentemente a nuestro servidor.

Todos estos problemas se han resuelto al pasar a utilizar los servidores de máquinas virtuales institucionales de mucha mayor capacidad que el nuestro. Además, los profesores hemos sido tremendamente “machacones” con los estudiantes sobre la conveniencia de realizar las prácticas de forma progresiva y comentando en el foro las dudas y los resultados para discutirlos entre todos y no al final, sin sacarle partido a los problemas o a los resultados por no poder comentarlos. Dado que los profesores teníamos acceso al área de prácticas de cada alumno, semanalmente comprobábamos la actividad y los alumnos inactivos recibían un recordatorio “del sistema” invitándoles a no abandonar el trabajo de prácticas por mucho tiempo. En cualquier caso, la apreciación del alumno sobre las prácticas es que invierten mucho tiempo en su realización. Sin embargo, en los dos vídeos de adiestramiento que se ponen a su disposición, se realiza de forma comentada una curva dosis-respuesta completa con obtención de datos, valoración e interpretación de los mismos y representación gráfica y duran entre los dos 30 minutos.

Un aspecto curioso que nos llamó la atención fue que, aunque los alumnos no realizaban las prácticas hasta el último momento, sí utilizaban el software para comprobar aspectos de la teoría sobre farmacocinética y farmacodinamia y para el estudio de los temas de la farmacología del sistema nervioso vegetativo, haciendo ellos solos una labor de integración de la teoría y la práctica que nosotros no les habíamos indicado inicialmente.

Todos los estudiantes han sido extraordinariamente participativos en clase y algunos muy activos en los foros, aunque esto no ha sido la tónica general. En lugar de utilizar los foros para el planteamiento y resolución de dudas o cuestiones, en la mayoría de los cursos, el alumno prefería plantear la pregunta en clase antes que en los foros, eso ha hecho que el número de foros vaya descendiendo gradualmente a lo largo de los años.

Otro aspecto puesto de manifiesto por la mayoría de los alumnos, y en todos los cursos, ha sido la cantidad de tiempo dedicada a la asignatura (según ellos más del doble que la que dedican sus compañeros del grupo de castellano...); por el contrario, argumentan que antes del examen casi todos tienen claro que van a superar la asignatura, lo que implica según ellos, que la inversión en tiempo se ve compensada con los resultados que obtienen.

Sobre los aspectos positivos, ya hemos mencionado las “delicias” de trabajar con un número reducido de alumnos, el contacto es más directo y la interacción más fácil, tras una semana de clases es normal referirse al alumno por su nombre, lo que le hace ser más consciente del proceso de enseñanza-aprendizaje y le incita a tomar responsabilidad y participación en él (o sentirse más controlado... como argumentan algunos alumnos), al ser esto así, los alumnos también tienen más confianza y desarrollan un cierto tipo de camaradería con el profesor que le impulsa a ser más comunicativo y a “no cortarse” a la hora de hacer preguntas o plantear alternativas a la docencia clásica.

Hemos comentado ya la enorme carga de trabajo inicial que conlleva este tipo de iniciativas, esta carga inicial se ve compensada por la facilidad para mantener los contenidos en años sucesivos y es inversamente proporcional al número de profesores implicados en la asignatura. Todos los cursos, al final de la materia y después de los procesos de evaluación, los profesores hemos mantenido reuniones para hacer una crítica constructiva de cada curso intentando aislar los contenidos de difícil asimilación por los alumnos para trabajar específicamente en ellos y planificar y repartir las tareas para el curso siguiente.

### CONCLUSIONES

La impresión de los autores es que es una experiencia muy gratificante, que aconsejamos a todos aquellos departamentos y profesores que se la puedan permitir. No está exenta de trabajo, pero estrecha los lazos profesor/alumno y permite que ellos se sientan más partícipes de su formación. En nuestra universidad fuimos los pioneros, pero en la actualidad, nuestra propia facultad ya posee dos asignaturas más con docencia en inglés, la inmunología y la otorrinolaringología y en otras facultades (especialmente las de ciencias e ingenierías) ya hay disponible un catálogo de asignaturas que se imparten íntegramente en inglés. Todo largo camino empieza con un primer paso.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros maestros que nos hayan enseñado a aprender y a enseñar, a nuestros compañeros que enseñan y aprenden con nosotros, a nuestros alumnos que no dejan de enseñarnos y de aprender de nosotros. Especial agradecimiento se merece D. Carlos Romero y nuestro Servicio de Enseñanza Virtual y Laboratorios Tecnológicos al que pertenece, que ha puesto a nuestra disposición medios técnicos, datos de uso de recursos y medios humanos cada vez que se lo hemos solicitado. También agradecemos a la Universidad de Málaga la iniciativa y la concesión de dos proyectos de innovación educativa aplicados a la docencia en inglés (PIE10-128, 2011-2012 y PIE13-157, 2013-2015).

**Todo largo camino empieza con un primer paso. Animamos a otros departamentos a embarcarse en esta experiencia**

**BIBLIOGRAFÍA**

1. *Cyberpatient*: <http://labsoft.com/software.html> (acceso el 9/11/2017)
2. *Virtual Rat*: [http://spider.science.strath.ac.uk/sipbs/software\\_sims.htm](http://spider.science.strath.ac.uk/sipbs/software_sims.htm) (acceso el 9/11/2017)
3. Martín-Montañez E, Sánchez de la Cuesta F, Pavía J. 2005. *Practical Course of Pharmacology: Analysis and improvement*. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 27: 84.
4. J Pavía, E Martín, F Martos, MR Cabello. 2007. *English teaching in a course of general pharmacology in the third year of the medical degree*. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 29: 51.
5. J Pavía, E Martín. 2008. *New technologies applied to teaching pharmacology: The moodle platform, virtual practices and other resources*. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 30: 39-41.
6. Pavía-Molina J, Barón-López FJ, Martín-Montañez E. 2011. *Aplicación de las nuevas tecnologías a la docencia práctica en farmacología: modelos virtuales*. LIBRO: VIII Foro sobre Evaluación de la Calidad de la Investigación y de la Educación Superior. ISBN: 978.84.694.3489.5 pp 1001-1005.
7. Pavía-Molina J, Ballesta-Payá JJ, Faura-Giner CC, Martín-Montañez E, Barón-López FJ, Sendra-Portero F. 2012. *Modelos de prácticas virtuales aplicados a las enseñanzas de grado y posgrado*. LIBRO: IX Foro sobre Evaluación de la Calidad de la Investigación y de la Educación Superior. ISBN: 978.84.695.6734.0 pp 333-337.

**ANEXO 1 GENERAL PHARMACOLOGY PROGRAM:**

**General Pharmacology**

- Introduction to pharmacology. History, objectives, general concepts.
- Pharmacokinetics I.
- Pharmacokinetics II.
- Pharmacodynamics and interactions I.
- Pharmacodynamics and interactions II.
- Adverse effects.

**Especial Pharmacology**

*Drugs affecting the autonomic nervous system, pain and inflammation:*

- Introduction to the autonomic nervous system.
- Cholinergic agonists and antagonists.
- Adrenergic agonists and antagonists.
- Histamine.
- Serotonin.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins & corticoids.
- Immunomodulators.

*Drugs affecting the central nervous system:*

- Central nervous system stimulants.
- Central muscular relaxants.
- Anxiolytic and hypnotic drugs.
- Antidepressant drugs.
- Neuroleptic drugs.
- Anticonvulsant drugs.
- Opioid analgesics and antagonists.

*Drugs affecting blood and cardiovascular system:*

- Drugs affecting blood coagulation, platelet aggregation inhibitors and thrombin inhibitors.
- Positive inotropic agents.
- Antianginal drugs.
- Diuretic drugs.
- Antihypertensive drugs.
- Drugs used to treat anaemias.

- Antiarrhythmic drugs.

*Drugs affecting the digestive system:*

- Liver pharmacology.
- Gastrointestinal pharmacology.

*Drugs affecting the respiratory system:*

- Bronchial pharmacology.
- Drugs affecting the air intake.

*Drugs affecting the endocrine system and metabolic disorders:*

- Pharmacology of lipid metabolism.
- Pharmacology of blood glucose regulation and diabetes mellitus.
- Female reproductive system and anabolic steroids.
- Calcium metabolism and metabolic bone disease.
- Pharmacology of protein metabolism.
- Pituitary and hypothalamic hormones.
- Drugs affecting thyroid hormones.
- Vitamins.

*Chemotherapeutic drugs*

- Introduction to chemotherapeutics. Resistance to drugs.
- Beta lactam drugs, penicillins and cephalosporins.
- Beta lactam drugs, penicillins and cephalosporins.
- Macrolides.
- Tetracyclines & Chloramphenicol.
- Sulphonamides and Folate antagonists.
- Quinolones and urinary tract antiseptics.
- Polypeptidics. Lincosamides, nitroimidazoles and other agents.
- Aminoglycosides.
- Antimicrobial drugs (tuberculosis and leprosy).
- Antiviral drugs.
- Anticancer drugs.
- Anticancer/antiviral.

- Drugs acting as antiseptics.
- Antifungal drugs.
- Antimalarials and antiprotozoal drugs.
- Anthelmintic drugs.
- New therapies.

**Topics developed by our students**

- Drugs affecting thyroid hormones
- Calcium metabolism and metabolic bone disease
- Pharmacology of protein metabolism
- Pituitary and hypothalamic hormones
- Vitamins
- Drugs acting as antiseptics
- Antifungal drugs
- Antimalarials and antiprotozoal drugs
- Anthelmintic drugs
- Drugs affecting the air intake
- Liver pharmacology
- Gastrointestinal

**Practices and seminars:**

**Practices:**

*Virtual:*

*Introduction to practices: Cyberpatient:*

- Oral administration of drugs
- Intravenous administration of drugs

*Introduction to practices: Virtual Rat:*

- Dose-effect curves
- Agonist interactions
- Antagonist interactions

*Face to face:*

- Drugs databases
- Pharmaceutical dosage forms
- Drug administration routes

**Seminars:**

- Treatment of Parkinson's disease
- Treatment of Multiple Sclerosis
- Treatment of Alzheimer's disease
- Topics from students

## DEL INTERÉS DE LAS PELÍCULAS COMERCIALES EN LA DOCENCIA DE LA FARMACOLOGÍA: VEINTICINCO AÑOS DE HISTORIA

Josep-Eladi Baños<sup>1</sup>, Fèlix Bosch<sup>1</sup>, Carlo Orefice<sup>2</sup> y

Magí Farré<sup>3</sup>

<sup>1</sup>GRECS, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Formazione, Scienze umane e della Comunicazione interculturale. Università di Siena.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El empleo de las películas comerciales en la docencia médica se remonta a finales de la década de 1970, cuando Fritz y Poe<sup>1</sup> propusieron su uso en la formación psiquiátrica. Desde entonces han constituido un elemento importante para ilustrar aspectos complejos de la profesión médica, como son las consideraciones éticas, la investigación clínica, la relación médico-enfermo o los aspectos sociales. Derbyshire y Baker<sup>2</sup> han iden-

tificado más de 200 películas utilizadas en la docencia médica. En el ámbito de las disciplinas médicas básicas, su uso ha sido menos frecuente pero debe recordarse la notable contribución del grupo de la Universidad de Salamanca en el ámbito de la microbiología y en la edición de la Revista Medicina y Cine<sup>3</sup>. Sin embargo, la posibilidad de utilizarlas para enseñar aspectos relacionados con los medicamentos es mucho más reciente. La Tabla 1 recoge las películas más utilizadas en los últimos años.

Existen más de 200 películas que se han utilizado en docencia médica

**Table 1.** Algunas películas que pueden emplearse en la enseñanza de la farmacología (modificada de Farré et al. [16])

- Awakenings (Despertares, 1990)
- Lorenzo's oil (El aceite de Lorenzo, 1992)
- The fugitive (El fugitivo, 1993)
- And the band played on (En el filo de la duda, 1993)
- Extreme measures (Al cruzar el límite, 1996)
- Miss Evers' boys (El experimento Tuskegee, 1997)
- Hilary and Jackie (Hillary y Jackie, 1998)
- Wit (Amar la vida, 2001)
- The constant gardener (El jardinero fiel, 2005)
- Extraordinary measures (Medidas extraordinarias, 2010)
- Side effects (Efectos secundarios, 2013)
- Dallas Buyers Club (2013)
- La fille de Brest (La doctora de Brest, 2016)

Podría señalarse a Gideon Koren como el primer farmacólogo que sugirió que las películas comerciales tenían utilidad como instrumento pedagógico en farmacología<sup>4</sup>. Hace veinticinco años publicó su experiencia con el empleo de Awakenings en estudiantes de farmacología clínica, pero también en postgrados de farmacología. En su opinión, la película permitía debatir con los estudiantes importantes aspectos relacionados con el uso de levodopa, sus propiedades farmacológicas, así como el

diseño de ensayos clínicos. La película estaba inspirada en la obra literaria del mismo nombre publicada por el neurólogo Oliver Sacks en 1982<sup>5</sup> sobre su experiencia con pacientes encefalíticos en 1969. Sacks publicó además diversos artículos científicos de interés sobre su experiencia con levodopa en diversas situaciones clínicas y uno dedicado a la interpretación de la novela<sup>6</sup>. La publicación de Koren no cayó en saco roto, y pocos años después Faulkner y Sprague<sup>7</sup> la utilizaron en docencia para la enfer-

#### Corresponding author

**Josep-E Baños.** Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Dr. Aiguader 88. 08003-Barcelona

medad de Parkinson y los fármacos antiparkinsonianos.

Casi de forma paralela a la publicación de Faulkner y Sprague, Baños y Bosch empezaron a emplear *Awakenings* y *Lorenzo's oil* en la asignatura Medicina, ciencia y sociedad que impartían en la Universitat Autònoma de Barcelona. Comunicaron su experiencia en el primer simposio sobre docencia en Farmacología que, bajos los auspicios de la Sociedad Española de Farmacología, se organizó en Valencia en 1999<sup>8</sup>. Las utilizaron para ilustrar las complejidades del uso de medicamentos y, especialmente, la complejidad de la investigación biomédica con fármacos a estudiantes universitarios sin formación biomédica. Esta experiencia, junto a la de Farré y Roset con estudiantes de medicina, les llevó a recogerlas en un artículo donde describían el interés de las películas comerciales para contextualizar la farmacología clínica<sup>9</sup>. En esta publicación se describía cómo utilizar *Awakenings*, *Lorenzo's oil* y *Miss Evers' boys*. El objetivo principal de su empleo era, en palabras de los autores, "To introduce some relevant topics such as the difficulties of planning and performing clinical research with new drugs, the need of considering bioethical principles when doing research with human beings, and the social and psychological aspects of drug therapy."

Cuando en el año 2002 Baños y Bosch se trasladaron a la Universitat Pompeu Fabra, siguieron utilizando y ampliaron el uso de las películas comerciales para ilustrar las complejidades de la actividad biomédica en una actividad que llamaron Biocinema y que se utilizó durante varios años en estudiantes de biología<sup>10</sup>. En ella emplearon diversas películas como *Outbreak*, *Lorenzo's oil*, *The boys from Brazil*, *Frankenstein of Mary Shelley*, *La maladie de Sachs* y *The Andromeda strain*.

Pronto actividades similares empezaron a utilizarse por otros equipos de profesores para enseñar farmacología.

Así, Camarasa et al.<sup>11</sup> describieron su experiencia en estudiantes de farmacia de la Universitat de Barcelona con una actividad que llamaron *Farmacocinema*, en la que utilizaron *Lorenzo's oil*, *Awakenings*, *And the band played on*, *Wit*, *Hilary and Jackie* y *Miss Evers' boys*. Su estudio concluyó que la experiencia era muy bien recibida por los estudiantes y que era útil tanto para aprender conceptos farmacológicos como para comprender los aspectos bioéticos y sociales relacionadas con el uso de medicamentos. El uso de películas en estudiantes de farmacia para enseñar farmacología era también el origen de la experiencia *Farmacinema*, llevada a cabo en la Universitat de Valencia por Ferrándiz et al.<sup>12</sup> Estas autoras utilizaron *Lorenzo's oil*, *Awakenings*, *Miss Evers' boys* y *The constant gardener*. Aunque las características de su experiencia era distinta de la de Camarasa et al.<sup>11</sup>, también fue muy bien valorada por los estudiantes, que la consideraron útil tanto para aprender nuevos conceptos como para asimilar los ya conocidos. Recientemente, Cabanillas-Sáez y Acevedo<sup>13</sup> han descrito el empleo exitoso de las películas comerciales para enseñar farmacología a estudiantes de biología en la Universidad de Concepción.

Otros autores han preferido utilizar fragmentos de películas de 1 a 2 min junto a las clases teóricas<sup>14</sup>, quienes los utilizaron en estudiantes de farmacia para enseñar aspectos vinculados con la farmacología de los mediadores celulares. Esta posibilidad también fue bien valorada por los estudiantes y permitía su empleo en grupos grandes.

Los lectores interesados pueden consultar revisiones recientes del empleo de películas en la docencia de la medicina en general<sup>15,16</sup> y de la farmacología en particular<sup>17</sup>. Para aquellos que quieran iniciarse con el uso de las películas comerciales en la docencia de la farmacología, recomendamos la lectura de las experiencias ya descritas en nuestro medio<sup>9-12</sup>. Asimismo, los intere-

El uso de películas con fines docentes ha resultado ser una experiencia docente interesante



sados en utilizar videoclips tienen en el artículo de Berk<sup>18</sup> una interesante referencia donde encontrar algunas pautas para su empleo.

### Algunas películas recomendadas

Basado en la experiencia propia y en la bibliografía creemos de interés el uso de algunas películas que han mostrado su mayor o menor eficacia docente. Obviamente, las posibilidades crecen de día a día y las que se comentan a continuación no supone una lista exhaustiva de las de interés, y esperamos que los lectores puedan completarla con sus propias aportaciones.

### Awakenings

Esta película fue la primera que se empleó, como se ha citado previamente. Considera una historia real que le acaeció a Oliver Sacks mientras trabajaba con pacientes afectados de una encefalitis vírica en un hospital de Nueva York. Sacks probó con ellos levodopa para volverlos a la consciencia. Para los interesados existe una larga explicación de la génesis del libro y de la película en un capítulo de la autobiografía del autor<sup>19</sup>. La película tiene un gran interés para presentar el tratamiento con levodopa, la aparición de sus efectos indeseables (disonías) y el diseño de ensayos clínicos. Desde el punto de vista docente, la posibilidad de comparar las imágenes cinematográficas con lo que ocurrió en realidad y con la propia versión de Sacks es además un valor añadido que permite un análisis crítico de cómo son las cosas y como se muestran finalmente. Un detallado análisis de la película desde una visión médica puede leerse en Jiménez<sup>20</sup>.

### Lorenzo's oil

Basada en hechos reales, muestra la lucha de la familia Odone para mejorar la vida de su hijo Lorenzo, al que diagnostican de adrenoleucodistrofia, y que finalmente mejora con ácido erúcido, lo que da el título a la película. La historia fue extraordinariamente mediática y dio lugar a numerosos artícu-

los tanto en la prensa científica como en la diaria<sup>21</sup>. Además, el compromiso del matrimonio Odone con la investigación dio lugar a su participación en diversos artículos científicos como uno notable publicado en 1989<sup>22</sup>. La eficacia inicial del ácido erúcido nunca fue confirmada del todo y un ensayo clínico de dos años de duración años después no reveló un efecto terapéutico claro<sup>23</sup>. La película tiene un notable interés docente porque plantea problemas como el tratamiento de las enfermedades genéticas poco frecuente, las bases racionales de la terapéutica de enfermedades metabólicas y la ética de los ensayos clínicos. La magnífica interpretación de Nick Nolte y Susan Sarandon contribuyen a la emotividad de la película y a su capacidad para motivar el aprendizaje de los estudiantes. Aijón et al.<sup>24</sup> realizaron un detallado análisis de interés para aquellos que deseen utilizarla en docencia. Asimismo, Farré et al.<sup>9</sup> describieron con detalle los objetivos educativos que pueden plantearse y elaboraron una guía educativa que puede utilizarse con los estudiantes.

### Miss Evers' boys

También basada en hechos reales, la película dramatiza la historia a través de los ojos y de las opiniones de Eunice Evers, la enfermera que atendió a los participantes en el famoso estudio Tuskegee. Este se inició en 1932 para estudiar la evolución de la sífilis sin tratar en un época en que existían dudas sobre la eficacia de los arsenicales y cuando no era infrecuente emplear las antiguas pomadas de mercurio propuestas por Paracelso. El estudio se inició sin comunicarlo a los pacientes, todos de raza negra del condado de Macon, en Alabama. Cuando estuvo disponible la penicilina, no se les administró. El estudio continuó hasta principios de la década de 1970 cuando unos periodistas del New York Times lo descubrieron. Ello causó un gran escándalo que llevó incluso a que el presidente Clinton presentara disculpas formales a los participantes en 1997. En esos años numerosas publicaciones lo de-

Se comentan algunas películas utilizadas por los autores, con mensaje bioéticos relacionados con los ensayos clínicos

Existen  
otras  
muchas  
películas  
con temas  
farmacológico-  
médicos  
que podrían  
utilizarse  
con fines  
docentes

batieron en profundidad<sup>25-27</sup>. La película puede ser de gran utilidad para aprender los principios bioéticos aplicados a la investigación, debatir los métodos que pueden utilizarse de acuerdo con el diseño del estudio, conocer la evolución histórica del tratamiento de la sífilis y analizar las consecuencias médicas y sociales del descubrimiento de los antibióticos<sup>9</sup>. Del Cañizo<sup>28</sup> la analizó detalladamente y un análisis empírico de su eficacia docente para debatir los principios de la investigación clínica fue publicado por Farré et al.<sup>29</sup>.

#### The constant gardener

Se trata de una adaptación de la obra homónima de John Le Carré publicada en 2001<sup>30</sup>. Cuesta<sup>31</sup> publicó un análisis detallado de la película en el que destacaba la visión sobre la práctica médica en los países del tercer mundo, con un análisis de los tratamientos del sida y de la tuberculosis, así como una visión crítica de la investigación de la industria farmacéutica en estos países. Ese último aspecto fue motivo de polémica que rebasó los límites de las publicaciones biomédicas<sup>32,33</sup>. Desde el punto de vista docente, la película es un buen instrumento para debatir cómo se realiza la investigación de medicamentos y como en ocasiones algunas empresas farmacéuticas pueden encontrarse en una delicada situación de difícil justificación ética. El tema central de El jardinero fiel está, de hecho, inspirado en un caso de mala praxis sucedido en Nigeria y conocido como el caso Troban<sup>34</sup>. Los interesados en su aplicación en docencia pueden encontrar una descripción de cómo hacerlo en Bosch et al.<sup>35</sup>.

#### Extreme measures

Seguimos con las obras de ficción, en este caso inspirada en la novela Extreme measures del médico norteamericano Michael Palmer<sup>36</sup>. Trata de un neurólogo que utiliza mendigos para realizar estudios sobre la capacidad curativa de un nuevo fármaco tras causarles lesiones de la médula espinal. La obra pertenece al género del thriller médico en el que la línea argumental principal es el esclarecimiento de un delito vinculado a la medicina. La película cuenta con una gran interpretación de Gene Hackman. Los lectores pueden encontrar todos los detalles de la película de interés docente en Baños et al.<sup>37</sup>. Se ha utilizado esencialmente para mostrar los principios bioéticos asociados a la investigación clínica con medicamentos y debatir la necesidad de la evaluación por los comités éticos<sup>29,38</sup>.

Estos son algunos ejemplos, con sus correspondientes referencias, de películas comerciales que han sido empleadas en la docencia de la farmacología. Sin embargo, existen otras sugerencias de interés que no han sido examinadas aún de forma empírica. En este sentido desearíamos destacar Dallas buyers club, una película excelente sobre la aparición del sida, el proceso de registro de los primeros antiretrovirales y la creación de los clubs de pacientes que consumían medicamentos no autorizados en los EE.UU.<sup>39</sup>. En tiempos de la burundanga, debe recordarse que diversas películas han mostrado asimismo el empleo de esta sustancia o de otras con fines claramente delictivos o alejados del ámbito médico. Una revisión de algunas de ellas puede leerse en Mateus et al.<sup>40</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fritz Gk, Poe RO. The role of cinema seminar in psychiatric education. *Am J Psychiatr* 1979; 136:207-210.
2. Darbyshire D, Baker P. A systematic review and thematic analysis of cinema in medical education. *Med Humanit* 2012; 38: 28-33.
3. García-Sánchez JE, Fresnadillo MJ, García-Sánchez E. El cine en la docencia de las enfermedades infecciosas y la microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:403-406.
4. Koren G. *Awakenings: Using a popular movie to teach clinical pharmacology*. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:3-5.
5. Sacks O. *Awakenings*. Londres: Picador, 1982 [se dispone de una traducción española de José Manuel Álvarez Flórez con el título de *Despertares*, publicada en Barcelona por Muchnick Editores en 1988].
6. Sacks O. The origin of 'Awakenings'. *Brit Med J* 1983; 287:1968-1969.
7. Faulkner TP, Sprague JE. Application of several multimedia approaches to the teaching of CNS pharmacology: Parkinson's disease and antiparkinsonism drugs. *Am J Pharm Educ* 1996; 60:417-421.
8. Bosch F, Baños JE. Empleo de películas comerciales en la docencia de la farmacología. *Educ Med* 1999; 2:197.
9. Farré M, Bosch F, Roset PN, Baños JE. Putting clinical pharmacology in context: The use of popular movies. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:30-36.
10. Baños JE, Aramburu J, Sentí M. *Biocinema: la experiencia de emplear películas comerciales con estudiantes de Biología*. *Rev Med Cine* 2005; 1:42-46.
11. Camarasa J, Escubedo E, Pubill D. *Farmacocinema: aprender farmacología a través del cine*. *Edusfarm* 2007; 2:1-13.
12. Ferrándiz ML, Noguera MA, Recio MC, Terencio MC, Montesinos MC, García-Arnandis I, Maicas N. *Farmacinema: recurso docente en el aprendizaje de Farmacología y Farmacia Clínica*. *ARS Pharmaceutica* 2010; 51 (Supl. 2): 169-176.
13. Cabanillas-Sáez A, Acevedo JA. Using cinema films as an innovative educational strategy to create meaningful learning in pharmacology teaching. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; 121:81.
14. Ventura S, Onsmán A. The use of popular movies during lectures to aid the teaching and learning in undergraduate pharmacology. *Med Teacher* 2009; 31:602-604.
15. Baños JE, Bosch F. Using feature films as a teaching tool in medical schools. *Educ Med*. 2015; 16:206-211.
16. Orefice C. Guidelines for an "Operative Constructivism" in the learning process through Cinema. *The Film Archive for Medical Education of the University of Florence*. *Rev Med Cine*. 2014; 10/3:127-132.
17. Farré M, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Torrens M, Baños JE. Using popular movies in teaching: the case of Pharmacology. En Orefice C, Baños JE (eds.) *Soft skills in medical education: The role of medical humanities in the twenty-first century*. Notebooks of the Esteve Foundation, 2018, en prensa.
18. Berk RA. Multimedia teaching with video clips: TV, Movies, Youtube, and mtvU in the college classroom. *Int J Technol Teaching Learning* 2009; 5:1-21.
19. Sacks O. *En movimiento. Una vida*. Barcelona: Anagrama, 2015; págs. 189-233. [traducción española de Damià Alou de *On the move. A life*, publicada en Londres por Picador en 2015].
20. Jiménez MI. *Despertares (1990): la epidemia de los niños que se quedaron dormidos*. *Rev Med Cine* 2007; 3:207-212.
21. Jones AH. *Medicine and the movies: Lorenzo's oil at century's end*. *Ann Intern Med* 2000; 133:567-571.
22. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A et al. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989; 39:1415-1422.
23. Aubourg P, Adamsbau C, Lavallard-Rousseau MC et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *New Eng J Med* 1993; 329:745-752.
24. Aijón J, Salazar V, Alonso-Villalobos V. *Análisis cinematográfico de El aceite de la vida / Lorenzo's oil (1992)*. *Rev Med Cine* 2005; 1:3-6.
25. Wolinsky J. Steps still being taken to undo damage of "America's Nuremberg". *Ann Int Med* 1997; 127:1-2.
26. Fairchild AL, Bayer R. Uses and abuses of Tuskegee. *Science* 1999; 284:919-921.
27. Jecker N. Comment on *Tuskegee's truths: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study* edited by Susan M. Reverby. *New Eng J Med* 2000; 343:1581.
28. Del Cañizo A. *El experimento Tuskegee / Miss Evers' Boys (1997)*. Estudio de la evolución de la sífilis en pacientes negros no tratados. *Rev Med Cine* 2005; 1:12-16.
29. Farré M, Arribas S, Pérez J, Baños JE. *El uso de películas comerciales para comprender los principios bioéticos en la investigación clínica*. *Rev Med Cine* 2013; 9:151-155.
30. Le Carré J. *The constant gardener*. Londres: Hodder & Stoughton, 2001 [Se dispone de la traducción española de Carlos Milla publicada por Plaza y Janés en 2001].
31. Cuesta JL. *El jardinero fiel (2005) o el desarrollo de nuevas medicinas*. *Rev Med Cine* 2006; 2:96-101.
32. Miles MP, Munilla LS, Covin JG. *The constant gardener revisited: The effect of social blackmail on the marketing concept, innovation, and entrepreneurs-hip*. *J Business Ethics* 2002; 41:287-295.
33. Pinsky WW. *Academic Affairs: The Constant Gardener*. *The Ochsner Journal*. 2001; 3:186.
34. Raufu A. *Nigerians in drug trial take their case to US court*. *Brit Med J* 2003; 326:899.
35. Bosch F, Ferrándiz ML, Baños JE. *El jardinero fiel (2005) y el complejo debate sobre la investigación de fármacos*. *Rev Med Cine* 2014; 10:133-139.
36. Palmer M. *Extreme measures*. Nueva York: Bantham Books, 1991 [Se dispone de la traducción española de Ana María de la Fuente con el título de *Medidas extremas* y publicado por Plaza y Janés en 2000].
37. Baños JE, Bosch F, Pérez J, Farré M. *Al cruzar el límite / Extreme measures: cine, principios bioéticos e investigación clínica*. *Rev Med Cine*. 2011; 7: 95-99.
38. Farré M, Arribas S, Pérez J, Baños JE. *Bioethical principles, clinical research and popular movies*. *Med Educ*. 2013; 47:1141-1142.
39. De Haan-Bosch M, Gómez-Tomás A, Baños JE, Farré M. *Dallas Buyers Club (2013): la investigación clínica con fármacos durante la epidemia del sida de los años 80*. *Rev Med Cine*. 2015; 11:73-81.
40. Mateus JA, Baños JE, Papaseit E, Farré M. *El lado oscuro de los fármacos en el cine*. *Rev Med Cine*. 2015; 11:87-96.

## Historiofarmacoetimología de la escopolamina

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

Josep-E. Baños y Elena Guardiola

En el artículo anterior [1] considerábamos la historiofarmacoetimología de la atropina, uno de los fármacos más populares entre los farmacólogos. La atropina es el principio activo más conocido de las solanáceas, empleadas desde hace muchos siglos con fines diversos, que van de los estrictamente terapéuticos a los puramente homicidas. Menos conocida es la escopolamina a pesar de que se halla en muchos vegetales de esta familia. Su presencia conjunta con la atropina y sus propiedades farmacológicas similares llevaron a décadas de confusión respecto a los efectos de una y otra.

La escopolamina no presenta menos interés que la atropina, al menos desde el punto de vista historiofarmacológico, y es claramente diferente a ésta en muchos aspectos. Aunque su empleo terapéutico no haya sido tan amplio, y se utilice con menor frecuencia en la actualidad, pensamos que merece un análisis detallado por separado.

### ASPECTOS ETIMOLÓGICOS

#### Escopolamina

La escopolamina se encuentra presente en diversas solanáceas, como el beleño negro o hierba loca (*Hyoscyamus niger*), el beleño blanco (*Hyoscyamus albus*), el estramonio o burladora (*Datura stramonium*), la mandrágora (*Mandragora autumnalis*), la brugmansia (*Brugmansia candida*) y la escopolia (*Scopolia carniolica*). También se encuentra en la *Scopolia japonica*, la *Duboisia myoporoides* y la *Datura metel* [2]

El término escopolamina deriva precisamente del género *Scopolia*. Este nombre proviene del botánico italiano Scopoli (1723-1788), de la Universidad de Pavía, quien estudió en el siglo XVIII la planta conocida posteriormente como *Scopolia carniolica* [3].

¿Quién era Scopoli? Giovanni Antonio Scopoli (1723-1788) (Figura 1) nació en el Tirol y fina-

lizó sus estudios de medicina en Innsbruck. En 1750 el gobierno austríaco le envió a Carniola. Esta región pertenecía entonces al imperio austrohúngaro y se encuentra en la actual Eslovenia (se denomina *Kranjska* en esloveno) y se localiza alrededor de la actual capital, Liubliana. Con la desmembración del imperio tras la Primera Guerra Mundial, la mayor parte de la región se quedó en la recién creada Yugoslavia, excepto su zona más occidental que pasó a Italia. Sin embargo, tras la Segunda Guerra Mundial, la parte italiana pasó también a Yugoslavia.



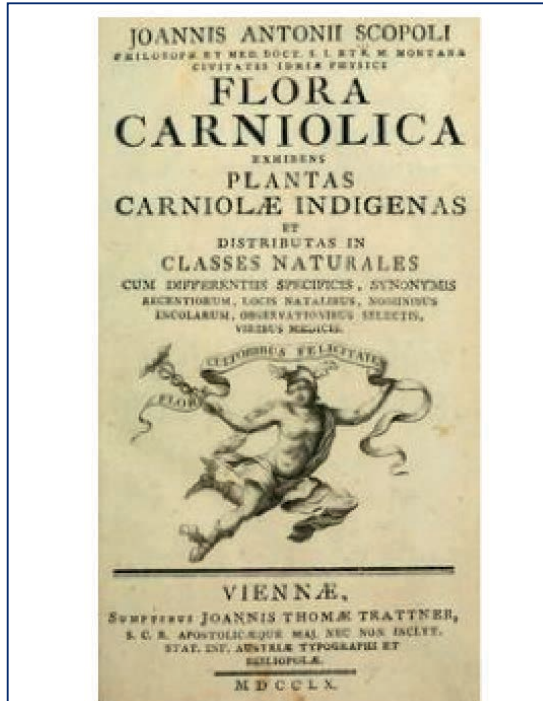
Figura 1. Giovanni Antonio Scopoli (1723-1788)

En esta región existían importantes minas de mercurio y a Scopoli se le encomendó la supervisión de la salud de los mineros. En sus ratos libres paseaba por la montaña y realizó acopio de múltiples plantas que describió en un catálogo de más de 1 500 especímenes vegetales que, con el nombre de *Flora Carniolica*, publicó en 1760 (Figura 2). Cuatro años después, Jacquin dio el nombre de *Scopolia carniolica*

#### Corresponding author

Josep-E Baños  
Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud.  
Universitat Pompeu Fabra  
Dr. Aiguader 88.  
08003-Barcelona  
josepeladi.banos@upf.edu

al principal descubrimiento de Scopoli, una planta con flores purpúreas (Figura 3) [4]. Carlos Linneo la llamó *Hyoscyamus scopolia*, pero la denominación de Jacquin se mantuvo. Más allá de la definición taxonómica, la especie no despertó más interés hasta finales del siglo XIX.



**Figura 2.** Portada de la obra *Flora carniolica* (1760) de Giovanni Antonio Scopoli, en la que describió una planta que más tarde sería denominada en su honor *Scopolia carniolica*.

### Hioscina

El término hioscina es un sinónimo de escopolamina. Deriva del nombre científico del beleño (*Hyoscyamus niger*) y fue el que se le dio al descubrir este compuesto, mucho antes que escopolamina. El nombre *Hyoscyamus* proviene del griego *hys-*, cerdo, y *kyamos*, judía [5]. La razón de esta asociación puede provenir tanto del hábito que tienen los cerdos de ingerirla como de que la planta está cubierta de pelos [6]. En inglés, el beleño también se conoce como henbane debido a sus efectos tóxicos en las gallinas que la picotean [5]. La escopolamina puede suponer hasta el 40% del total de los alcaloides presentes en el beleño [7].

### Burundanga

Un término popular que se emplea para nombrar a la escopolamina es burundanga, que significa cosa inútil o confusión, y que parece que proviene del Caribe y de Colombia donde la pronuncian “borondanga”, deformación de morondanga, un término formado por moron-

do (pelado, sin cabellos) que deriva a su vez de mundo (limpio), del latín *mundus* (limpio), y el sufijo despectivo -anga (como en fritanga). Quizá esta denominación se refiere al efecto que produce, que deja la mente en blanco, sin conciencia ni memoria [8].

### **ASPECTOS HISTÓRICOS**

El empleo de la escopolamina en medicina es muy antiguo. Para algunos autores [9], su uso podría remontarse a las civilizaciones anteriores a la edad de bronce. Aunque no existe evidencia escrita, algunos estudios antropológicos sugieren que culturas como la azteca americana y la chamico india conocían y utilizaban plantas que la contenían. Esto mismo se aplicaría a los aborígenes australianos, lo que indicaría su amplia difusión y empleo. Curiosamente, miembros de movimientos contraculturales en Europa y Australia seguían utilizando el beleño mascado hasta hace tan solo cincuenta años [10].

La medicina grecorromana conocía las tres especies de *Hyoscyamus albus* (beleño blanco, flor de la muerte, adormidera de zorra), *niger* y *muticus* (beleño egipcio) [7]. Dioscórides recomendaba la primera especialmente como analgésico y reconocía la capacidad de las otras dos para causar letargia y delirios. Según Plinio, el beleño era conocido en Grecia como *Herba Apollinaris* y la ingerían las sacerdotisas de Apolo para facilitar sus oráculos. También parece que las del oráculo de Delfos inhalaban beleño [11].



**Figura 3.** Portada de la obra *Flora carniolica* (1760) de Giovanni Antonio Scopoli, en la que describió una planta que más tarde sería denominada en su honor *Scopolia carniolica*.

Durante la Edad Media el empleo de alcaloides tropánicos, especialmente de escopolamina, estaba bastante extendido en Europa. Se realizaba en forma de ungüentos que producían cuadros alucinatorios y delirantes, entre los que era frecuente la sensación de volar [1]. Muchas personas, especialmente mujeres, que los consumían fueron acusadas de brujería y asesinadas por este motivo. Paradójicamente, parece que se les daba una bebida de beleño antes de ejecutarlas para hacerles el tránsito menos doloroso [7]. En Latinoamérica, el empleo de plantas conteniendo escopolamina ha sido también muy frecuente. Destaca en este sentido la *Brugmansia*, conocida popularmente como borrachero, lágrima de ángel o trompeta de ángel, utilizada con objetivos rituales pero también como planta medicinal, alucinógena e intoxicadora desde hace siglos [12].



**Figura 4.** Albert Ladenburg (1842-1911), descubridor de la hioscina

Fue Rudolf Buchheim, el creador de la farmacología experimental, quien empezó a sospechar que los efectos de los extractos de beleño no eran debidos a la atropina, sino a un segundo alcaloide [3]. Este fue finalmente aislado por Albert Ladenburg (Figura 4) en 1880 a partir del *Hyoscyamus niger* y le llamó hioscina porque creía que era un isómero de la hiosciamina (Figura 5) [13].

376. A. Ladenburg: Ueber das Hyoscin.  
(Eingegangen am 26. Juli; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)  
Schon früher habe ich mitgeteilt (diese Berichte XIII, 910), dass in dem Hyoscyamus neben dem Hyoscyamin noch ein zweites Alkaloid vorkommt, welches bisher zuweilen als amorphes Hyoscyamin von dem krystallinischen Hyoscyamin, über dessen chemische Natur meine früheren Untersuchungen einige Aufklärungen gegeben haben, unterschieden wurde. Dasselbe bleibt nach der Entfernung des langsam auskrystallisirenden Alkaloids in der Mutterlauge zurück und kommt als brauner, zäher Syrup im Handel vor. In dieser Form habe auch ich es von Merck in Darmstadt bezogen.

**Figura 5.** Publicación donde se describió el aislamiento de la hioscina (1881)

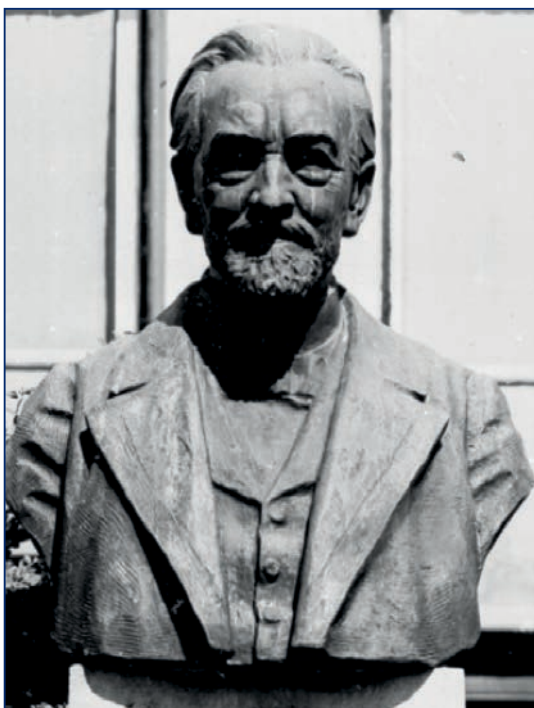
El término hioscina se debía a von Höhn y Reichardt, quienes lo habían creado en 1871 para designar a la base producida por la descomposición de la hiosciamina [14]. Sin embargo, el propio Ladenburg demostró que esta base era la tropina, por lo que le aplicó el nombre al nuevo alcaloide [2]. Hasta diez años más tarde, Ladenburg y otros investigadores estaban convencidos de que la hioscina era isomérica con la atropina y, por tanto, los efectos de ambas eran prácticamente idénticos.

En 1892, Ernst A. Schmidt (Figura 6) aisló el principal componente del rizoma seco de la *Scopolia carniolica*, que identificó como idéntico a la hioscina (Figura 7) [15]. En años posteriores varios investigadores, que no aceptaron que fuera el mismo principio activo, propusieron el nombre escopolamina [2]. En los años siguientes prosiguió el debate entre Schmidt y Ladenburg sobre las diferencias entre hioscina y escopolamina. Cuando finalmente se reconoció que eran la misma molécula, el debate siguió sobre qué nombre era preferible para el alcaloide. Algunos autores preferían mantener el de hioscina, ya establecido, mientras que otros querían evitar la confusión entre hioscina e hiosciamina. Incluso Merck [16] se incorporó a la polémica y estableció que en el catálogo de su empresa mantendría la hioscina como la base extraída del beleño, mientras que reservaría el nombre escopolamina a la extraída de la *Scopolia carniolica*. En las décadas siguientes los dos nombres, hioscina y escopolamina, se siguieron utilizando de forma paralela, con una preferencia de los autores de lengua inglesa por hioscina y de los alemanes por escopolamina. En la década de 1920, la denominación hioscina se abandonó y solo se empleó en el Reino Unido y en países asociados. La United States Pharmacopoeia escogió

en 1916 el nombre de escopolamina [2]. Sin embargo, hioscina es la denominación común internacional del fármaco.

Los primeros estudios farmacológicos completos se realizaron en 1886 en el Instituto de Farmacología de Dorpat. Rudolf Kobert (1854-1918) la diferenció de la atropina y concluyó que tenía acciones narcóticas leves y que podría utilizarse en clínica [2]. Sin embargo, el primer estudio clínico con hioscina purificada ya lo había realizado Rudolf Gnauck en la clínica psiquiátrica de la Charité en Berlín para evaluar los efectos narcóticos y sedantes y lo había publicado en 1882 [17].

Lewin realizó la primera descripción completa de los efectos de la escopolamina en 1924 [18]: “They feel a pressure in their head, as if a heavy body had been laid upon it. At the same time, they begin to feel as if an invisible power was forcing their eyelids shut. Objects appear to the blurry eye as if stretched into the distance. Eyes wide open, all sorts of visual hallucinations appear; for example, a black circle on a silver background, or a green on a Golden. Then the lids close for sleep. Smell and taste also experience changes. Visions haunt the slumbering individuals”.



**Figura 6.** Ernst A. Schmidt (1845-1921), descubridor de la escopolamina

## LA ESCOPOLAMINA EN LA OBRA DE SHAKESPEARE

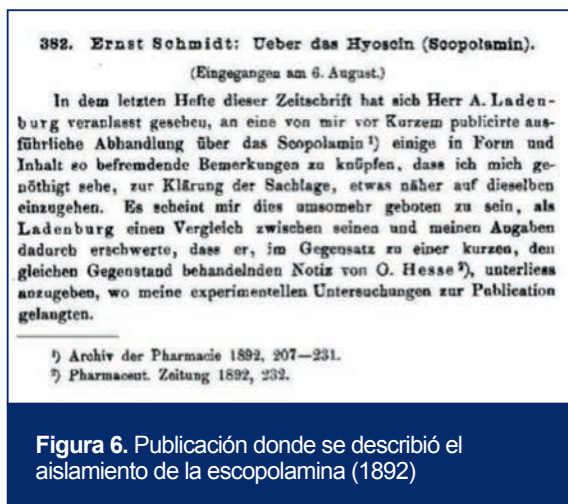
Shakespeare debió ser un buen conocedor de los venenos de su época, que utilizó en los argumentos de sus obras de forma frecuente como en *Romeo y Julieta* (belladona o mandrágora), *Macbeth* (belladona y cicuta) y *Hamlet* [19]. En esta última, el fantasma del padre revela al príncipe Hamlet que fue su hermano, ahora casado con su esposa y rey, quien le asesinó vertiendo un vial de beleño en su oído mientras dormía. Así aparece en la escena quinta del acto primero:

“Sleeping within mine orchard  
My custom always in that afternoon,  
Upon my secure hour thy uncle stole,  
With juice of cursed hebona in a vial  
And in the porches of mine ears did pour [...]   
Thus was I, sleeping, by a brother’s hand,  
Of life, of crown, of queen, at once dispatch’d”.

En algunas traducciones al castellano y al catalán, no aparece la referencia específica al beleño y se prefiere hablar de veneno o sustancia venenosa. Sin embargo, por razones desconocidas, en algunas aparece el tejo como elemento utilizado en la intoxicación. Así, en la traducción castellana de José María Valverde [20] se dice: “Cuando dormía en mi jardín, como era mi costumbre en la siesta, en mi hora tranquila, tu tío entró furtivo llevando en una ampolla jugo del maldito tejo, y por los vestíbulos de mis oídos vertió el leproso elixir [...] Así, mientras dormía, fui despojado por la mano de hermano de la vida, la corona y la Reina, todo a la vez”. En una nota a pie de página, el traductor hace notar “Hebonon, término oscuro, al parecer en relación con *henbane*, beleño”.

En la traducción catalana de Salvador Oliva [21], aparece de nuevo el tejo:

“Jo dormia al jardí,  
la meva hora tranquil·la, quan va venir  
el teu oncle  
amb una ampolla de verí, tret del teix maleït,  
i em va vessar a la porta de l’orella  
l’elixir de la lepra [...]   
Així, mentre dormia  
vaig ser desposseït, per la mà d’un germà,  
de la vida, la reina i la corona”.



**Figura 6.** Publicación donde se describió el aislamiento de la escopolamina (1892)

En este caso, el traductor comenta a pie de página que el envenenamiento por vía ótica era una forma popular en Italia y que se creía que se podía contraer la lepra de esta forma. Ni Valverde ni Oliva hacen referencia a porqué traducen *hebona* por tejo, sustancia naturalmente tóxica pero alejada de las solanáceas. No ha ayudado a ello que según el origen del manuscrito se utilicen términos distintos. Así, en la ediciones de Quartos se encuentra *hebona* y en las de Folios *hebenon*, que se ha reconocido como *henbane* (beleño). Ello ha llevado a notables controversias sobre cuál sería en realidad el veneno empleado. Así, se ha especulado también que sería en realidad cicuta (hemlock), ya utilizada por Shakespeare en otras de sus obras. Sin embargo, parece aceptado que se refería al beleño y se ha defendido que el método seguido para la intoxicación era perfectamente razonable [22,23]. El tema del asesinato del rey Hamlet se ha revisado en diversas publicaciones, a las que los autores refieren a los interesados [22-26]. Más recientemente, se ha publicado una novela donde el beleño también se utiliza con propósitos homicidas [27].

### **LA ESCOPOLAMINA EN INVESTIGACIONES POLICIALES. SU USO CON FINALIDADES DELICTIVAS**

Tras la identificación de la escopolamina, y al iniciarse su empleo en humanos, quedó manifiesta su capacidad para producir adormecimiento, euforia, fatiga y sueño. Este efecto hipnótico se vio que acababa en narcosis al aumentar la dosis [9].

No pasó mucho tiempo hasta que Schneiderlin sugiriera su uso como anestésico. En 1902 empezó a utilizarse en analgesia obstétrica en lo que se llamó sueño crepuscular (*twilight sleep* o *Dämmer Schlaf*). El empleo de la escopolamina asociada a morfina pretendía un parto sin dolor, contradiciendo la sentencia bíblica del Génesis, lo que fue motivo de notables controversias, a las que se añadió la falta de datos sobre la seguridad del procedimiento [28]. En realidad, se pretendía más que la paciente no conservara recuerdo alguno de la experiencia del parto que abolir realmente el dolor, ya que se daba una dosis de morfina al inicio de las contracciones, mientras que la administración de escopolamina se repetía a continuación en varias ocasiones para conseguir el estado deseado y prevenir su recuerdo. El efecto se determinaba mediante la utilización de pruebas que establecían si el momento de la falta de recuerdo ya se había alcanzado.

Pronto se tuvo la idea de que la situación de sueño crepuscular podía aprovecharse en los interrogatorios de la policía para inducir una situación en la que se abolía la voluntad del interrogado lo que podía evitar que mintiera. Había nacido el concepto de “suero de la verdad” [29]. Su origen se debe a Robert Ernst House, un médico especialista en obstetricia que trabajaba en un pequeño pueblo de los Estados Unidos. Tras observar los efectos del sueño crepuscular en sus pacientes, llegó a la conclusión de que podía utilizarse en convictos para obtener respuestas verdaderas. Su trabajo más famoso se publicó en 1922 [29]; en él explicaba su interés por la escopolamina y defendía su empleo en los interrogatorios. Hubo un largo debate sobre su eficacia y su uso decayó a mediados de la década de 1930 por los efectos indeseables asociados a su empleo. El concepto, sin embargo, persistió durante algún tiempo con el empleo de los barbitúricos como el tiopental sódico o el amobarbital sódico. Este tema ha sido ampliamente tratado por Geis [28] y Winter [30]; a ellos remitimos a los interesados en conocer más detalles de esta curiosa historia del empleo de fármacos con objetivos policiales.

Sobre los usos delictivos de la escopolamina también existe bibliografía abundante e interesante. La primera descripción de gran repercusión pública fue su empleo homicida



en el popular caso de Cora Crippen, intoxicada en 1910 por su esposo, el doctor Hawley Harvey Crippen, para poder irse con su amante [31,32]. Este había comprado cinco gramos de escopolamina y fue inculpado tras el hallazgo de restos de un cadáver en su casa con grandes cantidades de escopolamina, que se identificaron como pertenecientes a su esposa. Juzgado y declarado culpable, fue ejecutado. Un siglo después, Foran et al. [33] publicaron un estudio de los mismos restos donde contradecían que fueran de la esposa de Crippen y afirmaban que, en realidad, eran de un hombre, lo que creó una gran polémica.

También recientemente se ha usado la escopolamina -llamada entonces burundanga-para delinquir: por medio de la sumisión química que produce se han referido casos de abusos sexuales y robos, que después las víctimas no recuerdan [34]. Aunque quizá se ha exagerado su utilización en España, recientemente se ha confirmado su empleo con tal objetivo [35].

Estos usos delictivos también se han reflejado en el cine [36]. Así, la película *Buscando a Miguel* (2007) muestra el uso de la burundanga por parte de delincuentes en Colombia para conseguir la sumisión química.

Estos usos ya estaban descritos en obras literarias previas. Así, Raymond Chandler ya empleó la escopolamina en su novela *Farewell, my lovely* (Adiós muñeca). En ésta, un médico se la inyecta al detective Philip Marlowe en un interrogatorio. Marlow describe las sensaciones inducidas por la droga [37] de esta manera: "Dope, I had been shot full of dope to keep me quiet. Perhaps scopolamine too, to make me talk. Too much dope for the time".

Asimismo, en la película basada en la novela, *Murder my sweet* (Historia de un detective, 1944), se muestra claramente los efectos alucinatorios y disruptivos de la realidad causados por la administración de escopolamina [36].

## **EL EMPLEO ACTUAL DE LA ESCOPOLAMINA EN TERAPÉUTICA**

Como se ha comentado, la administración de escopolamina se acompaña de un cuadro de somnolencia, euforia y amnesia, lo que hizo que se utilizara durante muchos años como anestésico para inducir el 'sueño crepuscular', indicación abandonada hace tiempo. Como medicación preanestésica asociada a opioides su uso persistió durante tiempo hasta ser abandonada en la mayoría de los países hace algunas décadas.

En España se dispone de escopolamina con indicación preanestésica; en este caso, el hidrobromuro de escopolamina se utiliza como premedicación en la anestesia para reducir la salivación excesiva y las secreciones del tracto respiratorio [39].

En el pasado, la escopolamina también fue utilizada como analgésico y para reducir los espasmos de la enfermedad de Parkinson [2]. También se ha utilizado en el mareo cinetótico en forma de parches transdérmicos y como midriático en procedimientos oftalmológicos [38]. En algunos casos también se ha utilizado en el control de las náuseas por morfina y de los vómitos postquirúrgicos y para reducir la producción de saliva.

Actualmente, el butilbromuro de escopolamina forma parte de diversos fármacos indicados en el tratamiento de espasmos del tracto gastrointestinal, biliar y genitourinario, incluyendo cólico biliar y renal, y coadyuvante en aquellos procesos de diagnóstico y terapéutica en los que el espasmo puede suponer un problema, como la endoscopia gastro-duodenal y la radiología. Existen diversas presentaciones, en forma de comprimidos, supositorios y soluciones inyectables [39].

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la atropina. *Act Farmacol Ther.* 2017; 15:212-219.
2. Foley PB. Beans, roots and leaves. A history of the chemical therapy of parkinsonism. Doctoral dissertation submitted to the Bavarian Julius Maximilian University. Würzburg; 2001. p. 41-75.
3. Sneider W. Drug discovery. A history. Chichester: John Wiley & Sons; 2005. p. 95-96.
4. Holmes H. The natural history of *Scopolia carniolica*. *Pharm J Trans.* 1889; 468.
5. Haubricht WS. Medical meanings. A glossary of word origins. 2ª ed. Filadelfia: American College of Physicians; 2003.
6. Skinner HA. The origin of medical terms. Baltimore: William and Wilkins; 1961.
7. Wink M. A short history of alkaloids. En: Roberts MF, Wink M (eds.). *Alkaloids: biochemistry, ecology and medicinal applications*. Nueva York: Plenum Press; 1998. p. 11-44.
8. Burundanga. <http://etimologías.dechile.net/?burundanga>. Consultado el 22 de octubre de 2017.
9. Thearle J, Pearn J. The history of hyoscine. *Hist Sci Med.* 1982; 17 (Spec2): 257-262.
10. Sands JM, Sands R. Henbane chewing. *Med J Aust.* 1976; 2: 55.
11. Mann J. Murder, magic and medicine. Londres: Oxford Univ Press; 1992.
12. Herrera Pontón J. La medicina en la época precolombina. Los psicoestimulantes y los venenos de flechas: precursores de la anestesia. En: Orticochea Aguerre MH (ed.). *Arqueología y curanderismo. A propósito de la Colección Orticochea*. Bogotá: Amarey Nova Medical; 2005. p. 33-62.
13. Ladenburg A. Ueber das Hyoscin. *Ber Atsch Chem Ges.* 1881; 13: 254.
14. von Hoehn H, Reichardt E. Ueber Gewinnung und Zusammensetzung des Hyoscyamins. *Ann Chem Pharm.* 1871; 157: 98.
15. Schmidt EA. Ueber das Hyoscin (Scopolamin). *Ber Atsch Chem Ges.* 1892; 25: 2601-2607.
16. Merck L. The present state of the hyoscine-scopolamine question. *J Soc Chem Industry.* 1897; 16: 515.
17. Gnauck R. Ueber die Anwendung des Hyoscin bei Geisteskranken. *Charité Annalen.* 1882; 7: 448.
18. Lewin L. *Phantastica. Die Betäubenden und Erregenden Genußmittel für Ärzte und Nichtärzte*. Berlin: George Stilke; 1924.
19. Tabor E. Plant poisons in Shakespeare. *Economic Botany.* 1970; 24: 81-94.
20. Shakesperare W. *Hamlet. Macbeth*. Barcelona: Planeta; 1980. p. 25-26. Traducción de José María Valverde.
21. Shakespeare W. *Hamlet*. Biblioteca Pompeu Fabra, vol. 1. Barcelona: Editorial Destino; 2003. p. 82. Traducción de Salvador Oliva.
22. Kotsias BA. Hamlet, el beleño y los canales iónicos. *Medicina (B Aires).* 1998; 58: 433-438.
23. Kotsias BA. Scopolamine and the murder of King Hamlet. *Head & Neck Surg.* 2002; 128: 847-849.
24. Macht DI. A pharmacological appreciation of Shakespeare's Hamlet: on instillation of poisons into the ear. *Johns Hopkins Bull.* 1918; 329: 165-170.
25. Huzinga E. Murder through the ear. *Pract Otorhinolaryngol (Basel).* 1971; 33: 361-365.
26. Eden AR, Opland J. Bartolommeo Eustachio's De Auditus Organism and the unique murder plot in Shakespeare's Hamlet. *N Eng J Med.* 1982; 307: 259-261.
27. Green JM. *The Tao deception*. Neutral Bay: Pantera Press; 2016.
28. Geis G. In scopolamine veritas. The early story of drug-induced states. *J Criminal Law Criminol.* 1959-1960; 50: 347-357.
29. House RD. The use of scopolamine in criminology. *Texas State J Med.* 1922; 18: 256-263.
30. Winter A. The making of "truth serum". *Bull Hist Med.* 2000; 79: 500-533.
31. Emsley J. *Molecules of Murder: Criminal molecules and classic cases*. Cambridge: RSC Publishing; 2008. p. 23-45
32. Trestail JH. *Criminal poisonings: investigational guide for law enforcement, toxicologists, forensic scientists and attorneys*. Totowa: Humana Press Inc.; 2001. p. 12-13.
33. Foran DR, Wills BE, Kiley BE, Kiley BM, Jacksin CB, Trestail JH. The conviction of Dr. Crippen: New forensic findings in a century-old murder. *J Forensic Sciences.* 2001; 56: 233-240.
34. Ardila-Ardila A, Moreno CB, Ardila-Gómez SE. Intoxicación por escopolamina ("burundanga"): pérdida de la habilidad para tomar decisiones. *Rev Neurol.* 2006; 42: 125-128.
35. Gomila Muñiz I, Puiguriguer Ferrando J, Quesada Redondo L. Primera confirmación en España del uso de la burundanga en una sumisión química atendida en urgencias. *Med Clin (Barc).* 2016; 147: 421.
36. Mateus JA, Baños JE, Papaseit E, Farré M. El lado oscuro de los fármacos en el cine. *Rev Med Cine.* 2015; 11: 87-96.
37. Chandler R. *Farewell, my lovely*. Nueva York: Alfred A. Knopf; 1940. [Se ha consultado la edición de Folio Society, Londres; 1989. p. 131]
38. Gonzales Gil P. La escopolamina. *Rev Química UCP.* 2010; 24: 11-13.
39. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Consultado el 30 de octubre de 2017.

Antonio G. García  
Instituto Fundación Teófilo  
Hernando  
Universidad Autónoma de  
Madrid

## Paul Janssen y el haloperidol

**Paul Janssen tenía una sorprendente intuición, que le llevaría al descubrimiento, con sus centenares de colaboradores, de 80 fármacos hoy en uso clínico**

El conductor, vestido con un impecable traje oscuro, me esperaba en la sala de llegadas del Aeropuerto de Bruselas. Me invitó a subir en el asiento del copiloto de un lujoso Mercedes y por una autopista iluminada me condujo hasta Beerse, un pueblo de 15.000 habitantes en la provincia de Amberes. La docena de palabras inglesas que durante el trayecto me dirigió, fue para comunicarme que íbamos a la casa de invitados de los laboratorios Janssen. Cuando llegamos, atardecía y nevaba; eran fechas prenavideñas del año 1992. Me recibió una amable señora quien me acomodó en una confortable habitación del primer piso de la casa, que antaño había sido la vivienda del doctor Paul Janssen y su familia, reconvertida en residencia para los científicos que visitábamos el inmenso complejo de laboratorios, oficinas y producción de medicamentos de Janssen Pharmaceutica, ubicada al norte de Bélgica, en Beerse. Me comunicó que a las 19 horas tendría una cena con el doctor Paul Janssen, con su colaborador doctor Marcel Borgés y con el profesor Teophille Godfraind, un farmacólogo de la Universidad de Lovaina.

Durante la cena, el doctor Paul, que así le llamaban sus colaboradores, nos contó que la comida la habían preparado los estudiantes de una escuela de hostelería que patrocinaba el Laboratorio, y que los camareros que la servían estaban haciendo prácticas. Durante la cena hablamos de farmacología de los canales de calcio que se activan por el voltaje. En mi laboratorio y en el de Godfraind se habían hecho experimentos con dos fármacos de Janssen, la flunarizina y la cinarizina, que se utilizaban para el tratamiento de vértigos, mareos y en la profilaxis de la migraña. Preci-

samente, el objetivo de mi viaje a Beerse obedecía a la invitación del doctor Paul para que expusiera mis resultados en una conferencia que impartiría al día siguiente en la empresa farmacéutica belga.

Pero aquella noche prenavideña, el doctor Paul Janssen estaba más interesado en tocar el piano, que dominaba con maestría; nos ofreció algunos de los villancicos navideños de varios países incluido España que había recogido, con música y letra, en un voluminoso libro lujosamente encuadernado, que me regaló al final de la memorable velada. Paul Janssen fue un hombre de excepcional talla científica, con una sorprendente intuición que le llevaría al descubrimiento, con sus centenares de colaboradores, de 80 fármacos que están en uso clínico en distintas enfermedades. Pero el descubrimiento de Janssen que más ha llamado mi atención, por el asombroso impacto social y sanitario que tuvo, fue el haloperidol.

Un apunte sobre la personalidad de Paul Janssen, que he tomado en parte de la monografía que sobre él ha escrito su colaborador Paul Lewi, nos ayudará a entender su extraordinario éxito en el diseño y desarrollo de medicamentos. Sus antepasados eran agricultores, gente decidida y tenaz de los que aprendió cosas como "Nunca debes creer lo que la gente dice o escribe" o "A veces es mejor hacer las cosas de otra manera". Su padre había fundado una pequeña empresa farmacéutica que fabricaba vitaminas y extractos de órganos. Quería que Paul trabajara en la fábrica pero él deseaba llevar a cabo sus propios proyectos, que pasaban por inventar

medicamentos sintéticos y definir sus propiedades farmacológicas mediante pruebas sencillas. Por ello, su padre le dio una especie de garaje en la fábrica y puso a su disposición a cuatro personas para que le ayudaran.

En el primer año, Janssen y su pequeño equipo sintetizaron nada menos que 500 nuevos compuestos químicos, siete de los cuales se convertirían con inusitada rapidez en medicamentos. Uno de esos compuestos, el yoduro de isopropamida, se prescribió masivamente para el tratamiento de gastritis y úlcera gastroduodenal, poco después de finalizarse la Segunda Guerra Mundial. Ello condujo a la rápida expansión del laboratorio que organizó de forma horizontal con grupos de trabajo alrededor de científicos competentes. Muchas veces contrataba a alguien porque tenía un talento especial, sin que realmente hubiera una plaza libre. Decía que “el laboratorio debía adaptarse a las habilidades de la gente que había o que venía a nosotros, y no al revés”. No dirigía las cosas desde la oficina, pues pasaba la mayoría del tiempo en los laboratorios, que visitaba a diario preguntando si había algo nuevo e interesándose por el trabajo y resultados de sus colaboradores. Admiraba más el valor que la inteligencia y decía que el valor se demuestra cuando parece que todo está perdido y uno se ve entre la espada y la pared.

Aunque era médico, Paul Janssen dominaba con soltura la química. Pronto descubrió que una estructura sencilla, la fenil-propil-amina, estaba presente en muchos compuestos biológicamente activos. Reparó en el hecho de que las moléculas de varios opioides analgésicos como la morfina y la petidina, esta última conocida también como meperidina, tuvieran en su estructura el grupo fenil-propil-amina. Sabía que una pequeña variación química podía ocasionar grandes diferencias en el perfil farmacológico-clínico de una determinada estructura química. Introduciendo variaciones en la fenil-propil-amina llegó a obtener analgésicos narcóticos 100 veces más potentes que la morfina, caso del fentanilo que todavía hoy tiene indicaciones clínicas para tratar el dolor crónico, en forma de parches transdérmicos.

En la criba de nuevas moléculas para conocer su potencial efecto analgésico central, se utilizaba una prueba sencilla, la placa calien-

te. Cuando se coloca el ratón sobre la placa y se eleva su temperatura, el animal comienza a lamerse las patas, está muy nervioso e intenta evadirse de la placa caliente. Un día se inyectó a los ratones un nuevo compuesto y, sorprendentemente, se quedaron tranquilos, sin moverse; permanecían sentados en la placa y no parecía que sintieran calor. Janssen intuyó que este nuevo compuesto podría tener indicaciones en enfermedades del sistema nervioso. Por ello, envió una muestra de polvo del compuesto R-1625, sintetizado el 11 de febrero de 1958, a su amigo psiquiatra de la Universidad de Lieja.

Poco después, en la clínica psiquiátrica ocurrió un hecho espectacular. Un joven ingresó con un cuadro de psicosis aguda, con acusados síntomas de agresividad y alucinaciones. El psiquiatra decidió administrar unos miligramos del compuesto R-1625 al paciente, ya que Paul le había comunicado que en ratas y perros tenía un buen perfil de seguridad. A los pocos minutos, ante la sorpresa del grupo de psiquiatras, el cuadro psicótico del paciente había remitido completamente.

Para hacernos una idea cabal del tremendo impacto mundial que pronto tuvo este hallazgo, podríamos hacer una incursión por la extraordinaria película *Amadeus*, que narra la vida de Wolfgang Amadeus Mozart y de su envidioso contemporáneo Antonio Salieri, en la corte del emperador José II de Habsburgo. La cámara nos muestra las imágenes de un antiguo manicomio, con enfermos desnutridos, con posturas estereotipadas variadas y otros encadenados a las paredes. Salieri era uno de aquellos pacientes; había enloquecido de envidia porque, a pesar de ser un gran compositor, la genialidad de Mozart había ensombrecido su obra. El manicomio presentado con tanta crudeza en la película, era el modelo de “hospital psiquiátrico” al uso, hasta que a finales de los años 50 del siglo pasado, el compuesto R-1625 de Janssen irrumpiera en la clínica psiquiátrica y convirtiera la dantesca imagen de los manicomios en la mucho más humana imagen de los modernos hospitales psiquiátricos.

El compuesto R-1625 se bautizó con el nombre de haloperidol. Recibió este nombre porque en la molécula del opioide meperidina, los químicos de Janssen sustituyeron el grupo propiofenona por el grupo de butirofenona, con dos grupos halogenados en su molécula.

**Janssen admiraba más el valor que la inteligencia**

**Aunque era médico, Janssen dominaba la química con soltura**

**El haloperidol es el paradigma de la intuición de Janssen para aprovechar observaciones casuales en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos; de este antipsicótico de referencia surgirían otros 17 en años venideros.**

Resultó que este fármaco había perdido sus efectos tipo morfina y había ganado lo que se dio en llamar efecto neuroléptico. Entusiasmados con sus efectos en el joven paciente psicótico, el grupo de psiquiatras de Lieja planificaron ensayos clínicos y en tan solo un año confirmaron la eficacia del haloperidol en la psicosis paranoide crónica, la manía o la esquizofrenia crónica rebelde al tratamiento. En octubre de 1959, el haloperidol sería comercializado en Bélgica con el nombre de Haldol. El uso en psiquiatría del haloperidol se extendió rápidamente por toda Europa y en el resto del mundo. Redujo drásticamente el tiempo de estancia en los hospitales de los enfermos psicóticos, la Organización Mundial de la Salud lo incluyó en su lista de medicamentos esenciales, y contribuyó a potenciar el estudio de la patogénesis de la esquizofrenia y al desarrollo de la psiquiatría biológica. Pero con ser todo ello importante, quizás lo más relevante fue el hecho de que se convirtiera en el patrón de referencia para el ulterior desarrollo de otros muchos antipsicóticos, con eficacia similar pero con menos efectos adversos, sobre todo, los relacionados con el parkinson medicamentoso, el temblor muscular y la acatisia

A pesar del éxito inicial, Paul Janssen quería sintetizar y estudiar un gran número de derivados del haloperidol. Sabía que un pequeño cambio en la estructura de una molécula podía producir nuevos efectos farmacológicos y clínicos. Pero necesitaba un modelo animal de esquizofrenia que le permitiera estudiar los compuestos sintetizados. Casualmente, Paul conoció al médico que acompañaba a los ciclistas belgas en las competiciones. Este médico observó que los ciclistas que tomaban el estimulante central anfetamina para mejorar su rendimiento presentaban un cuadro psicótico típico: mostraban un comportamiento estereotipado en el habla y en los gestos; había que forzarles para bajar de la bicicleta después de terminada la carrera. Rápidamente, el doctor Janssen y sus farmacólogos extrapolaron a la rata la sagaz observación del médico de los ciclistas. Los animales tratados con anfetamina también adoptaban un comportamiento estereotipado y cataléptico: mantenían posturas rígidas, roían en forma continua y mostraban movimientos agitados. Imagino la sorpresa de Paul y sus colaboradores cuando vieron que el haloperidol inhibía,

con eficacia y rapidez, estos síntomas psicóticos. Ello supuso un acicate para impulsar el estudio y descubrimiento de muchos nuevos antipsicóticos. Así, de Janssen Pharmaceutica surgirían 17 de ellos a lo largo de un periodo de 40 años.

El haloperidol y otros numerosos derivados que surgieron con los años en otros laboratorios, formaron el grupo de los antipsicóticos típicos. Su mecanismo de acción está basado en su capacidad para bloquear los receptores para el neurotransmisor dopamina. Pero precisamente, este bloqueo de los receptores ubicados en el cuerpo estriado, un centro cerebral que controla y regula los movimientos, generaba uno de los síntomas adversos más temibles de los antipsicóticos típicos el denominado parkinson medicamentoso, con alteraciones profundas en la coordinación del movimiento y la producción de temblores. Por ello, el hallazgo de otro grupo de antipsicóticos que, además de bloquear los receptores de dopamina también inhibían los de otro neurotransmisor, la serotonina, supuso un importante avance en la terapia farmacológica de la psicosis: con eficacia similar al haloperidol, y a veces superior, para controlar los síntomas de la esquizofrenia, los antipsicóticos atípicos surgirían con fuerza para relegar a segundo lugar al haloperidol en el tratamiento de los síndromes psicóticos. Dos de ellos, la risperidona y la paliperidona surgirían en Janssen Pharmaceutica. Aún así, hoy el haloperidol continúa siendo el antipsicótico de referencia en el desarrollo de nuevos medicamentos para tratar la esquizofrenia y otros síndromes psicóticos.

Al día siguiente de aquella velada prenavideña, un coche me recogió en la residencia de invitados. El frondoso jardín que rodeaba la casa estaba blanco de nieve, formando un bonito cuadro navideño. El conductor me dejó en el enorme Campus de Janssen Pharmaceutica, a la entrada del laboratorio Life Sciences, dirigido a la sazón por el doctor Marcel Borgés, del que a lo largo de los años me haría amigo. Marcel me enseñó los laboratorios de farmacología y luego me condujo a una salita de reuniones anexa a su despacho, en donde nos esperaban algunos de sus colaboradores entre otros, Hugo Geersts, quien más tarde se marcharía a los Estados Unidos, y David Powis. Tuvimos una excelente discusión científica que fue el inicio de una fructífera cola-

boración que duraría dos décadas. La colaboración se centró en el estudio del mecanismo de acción de nuevos antagonistas del calcio, moduladores del óxido nítrico y de los receptores nicotínicos. Algunos de ellos, enfocados al tratamiento del ictus, no superaron los ensayos clínicos de fase III pero otros si llegaron a la clínica. Mi laboratorio estudiaba con más profundidad el mecanismo de estos fármacos candidatos a desarrollos clínicos.

### En Gante, la visión del tríptico del Cordero Místico de los hermanos Van Eyck me dejó sin palabras

Fue un viernes intenso, el de mi primera visita a Janssen. Pero la amabilidad con la que fui recibido no terminaría aquel día con la visita a las instalaciones de Janssen, la reunión científica, la comida en el inmenso comedor de Janssen y mi conferencia. Al día siguiente me recogió un coche con conductor y en compañía de una señora bien parecida que hizo de guía, me llevaron a Brujas, una ciudad-museo de cuento de hadas, y luego a Gante. La visión del tríptico del Cordero Místico de los hermanos Humberto y Jean Van Eyck, a la entrada de la Iglesia de San Bavón de Gante, me dejó sin palabras.

Paul Janssen quiso seguir investigando hasta el final de su vida. Cuando se jubiló, pidió al doctor Paul Lewi, uno de sus colaborado-

res más cercanos desde que comenzara su aventura descubridora de fármacos, que le ayudara a crear un Centro de Diseño Molecular. Recuerdo que en su gran oficina de Janssen Pharmaceutica, en donde trabajaban unas 3.000 personas, tenía modelos tridimensionales mecánicos de estructuras moleculares, sobre los cuales me comentaba, en mis visitas posteriores a Janssen Pharmaceutica, algunas sustituciones químicas que habían conducido a fármacos interesantes. Esa afición por la química médica alcanzó su cenit en el Centro de Diseño Molecular Computacional. Se habilitó una casa de campo con un superordenador y un reducido número de colaboradores. Allí descubriría un nuevo grupo de compuestos antivirales contra el sida, inhibidores de la transcriptasa inversa; uno de ellos, la etravirina, llegó a la clínica.

El doctor Paul Janssen murió repentinamente cuando se encontraba en un congreso en Roma; tenía 77 años. Murió como quería, enfrascado en tareas científicas. Su obra fue monumental pues contribuyó a poner 80 nuevos medicamentos al alcance de médicos y pacientes, una gigantesca contribución al bienestar de la humanidad.

*“Siempre he procurado buscar un árbol de copa ancha para cobijarme del inclemente sol con que la vida nos vulnera. Mi amistad con Paul Janssen y algunos de sus colaboradores fué ese árbol de ancha copa”*

*(A.G.García).*

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.*

## A NIVEL DE

Francisco Sala  
Instituto de Neurociencias  
Universidad Miguel Hernández/ CSIC

Nivel es una palabra muy usada en el español hablado y, por supuesto, también en el lenguaje médico científico. Ello se debe a sus distintos significados y también a la traducción automática del vocablo inglés *level* sin atender al contexto. Decimos 'los fármacos producen efectos en distintos **niveles funcionales**', 'los agonistas parciales son fármacos con **nivel bajo** de eficacia', '**los niveles plasmáticos** de gentamicina aumentan en la insuficiencia renal', 'la clozapina es efectiva con niveles bajos de bloqueo del receptor dopaminérgico', 'la metformina reduce los **niveles de glucosa** en sangre', 'la morfina inhibe la transmisión de los impulsos nocisensibles a **nivel de médula espinal**'; hablamos de niveles de significación, niveles de anestesia, niveles de sueño, niveles de dolor, niveles de resistencia a los antibióticos, niveles de expresión de un receptor..., los ejemplos son innumerables. Sin embargo, no siempre estamos haciendo un uso óptimo del término; hay margen de mejora, a veces muy amplio. Vamos a considerar con más detalle algunos casos.

La RAE define la palabra 'nivel' como:

1. **Altura** que algo alcanza, o a la que está colocado (el nivel de la riada).
3. **Medida** de una cantidad con referencia a una escala determinada' (nivel de renta, de glucosa).
4. **Categoría**, rango.

Además hay otras cuatro entradas que no vamos a considerar aquí.

Parece claro que varios de los ejemplos anteriores encajan bastante bien con la definición 3, ya que se refieren a **escalas** determinadas y que por lo tanto, son fácilmente **cuantificables**: la probabilidad, tras un análisis estadístico, de que unos resultados se deban al azar (nivel de significación), la capacidad de un fármaco para activar a un receptor (nivel de eficacia), la probabilidad de que un receptor esté unido a un fármaco antagonista (nivel de bloqueo), la profundidad (nivel) del sueño o de la anestesia, la intensidad (nivel) del dolor, la capacidad de los microorganismos de reproducirse en presencia de fármacos (nivel de resistencia). Es cierto también que en algunos casos el sustantivo '**grado**' podría aplicarse sin ningún riesgo de perder el sentido, así que lo dejaremos como una cuestión de estilo.

Casos un poco distintos serían los anteriormente referidos a la gentamicina o a la glucosa. En los dos ejemplos, 'nivel' se usa también de acuerdo con la definición 3 (que hasta se ilustra con 'nivel de glucosa'), pero en ambos casos también se emplean como sinónimo de '**concentración**', de gentamicina o de glucosa. Volvemos a las cuestiones de estilo, pero nos podemos preguntar ¿es mejor 'nivel', que 'concentración', o viceversa?. A pesar de que la RAE admite el sentido de 'concentración' para 'nivel' desde 2001, Fernando Navarro, en su libro mencionado en otras ocasiones (1), recomienda evitar el uso anglicado e inadecuado de 'nivel', al menos en textos

### Correspondencia

Francisco Sala  
Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan.  
San Juan (Alicante)  
fsala@umh.es

especializados. Personalmente confieso que tengo sensaciones un poco encontradas. Por un lado mi escuela ha sido la farmacología experimental, donde el uso de 'nivel' está limitado a contextos muy concretos, y además la palabra 'concentración' es precisa, en tanto que se refiere sin ambigüedad a la cantidad de una sustancia que está disuelta en un volumen determinado; por si fuera poco, te está recordando que no solo va asociada a números, sino también a sus correspondientes unidades, algo que se olvida con frecuencia y que a veces entraña riesgos grandes, así que por ahí coincidido con Navarro: mejor 'concentración'. Sin embargo, si hacemos abstracción de lo anterior y la precisión no es tan necesaria, no hay duda de que 'nivel' es una palabra más breve que 'concentración'...

Un caso más especial todavía es el que se refiere a los 'niveles de glucosa en sangre'. Porque, si bien el uso de la palabra 'concentración' alarga la frase, existe la posibilidad de utilizar el sufijo técnico **-emia**, que hace referencia precisamente a las concentraciones sanguíneas, plasmáticas o séricas de la sustancia que aparece antes del sufijo, y así, en nuestro caso, 'niveles de glucosa en sangre' se convierte elegantemente en '**glucemia**'. Parece lógico que con ese mecanismo se puedan formar legítimamente muchas otras palabras, con lo que dejamos al criterio del lector si prefiere 'niveles plasmáticos de gentamicina', 'concentraciones plasmáticas de gentamicina', o simplemente 'gentamicinemia' (atentos, eso sí, a las luxaciones lingüales).

El significado de "**Categoría, rango**" también está incluido en algunas expresiones que contienen la palabra 'nivel', por lo menos en un sentido figurado que es comúnmente aceptado. Así cuando hablamos de 'distintos niveles funcionales' nos referimos por ejemplo a niveles moleculares, celulares, de órganos, de sistemas, de organismos completos, e incluso más allá, niveles familiares, sociales, etcétera.

Las diferencias radican en el grado (¡nivel!) de **complejidad**, ya que el primer nivel está contenido en el siguiente, y así sucesivamente, implicando ese sentido de categoría, rango o jerarquía que existe dentro de una determinada organización. Por lo tanto, la escala figurada en la que aquí medimos el nivel es la complejidad. Si, por ejemplo, nos referimos a la furosemida, podemos decir que a nivel molecular impide la unión de cloruro en el cotransportador sodio-potasio-cloruro (NKCC2); a nivel celular inhibe el transporte de esas iones al interior de las células epiteliales de la rama ascendente gruesa del asa de Henle lo que, entre otras consecuencias celulares, hace disminuir la salida de potasio por canales iónicos de esas mismas células y aumentar la secreción de potasio en las células del epitelio de los tubos colectores; a nivel de órgano, en este caso el riñón, aumenta la diuresis con mayor eliminación de sodio, potasio y calcio; a nivel de organismo, disminuye la volemia y la presión arterial; a nivel de sociedad, por ejemplo, disminuye el gasto derivado de las complicaciones de la hipertensión arterial o de la insuficiencia cardíaca. Todos estos efectos (y muchos más) son consecuencia de la furosemida que, como fármaco que es, 'produce efectos en distintos niveles funcionales'.

Hoy en día (lo que ahora se dice 'a día de hoy'), y sobre todo entre políticos y medios de comunicación, es muy común el uso de '**a(l) nivel de**' + sustantivo (también 'a(l) nivel' + adjetivo), como traducción literal de la construcción inglesa *at the level of*. Acabamos de comentar cómo la palabra 'nivel' significa básicamente altura, y categoría/rango/complejidad en sentido figurado. ¿Es correcta entonces la expresión del primer párrafo: 'la morfina inhibe la transmisión de los impulsos nocisensibles a nivel de médula espinal'? Para justificarla, hay quienes aducen la estructura 'jerárquica' en la organización del sistema nervioso, de modo que si la inhibición se produjera en el encéfalo se estaría produciendo en un "nivel superior". El argumento en sí es discutible,



pero es que lo único que se quiere decir es que la morfina inhibe la transmisión **en** la médula espinal, **en** vez de **en** otras estructuras. Añadir la noción de categoría/rango/complejidad a la de localización, no solo alarga la frase sino que lo hace de manera engañosa e innecesaria. Esta disfunción resulta más evidente cuando tratamos ejemplos fuera del sistema nervioso, como en 'los AINE producen irritación **a nivel de mucosas digestivas**' (¿por qué no simplemente 'en las mucosas digestivas'?). Nos podemos encontrar con situaciones todavía más extrava-

gantes cuando se emplea 'a nivel de' en el sentido de contexto, como en '**a nivel de farmacocinética** la amiodarona se elimina lentamente'... (¿a qué altura o categoría queda situada la farmacocinética?)

En su "Diccionario panhispánico de dudas", la RAE recomienda evitar la locución 'a nivel de' en varias condiciones, así que resulta buena idea tantear si se puede sustituir por '**en el ámbito de**', '**con respecto a**', '**entre**' o simplemente '**en**'; ¡compruébenlo y verán las cosas desde otro nivel!

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Fernando A. Navarro. Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico (3ª edición). Versión 3.09; junio de 2017

# Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

## Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Contacto:

**Luis Gandía Juan.**

**Redactor Jefe.**

**Instituto Teófilo Hernando**

**Facultad de Medicina. UAM.**

**Avda. Arzobispo Morcillo, 4**

**28029-Madrid**

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

**c.e.: [luis.gandia@uam.es](mailto:luis.gandia@uam.es)**

# 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.

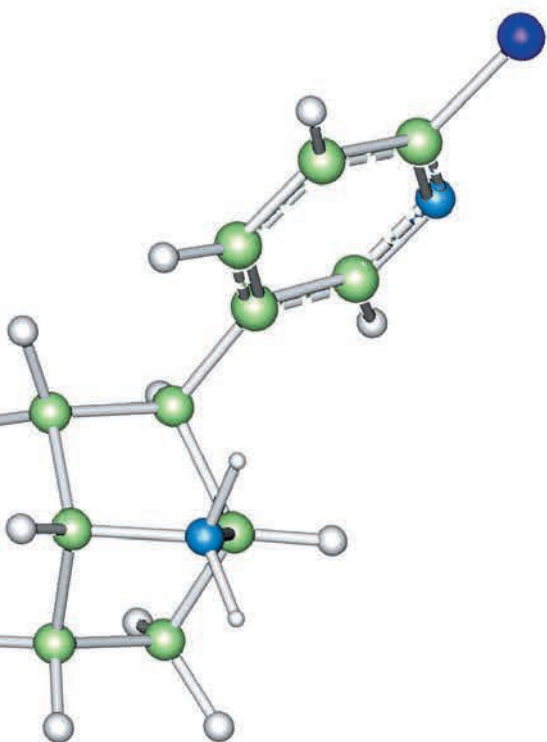
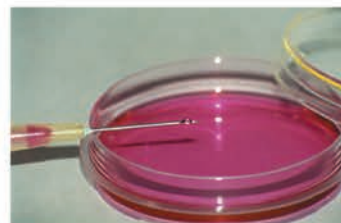
Cuotas anuales:

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))

# 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 IV 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